



KRONİK HBV İNFEKSİYONUNDA GÜNCEL TANI ve KÜR HEDEFLEYEN TEDAVİLER

DR PINAR KORKMAZ

KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İNFEKSİYON HASTALIKLARI AD

20.09.2024, ALİ EMİRİ EFENDİ KÜLTÜR MERKEZİ, İSTANBUL.

KHB TEDAVİSİNDE ELİMİZDE MEVCUT SEÇENEKLER

- Entekavir (ETV)
- Tenofovir dipivoksil fumarat (TDF)
- Tenofovir alafenamid fumarat (TAF)



NE ELDE EDEBİLİRİZ, NE BEKLİYORUZ?

- ⦿ Elde ettiğimiz etkin bir viral baskılanma
- ⦿ Buna bağlı olarak da kc inflamasyonu ve fibrozisde gerileme, siroz ve HCC riskinde azalma bekliyoruz.
- ⦿ **Tedavi ile nihai amacımız HBsAg kaybı**
- ⦿ Ancak hedefimize ulaşma şansı 10 yıllık bir tedavi sonunda %2-5
- ⦿ Mevcut NA ile **cccDNA** üzerine etkinlik sınırlı ve HCC riski etkin viral baskılanmaya rağmen devam ediyor.

HBsAg KAYBI NEDEN ÖNEMLİ?

- ◉ HBsAg kaybı olmadan tedavi sonlanımı, virolojik relaps riski taşıyor. Kür şansı düşük.
- ◉ HBsAg'nin kaynakları
 1. cccDNA
 2. Kromozoma entegre HBV DNA



ETKİN BİR VİRAL BASKILANMA BİZE NEDEN cccDNA KAYBI GETİRMİYOR?

- ⦿ cccDNA'nın uzun ömrü (net bir süre verilemiyor, infeksiyonun farklı dönemlerinde farklı bir yaşam süresine sahip)
- ⦿ Bazı çalışmalarda infeksiyonun ilk 1 yılında yarı ömrü >70 gün, 10 yıl sonrasında 300 gün.
- ⦿ rcDNA sentezini tamamen bloke etsek dahi cccDNA 60 günde yarılanıyor.
- ⦿ Mevcut NA ile rcDNA sentezini tam olarak bloke edemiyoruz (saptanamayan viral yük durumunda bile)

Why?

cccDNA HAVUZU

- ⦿ Mevcut NA ile devam eden düşük viral yük ile cccDNA havuzu sürekli doluyor.
- ⦿ Bozulma hızı yavaş (sadece yeni virion sentezi bloke edilerek aşmak güç)
- ⦿ **cccDNA sentezi bloke olması cccDNA bozulma hızını etkilemiyor.**
- ⦿ Diploid hepatositlerin %95'i 1 yıl içinde yenilenir.
- ⦿ Polipoid hepatositlerin %12'sinin ömrü yaklaşık 10 yıl.
- ⦿ Yeni cccDNA oluşumunu **tam olarak** bloke etsek dahi tam kür için uzun bir zaman gerekli (>6 yıl)

NEDEN YENİ TEDAVİLERE İHTİYAÇ VAR?

- cccDNA'nın eliminasyonu için bozulmasını hızlandırmalıyız (stoğu eritmek için)
- **Daha güçlü bir şekilde yeni cccDNA oluşumunu inhibe etmeliyiz.**
- Mevcut NA ile ilk aşamaya etkimiz yok, ikincisini ise etkin şekilde baskılayamıyoruz.

WHAT
DO
YOU NEED ?



HCV DE KÜR NASIL GERÇEKLEŞEBİLDİ?

- cccDNA'ya benzer genetik bilgi taşıyan bir sistem yok.
- Tüm replikasyon aşamaları sitoplazmada ve tüm genetik bilgi RNA'da
- HCV RNA yarı ömrü 2-3 saat
- Dolaşımdaki HCV yarı ömrü 45 dk
- Karaciğerde hücre başına 500 kopya HCV RNA
- Yarı ömür 3 saat olduğunda 1 haftada tüm vücuttan temizlenme (ilacın %100 etkinliği olmayacağından süre biraz daha uzun)
- Sonuç olarak **HCV kür ≠ HBV kür**



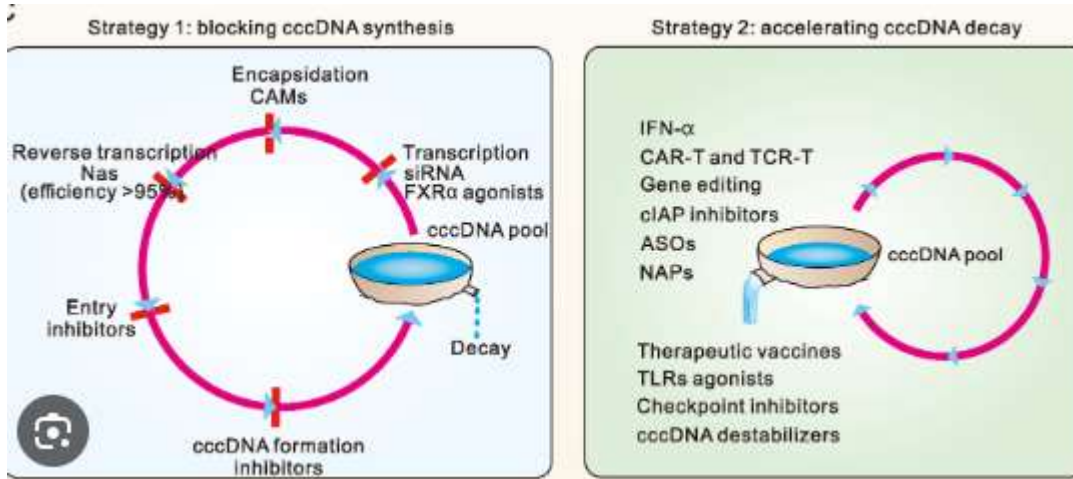
BİZİ BEKLEYEN YENİ TEDAVİLER

- Direkt etkili antiviraller (virus yaşam döngüsünün çeşitli aşamalarında bloke etmeyi hedefler)
- İmmünmodülatör tedaviler (Bozulmuş immün sistemi çeşitli basamaklarda güçlendirmeye çalışır)

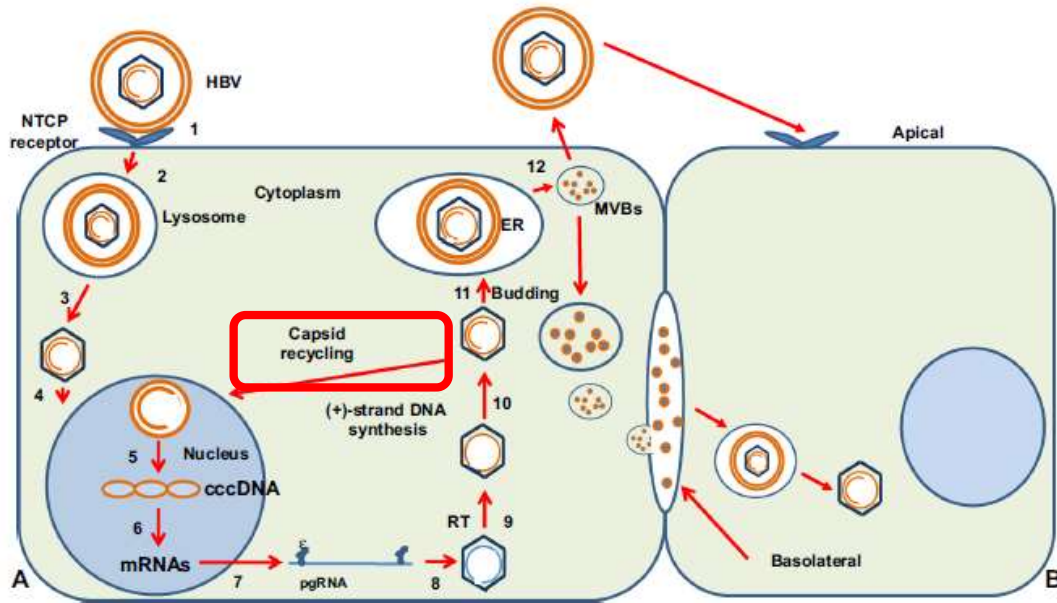


BAŞKA BİR BAKIŞ AÇISIYLA GRUPLADIĞIMIZDA

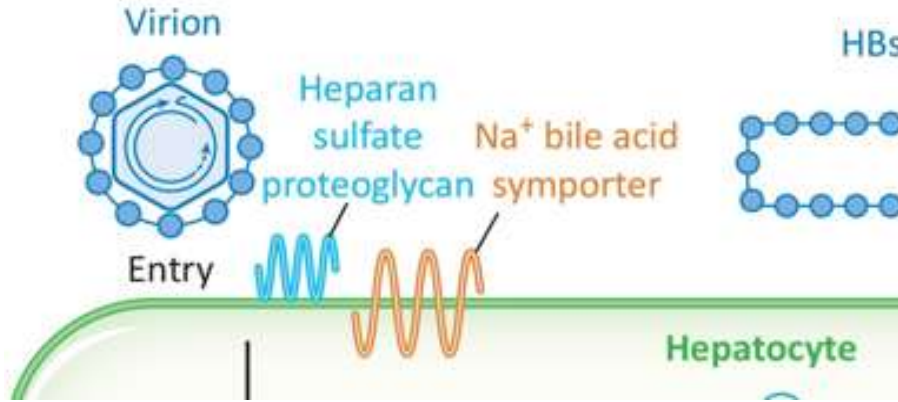
- cccDNA sentezini bloke edenler
- cccDNA bozulma hızını arttıranlar (bu grup ile başarı şansı daha yüksek)



HBV YAŞAM DÖNGÜSÜ



HEPATOSİTE GİRİŞTE BLOKE ETMEK.



BULEVİRTİDE, HDV'DE BİR UMUT, PEKİ HBV?

- NTCP (Na taurokolat kotransporter polipeptid) inhibitörleri (bulevirtide).
- HBsAg epitoplarına karşı antikor (Lenvervimab, tuvirumab)
- cccDNA sentezine etkisi var, bozulmaya etkisi yok.
- Bulevirtide kronik HDV'de kombine tedaviler ile HBsAg titresinde azalma sağlıyor.
- Ancak bu etki direk olarak HBV'ye atfedilemeyebilir.
- HDV RNA virusu ve aynı zamanda cccDNA gibi genetik bilgiyi depolayan bir yapı yok.
- RNA moleküllerinin yarı ömrü kısa, yeni HDV RNA sentezi bloke olduğunda mevcut RNA molekülleri bozulur ve hızlıca kandan kaybolur.

BULEVİRTİDE (BLV)

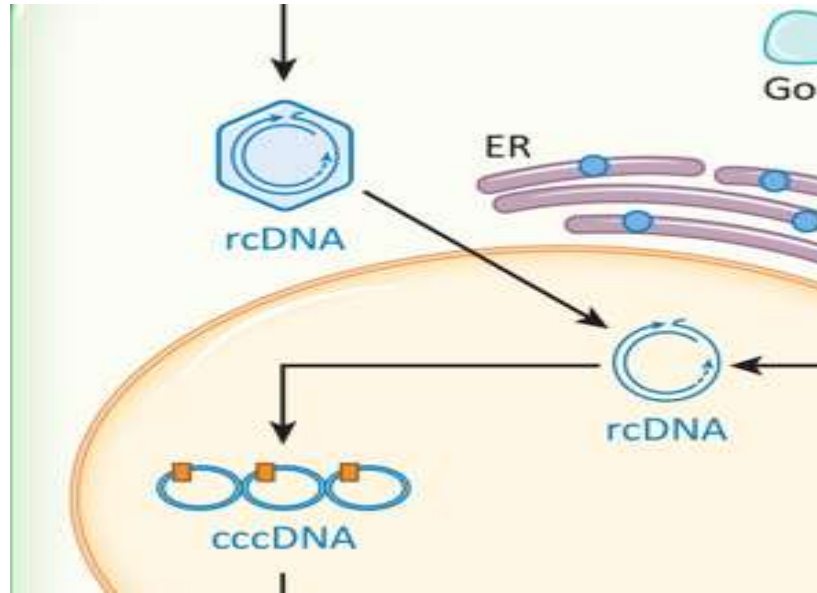
- 2 mg, 10 mg sc uygulama, KHD hastalarında, faz 3.
- KHD hastalarında 96. hafta sonuçlarında BLV 2 ve 10 mg monoterapisi ile HBsAg kaybı yok.
- TDF ile kombine kullanıldığında 2, 5 ve 10 mg BLV ile HBsAg kaybı yok.
- Peg-IFN ve 2 mg ve 10 mg BLV eklendiği hastalarda HBsAg kaybı mevcut, 1 hastada 10 mg BLV alan grupta HBsAg kaybı. IFN kombine hastalarda HBsAg kaybı oranı daha yüksek.
- **HBV monoinfekte hastalarda kullanımı için çalışmaya ihtiyaç var.**

[Heiner Wedemeyer](#) Bulevirdide monotherapy in patients with chronic HDV: Efficacy and safety results through week 96 from a phase III randomized trial, J Hepatol. 2024

[Heiner Wedemeyer](#) Safety and efficacy of bulevirdide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2023

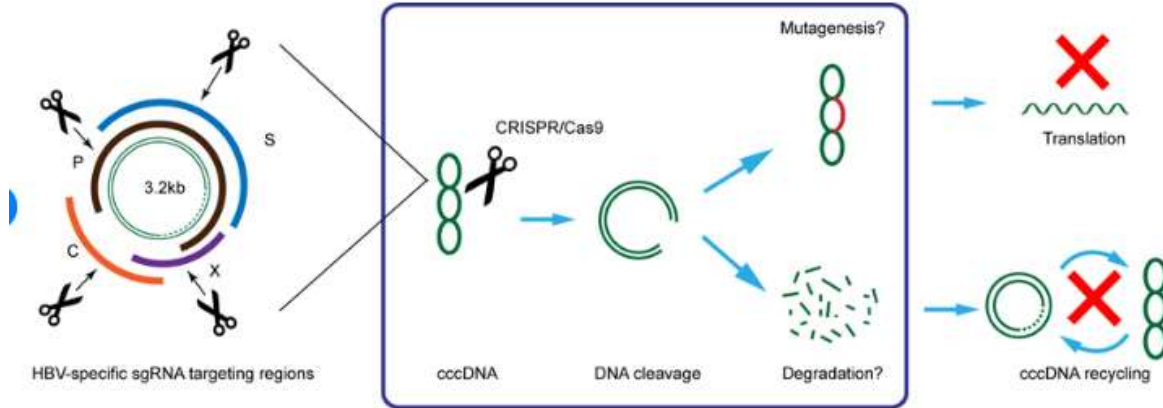
Asselah T. Bulevirdide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D. N Engl J Med. 2024

cccDNA'YI DİREKT HEDEFLEYEBİLİRİZ.



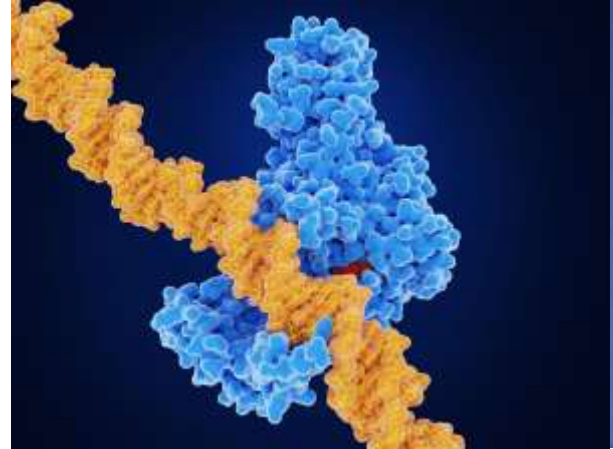
CRISPR-CAS9 NASIL ÇALIŞIYOR?

- Diziye özgü RNA kılavuzlu nükleaz
- Tasarımcı nükleazlar, **hedeflenen mutagenezi gerçekleştirmek için HBV genomu içindeki önceden tanımlanmış DNA dizilerini böler**
- Mutasyona uğramış cccDNA kopyalanabilir, ancak mutant viral proteinler viral replikasyonu gerçekleştiremez.



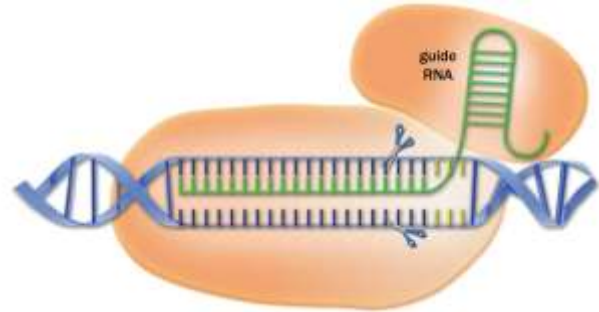
EPIGENETİK GEN SUSTURUCULAR

- Nükleotid dizisini deęiřtirmeden DNA veya ilişkili proteinlerin kimyasal olarak deęiřtirilmesini içerir.
- Aktif olarak kopyalanmış DNA'nın transkripsiyonel olarak inaktif duruma dönüştürür.
- DNA rehberliğinde epigenetik efektörler, hedeflenen modifikasyonlar için cccDNA'nın önceden tanımlanmış dizilerine yönlendirilir.
- **Pevonedistat prelinik alışma (HBx etkisini azaltır)**

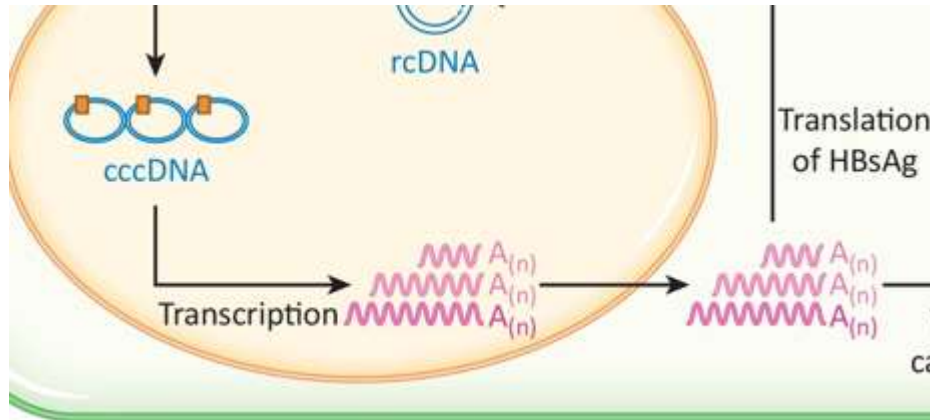


GEN-DÜZENLENMESİ, BU TEDAVİLERE NE KADAR YAKINIZ?

- Hücre ve hayvan deneyleri mevcut.
- Klinik araştırma yok.
- Finans, güvenlik, hepatosite aktarım, gen düzenlenmesi konusunda etkinlik ve son olarak da
- Konak genomuna etkileri ??? (indükledikleri mutasyonu konak genomunda da yapabilir)

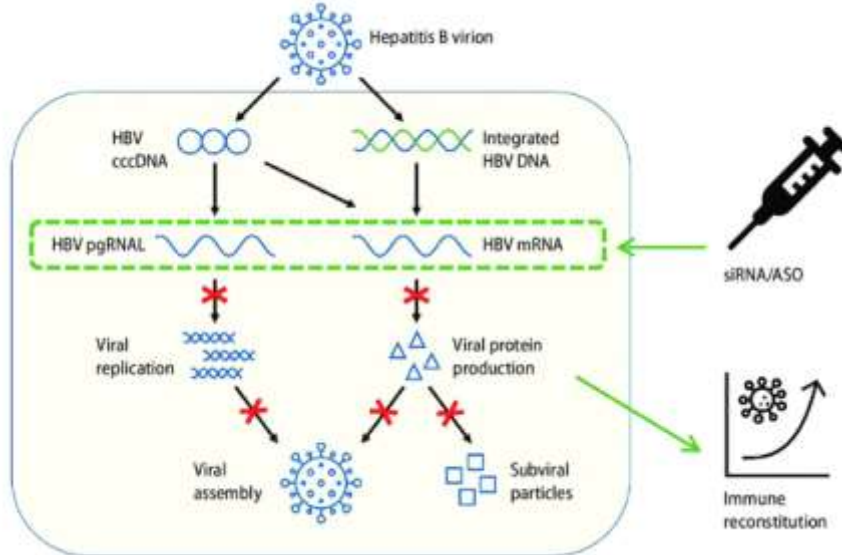


VİRAL TRANSKRİPTLERİ HEDEFLEYEBİLİRİZ.



siRNA

- siRNA (susturucu RNA) mRNA'yı hedefler, translasyonu inhibe eder.
- siRNA ve RNA kaynaklı susturma kompleksi (RISC) bağlanır.
- Hedef RNA sekansının inhibisyonu gerçekleştirilir.
- **cccDNA bozulması üzerine etkisi yok.**



JNJ-3989

- Faz 2b
- 85 NA alan HBeAg negatif hasta JNJ-3989 (4 haftada bir sc)+ JNJ-6379 (250 mg oral) 45 NA+plasebo alan hasta ile karşılaştırıldığında
- 48 haftalık tedavi sonunda HBsAg'de başlangıca göre 2 log düşme %33
- 48 haftalık tedavisiz takip sonunda %16 devam ediyor.
- Tedavi sonu ve takip sonu HbsAg kaybı yok.
- Takipte hastaların %33'ünde virolojik-biyokimyasal relaps (>2000 IU/ml)
- %4'üne tekrar tedavi başlanmış.

- En sık yan etki
- Enjeksiyon yeri ile ilgili
- ALT'de yükselme

VIR-2218

- Çok merkezli, faz 2 çalışmada, NA alan virolojik suprese hastalarda
- 20,50,100, 200 mg'lık dozlar plasebo ile karşılaştırılmış.
- 24 hafta sc uygulama, 24 hafta tedavisiz takip.
- Daha yüksek dozlar ile daha fazla HBsAg titresinde azalma
- **48 hafta sonunda HBsAg kaybı yok.**
- Güvenli, ciddi yan etki, tedavi kesilmesi yok.
- En sık yan etki enjeksiyon uygulaması ile ilgili ve ALT yükselmesi

Gane E, Evaluation of RNAi therapeutics VIR-2218 and ALN-HBV for chronic hepatitis B: Results from randomized clinical trials. J Hepatol. 2023

ANTİSENSE OLİGONUKLEOTİDLER (ASO)

- ASO hedef mRNA'ya bağlanıp onun bozulmasını tetikler.
- siRNA'dan farklı özellikleri mevcut.
- ASO, her iki tarafta RNA benzeri dizilerle çevrelenmiş, 15-25 bp uzunluğunda tamamlayıcı bir tek sarmallı DNA dizisine sahiptir.
- Bu tasarım, ASO'nun hedef diziye olan afinitesini artırır ve nükleaz bozulmasına karşı direncini artırır.
- siRNA'nın aksine, hepatositlere reseptör aracılı endositoz yoluyla girebilir ve öncelikle sitoplazmada lokalize olur, bu da daha sık dozlama ihtiyacına yol açar.
- RISC olmaksızın hedef diziyi bozmak için RNaz-H'yi alarak doğrudan mRNA'ya bağlanabilir.

BEPİROVİRSEN

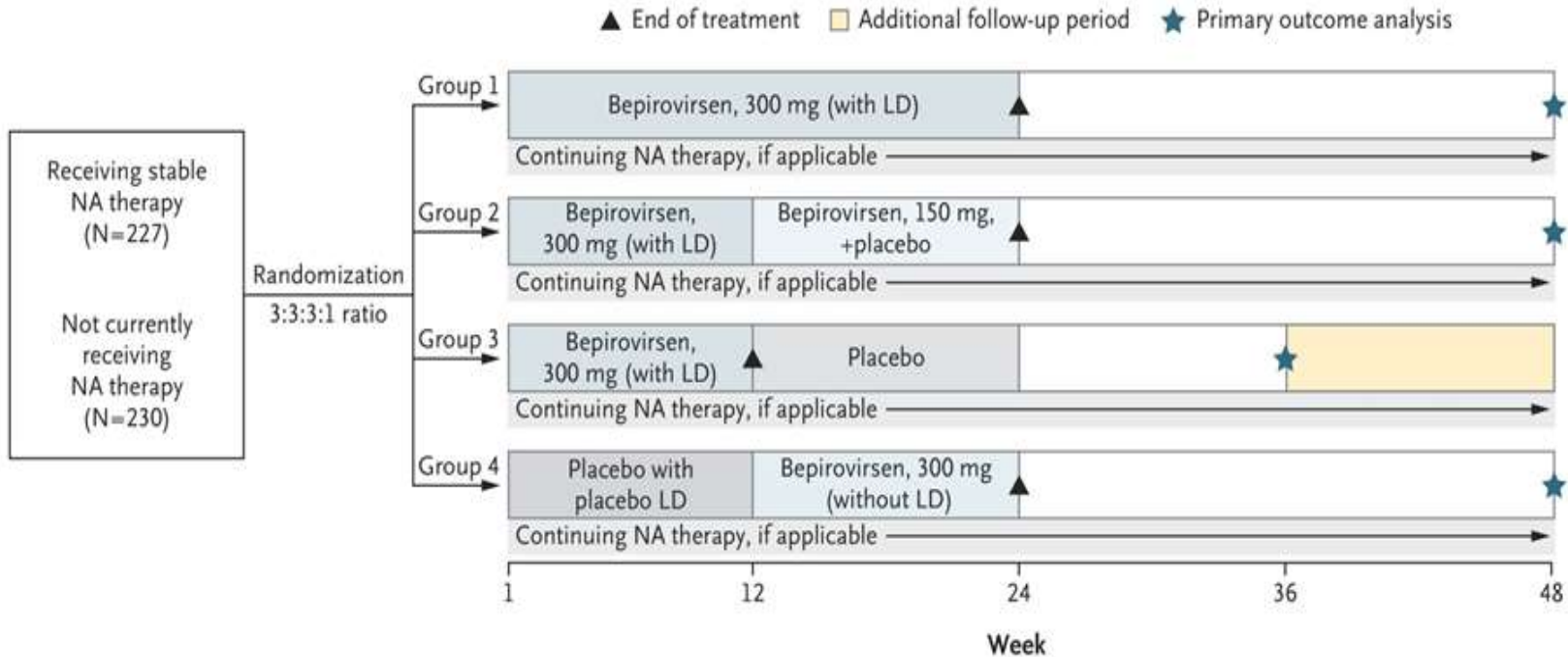
- Bepirovirsen sitoplazmada HBV RNA ile çok sayıda DNA-RNA hibriti oluşturur.
- DNA-RNA hibridi, doğal bağışıklık tepkilerini ve apoptozu indükler(cccDNA bozulmasını sağlar)
- RNA-DNA hibritlerinin cGAS ve TLR3 gibi hücresel reseptörler tarafından tespit edilir.
- İnterferon regülatör faktör 3 (IRF3) ve apoptozun aktivasyonu indükler.
- siRNA ve HBV RNA arasında oluşturulan RNA-RNA çift sarmalları, terapötik bir karaciğer hücre hasarı tepkisini daha az indükler.

BEPİROVİRSEN

- Faz2b çalışması, çok merkezli
- NA alan ve naiv grup
- Haftalık sc uygulama
- Primer sonlanım noktası tedavi bitimi 24. haftada HBsAg ve HBV DNA 'nın saptanmayan limite gelmesi
- 230 tedavi naiv
- 227 NA alan hasta dahil ediliyor.

Cremer J. B-Clear Phase 2b Study Design: Establishing the Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. Adv Ther. 2023.
Man-Fung Yuen, Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection. N Engl J Med 2022.

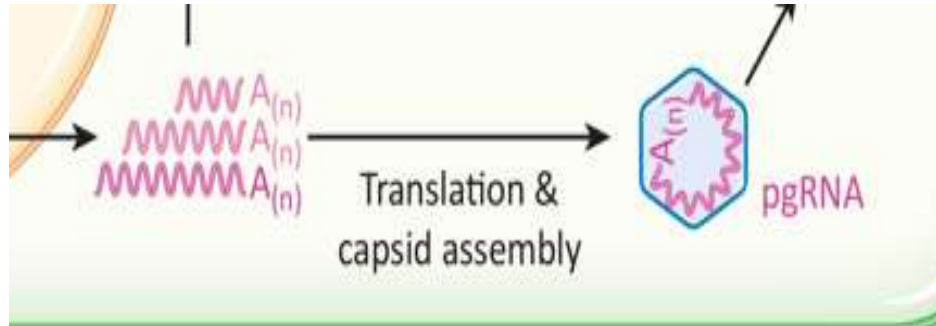
ÇALIŞMA DİZAYNI



BEPİROVİRSEN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ

- Hem tedavi naiv hem de NA alan grupta 24 hafta boyunca 300 mg bepirovirsen uygulandığında tedavi bitimi 24. haftada hastaların %9-10'unda HBsAg ve HBV DNA'da saptanmayan limite ulaşıyor.
- **NA alan hastalarda kullanımında daha az ciddi yan etki (grade 3-5).**
- NA alan hastalarda daha az tedavi kesilmesi gereksinimi.
- En sık görülen yan etkiler sıklık sırasına göre:
 - ❖ Enjeksiyon yeri ile ilgili
 - ❖ **Vasküler inflamasyon, kompleman aktivasyonu**
 - ❖ **ALT'de yükselme**
 - ❖ Trombositopeni
 - ❖ Renal hasar

KAPSİDLENMEYİ BOZABİLİRİZ.

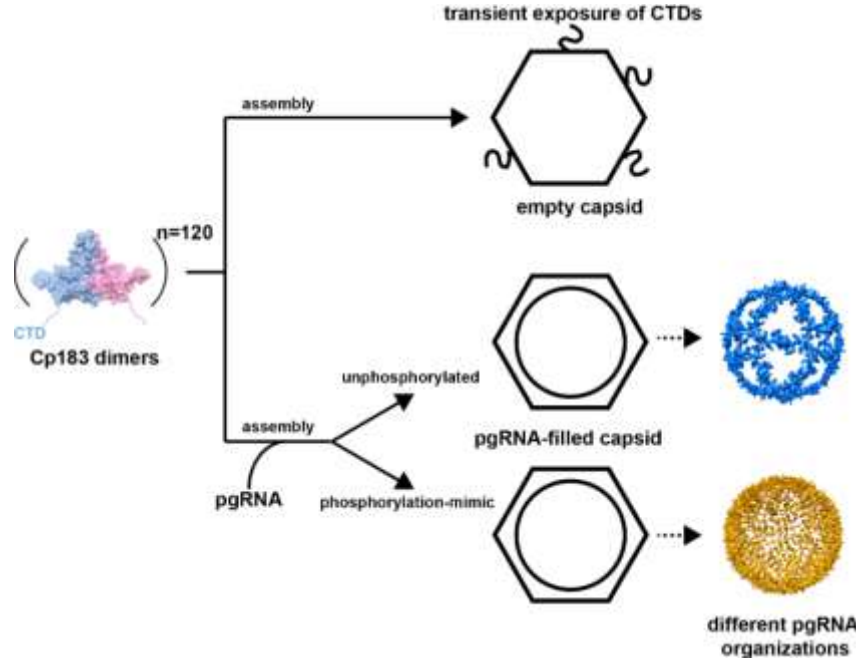


KAPSİD DÜZENEGİ MODÜLATÖRLERİ

- Çekirdek proteinden oluşan nükleokapsid, HBV'nin önemli bir yapısıdır.
- pgRNA ve polimeraz, DNA replikasyonu gerçekleşmeden önce ilk olarak kapsülendir.
- Kapsid düzenegi inhibitörleri, nükleokapsid düzenlenme sürecini bloke ederek viral replikasyonu ve cccDNA takviyesini etkiler.

KAPSİD DÜZENEGİ MODÜLATÖRLERİ

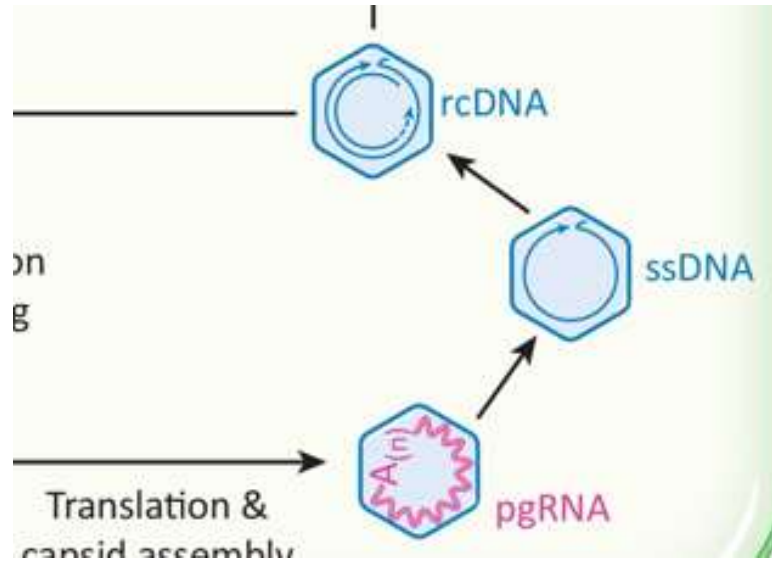
- 1. grup: Yanlış birleştirilmiş kapsid olmayan çekirdek polimerlere yol açar
- 2. grup: Viral nükleik asitten yoksun morfolojik olarak normal kapsidler oluşturur.



VEBİCORVİR

- ⦿ Faz 2, çok merkezli, 92 NA alan hastada
- ⦿ 100 mg, günde 3 tb VBR.
- ⦿ NA+VBR alan hastalarda pgRNA'da azalma elde edildi.
- ⦿ **Tedavi kesilmesini takiben tüm hastalarda virolojik relaps.**
- ⦿ Güvenli, ciddi yan etki yok.

HBV POLİMERAZ İNHİBİTÖRLERİ



NUKLEOTİDE ANALOGLARI

- Uzun süreli kullanım tecrübesi, güvenli ve etkin.
- **Tedavideki ana ilaç**
- Yeni tedavi kombinasyonlarının önemli bir parçası
- **Farklı etki mekanizması olan tedavilerin kombinasyonu kür için önerilen bir strateji olduğundan kullanımı devam edecek.**
- Bazı yeni tedavi çalışma sonuçları irdelendiğinde NA deneyimli hastalarda yeni tedaviler daha etkin.



YENİ NÜKLEOTİD ANALOGLARI, **BESİFOVİR DİPİVOKSİL MALEAT**

- **Mevcut seçeneklerden virolojik yanıt yönünden üstün değil.**
- Kemik ve böbrek yan etkileri TDF'ye göre daha iyi.
- 144. hafta sonuçlarında TDF deneyimli ve naiv hastada devam eden virolojik yanıt, ilaç direnci yok.
- BSV ve TAF karşılaştırmalı çalışmada 42 ay sonu virolojik yanıt aynı, böbrek yan etkisi TAF'a göre daha iyi.

Kim TH, Kim JH, Noninferiority Outcomes of Besifovir Compared to Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naïve Patients with Chronic Hepatitis B. Gut Liver. 2024

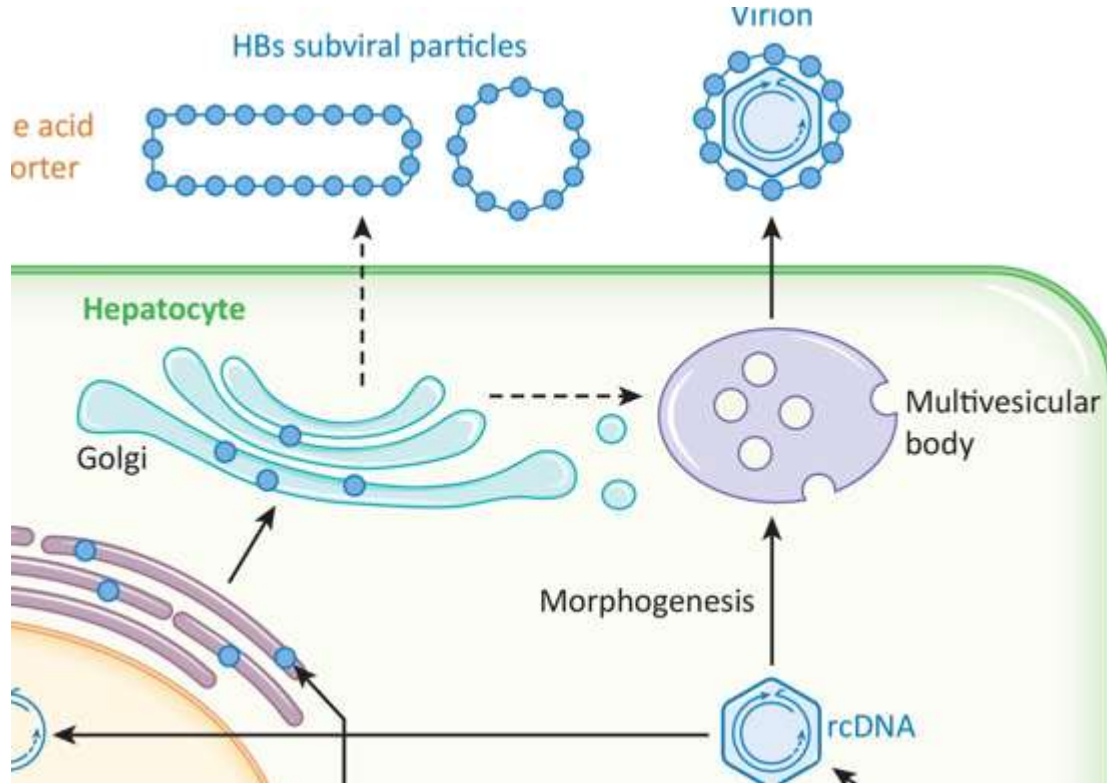
ENTEKAVİR MALEAT

- ETV ile 48 haftalık karşılaştırmasında etkinlik benzer.
- 240. hafta sonuçlarında ETV deneyimli ve naiv hastada devam eden virolojik yanıt.
- Naiv HBeAg negatiflerde 240 haftada direnç yok.
- Naiv HBeAg pozitiflerde 144. haftada direnç oranı %1.16.
- 240 haftada 1 dirençli hasta ancak tedavi deneyimli grupta oran daha yüksek (26 hasta).

[J-H Xu](#), Entecavir maleate versus entecavir in Chinese chronic hepatitis B predominantly genotype B or C: Results at week 144. J Viral Hepat. 2017

Xu JH. 240-week entecavir maleate treatment in Chinese chronic hepatitis B predominantly genotype B or C. J Viral Hepat. 2022

SVP'İN HEPATOSİTTEN SALINIMINI İNHİBE EDEBİLİRİZ.



NÜKLEİK ASİD POLİMERLERİ (NAP)

- İn vitro çalışmalar, NAP'lerin, HBV DNA ve HBV RNA üretimini etkilemeden birleştirilmemiş HBsAg'yi parçalayarak subviral parçacıkların (SVP'ler) toplanmasını ve salgılanmasını seçici olarak hedeflediğini göstermiştir.
- SVP'ler viryonlardan önemli ölçüde daha yüksek miktarlarda HBsAg içerir.
- Sonuç olarak, SVP'leri hedeflemek HBsAg düzeylerini düşürmede etkili bir strateji olabilir.

NAP

- Yapılan alışmalarda HBV DNA değişim eğrilerinin analizi, NAP'lere iyi yanıt veren bireylerin tedavi başlangıcından 3-10 hafta sonra HBV DNA dūřuřünün sabit bir oranını koruduğunu ve bu eğilimin devam ettiğini gōsterdi.
- **Bu da cccDNA havuzunun bozulmasının hızlandığını gōsterir.**
- NAP tedavisi sırasında geçici ALT yūkselmeleri (hepatosit hasarına sekonder?)
- Bu yūkselmelerin HBsAg dūřuřünün būyūklūęu ve zamanlaması ile iliřkili olduęu gōrūlmektedir.
- HBV'ye özgū bağışıklığın restorasyonu ile bağlantılı olup olmadığı veya **NAP'lerin spesifik olmayan bağışıklık tepkilerini tetikleyip tetiklemediği** belirsiz.

REP 2139/2165

- Faz 2, IV uygulama.
- TDF+peg IFN+NAP alan grupla TDF+peg IFN grubu karşılaştırıldığında NAP eklenen grupta HBsAg titresinde azalma daha fazla.
- TDF+peg IFN+NAP alan toplam 40 hastada (erken/geç NAP eklenen)
- **Tedavi sonu (72 hafta) %60**
- **Tedavisiz 48 hafta takip sonu %35'inde HBsAg serokonversiyonu.**

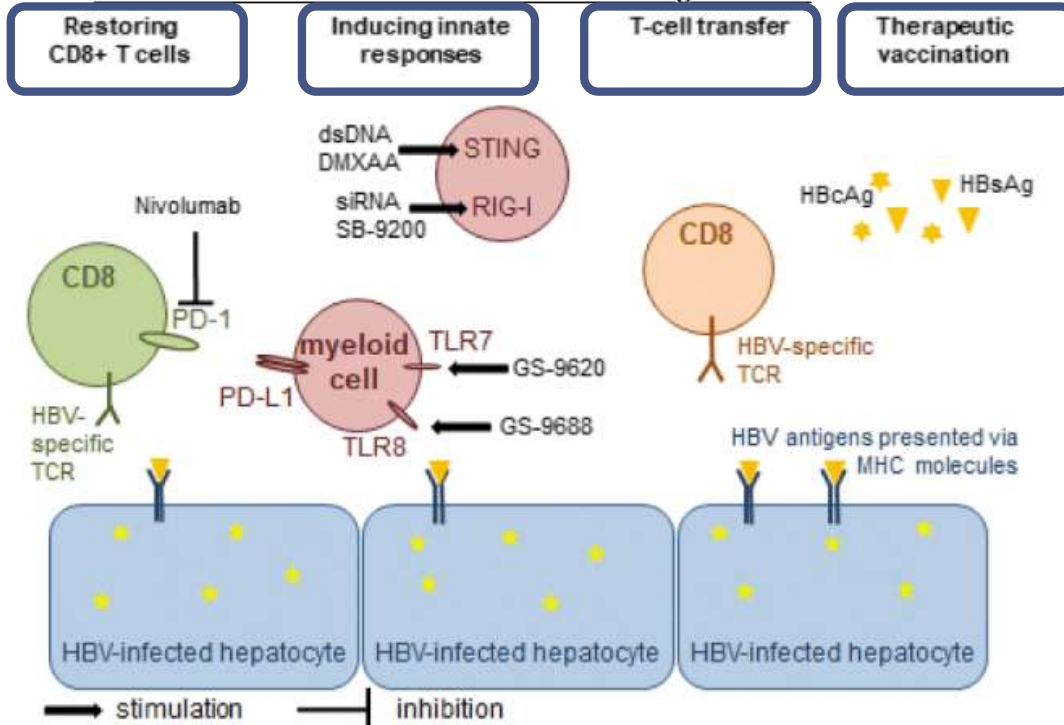
Bazinet M, Safety and Efficacy of 48 Weeks REP 2139 or REP 2165, Tenofovir Disoproxil, and Pegylated Interferon Alfa-2a in Patients With Chronic HBV Infection Naïve to Nucleos(t)ide Therapy. Gastroenterology. 2020

BEVİROVİRSEN VE NAP NEDEN BAŞARILI?

- Virusun üretim aşamalarını bloke eder.
- Aynı zamanda tetikledikleri immün yanıt nedeniyle cccDNA bozulmasını hızlandırır.
- Her iki grup stratejiye de etki ettikleri için güçlü birer yeni tedavi adayı.



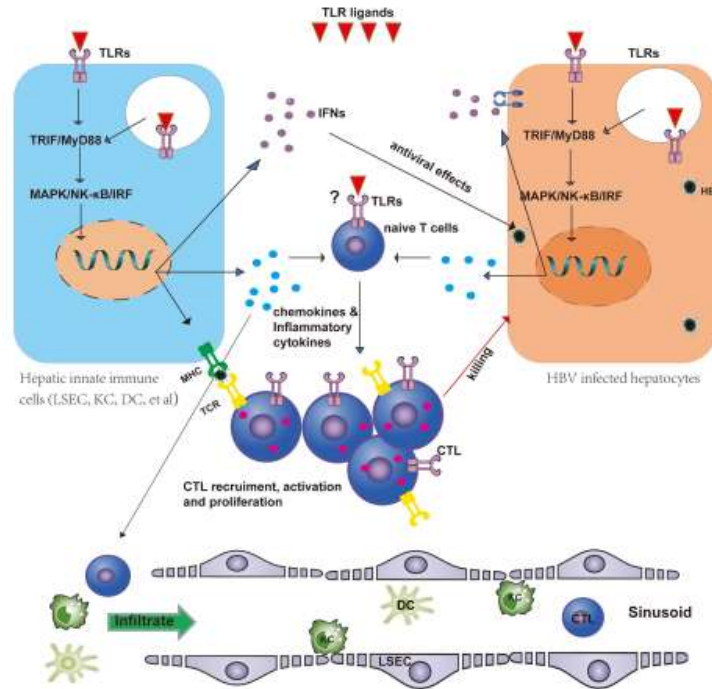
İMMÜN SİSTEMİ TEKRAR ETKİN BİR ŞEKİLDE ÇALIŞTIRABİLMEK MÜMKÜN MÜ?



TLR AGONİSTLERİ

- Patojenle ilişkili moleküler kalıpları (PAMP) tanıyarak mikrobiyal patojenlere verilen yanıtlarda merkezi bir rol oynar.
- Viral RNA/DNA tanır.
- İlgili PAMP'leri tanıdıktan sonra TLR'ler, TRIF ve MyD88 gibi farklı adaptör moleküllerini seçici olarak toplar.
- **Hepatik hücrelerde TLR sinyallemesinin aktivasyonu, tip I IFN'nin ve HBV'nin kontrolünde önemli rol oynayan TNF, IL-6, IL-12 ve IL-18 gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indükleyebilir.**
- IL-12 ve IL-18, tükenmiş CD8 T hücresi yanıtlarını kurtarabilir, T hücreleri tarafından IFN- γ salgılanmasını teşvik edebilir.
- T hücre üzerinde TLR agonisti uyarımı T hücresinden IFN- γ indükler (direk etki).
- mDC, pDC'den TLR sinyallemesinin aktivasyonu, ile tip 1 IFN salınımı, **dendritik hücreler aracılığıyla T sitotoksik yanıtı ve sayısının arttırılması (indirek etki).**

TLR AGONİSTLERİ, DOĞAL YANITI İNDÜKLER, ADAPTİF YANITI DÜZENLER.



SELGANTOLİMOD

- TLR-7: Monoterapi başarılı değil.
- TLR-8: Selgantolimod faz 2 çalışmasında TAF+plasebo, TAF+ 3mg veya 1.5 mg selgantolimod haftada bir oral verilmiş.
- 24 hafta sonunda tüm gruplar TAF'la devam edip, 48. haftada tedavi tüm gruplarda kesilerek ek 24 hafta kadar takip edilmiş.
- 96. haftada HBsAg/HBeAg kaybı veya serokonversiyonu yok.
- HBsAg titresindeki azalma plasebo farklı değil.
- 3 mg'luk dozda güvenli, ciddi ya etki yok.
- Kombinasyon tedavilerinde kullanımını umut vaat edebilir.

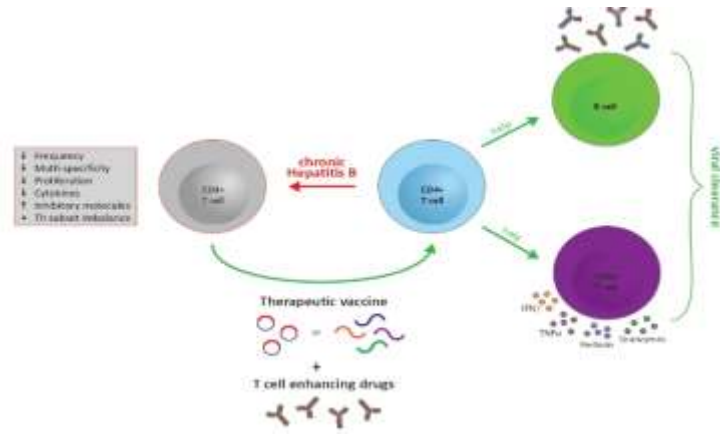
Harry L. Janssen. Safety, pharmacodynamics, and antiviral activity of selgantolimod in viremic patients with chronic hepatitis B virus infection. JHEP Reports 2024

VİROLOJİK SUPRESE HASTALARDA SELGANTOLİMOD

- 48 HBeAg negatif/pozitif NA ile virolojik suprese hastalarda 24 haftalık selgantolimod 1.5 mg veya 3 mg, plasebo karşılaştırıldığında
- 24 haftalık tedavi sonu selgantolimod alan hastalarda HBsAg titresinde azalma plaseboya göre anlamlı yüksek.
- **24 haftalık takip sonu %5 HBsAg kaybı, %16 HBeAg kaybı.**

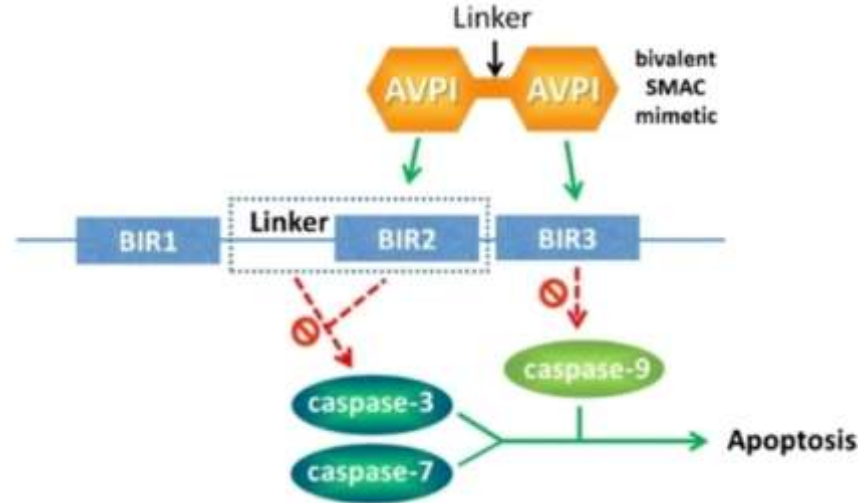
HBV'Yİ ÖNLEMEDE AŞI SON DERECE BAŞARILI, İNFEKTE HASTADA DURUM NE?

- Birçok **terapötik aşı** geliştirilmiştir.
- **Sitotoksik T-hücre yanıtlarının indüklenmesi ile immüntenin yeniden onarımı hedeflenir.**
- Ancak tek başına sınırlı etkinlik, kombinasyon tedavilerinin bir parçası olarak umut verici.
- GS-4774 (DNA aşısı)
- FP-02.2 (HepTcell) (T ve B hücre epitop aşısı)
- NASVAC, BR11-179 (HBV zarf ag aşısı)
- mRNA aşıları prelinik çalışma



APOPTOSIS İNHİBİTÖRLERİ ANTAGONİZE OLDUĞUNDA

- Kronik enfeksiyonda apoptoz protein inhibitörü artar.
- Apoptoz inhibe olur, sürekli bölünen hücreler.
- İnfekte hücrelerin devamı ve tümör gelişimi ile sonuçlanır.
- **IAP antagonize olursa apoptoz tekrar hızlanır.**
- Faz 1 tamamlandı, faz 2 çalışması bekleniyor.



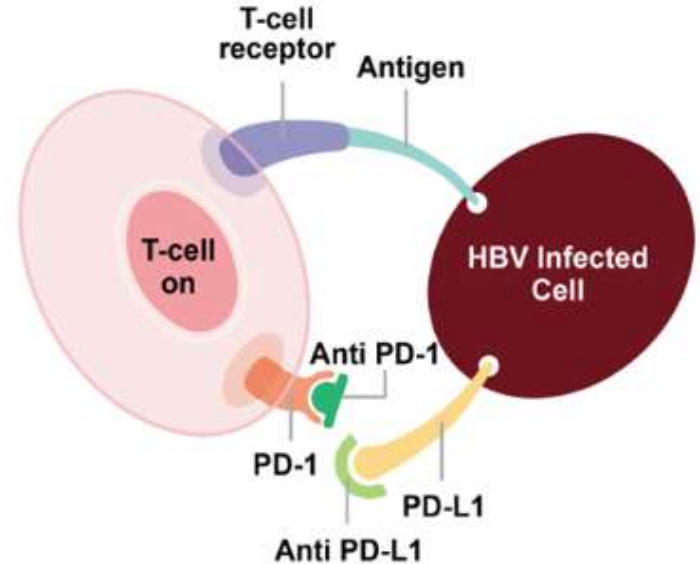
BAĞIŞIKLIK KONTROL NOKTALARI, YORGUN T HÜCRELER...

- İmmün yanıtları hassas şekilde ayarlamak için ortak uyarıcı yolları fizyolojik olarak dengeleyen inhibitör yollardır.
- Başka bir deyişle, bir immün yanıtı durdurabilen normal immün sinyalleridir
- PD-1, insanlarda T hücreleri üzerinde salınan ko-inhibitör molekül.
- **T hücresi fonksiyonunu baskılayabilir.**
- PD-L1, karaciğerden salınır, periferal dokuları aşırı inflamasyon ve otoimmün patolojilerden korumak gibi kendine-tolerans ile ilgilidir
- Kronik enfeksiyonda her ikisinin de ekspresyonu artar.



İMMÜN KONTROL NOKTALARINI İNHİBE ETTİĞİMİZDE

- Sonuç olarak artan PD-1 ve PD-L1 salınımı sonucu **T hücre sayı ve fonksiyonlarında azalma**, enfekte hücrelerin korunmasını sağlar.
- **Bu noktaları inhibe edersek T hücre yanıtını arttırabiliriz.**



PD-1/PD-L1 İNHİBİTÖRLERİ, NİVOLUMAB

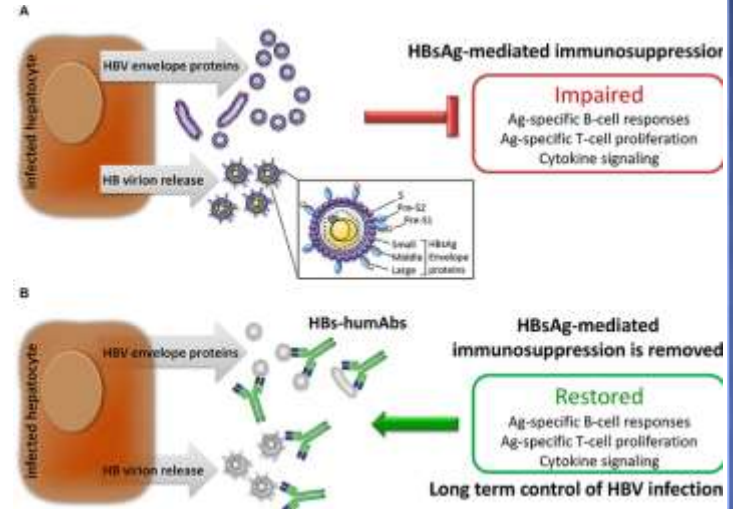
- 55 virolojik suprese hastada şempanze adenoviral vektörü (ChAdOx1-HBV), ve HBV'den inaktive edilmiş polimeraz, çekirdek ve S bölgesini kodlayan Modifiye aşı Ankara takviyesi (MVA-HBV) **VTP-300 monoterapi veya ek olarak nivolumab ile uygulandı.**
- **Faz 1 çalışması**
- Aşıya ek olarak nivolumab alan hastalarda HBsAg titresinde azalma daha yüksek oranda elde edildi.
- Hepatit B antijenlerini kodlayan bir adenoviral vektör ve ardından çiçek virüsü takviyesinden oluşan bir prime-boost immünoterapötik, CD8+ T hücrelerini indüklediği, aşının tek başına veya kombine etkili olduğu tespit edilmiştir.
- **HCC tedavisinde**

MONOKLONAL ANTİKORLAR

- HBsAg karşı geliştirilen monoklonal ab ile dolaşımdaki HBsAg miktarında azalma ve buna bağlı olarak immün yanıtın kendini onarması hedeflenir.

VİR-3434

- HBV ve HDV’de prelinik çalışması tamamlandı
- HBV’de NA alan hastalarda sc uygulama
- HBsAg titresinde azalma sağlıyor, güvenli
- Faz 1 çalışma ön sonuçları.

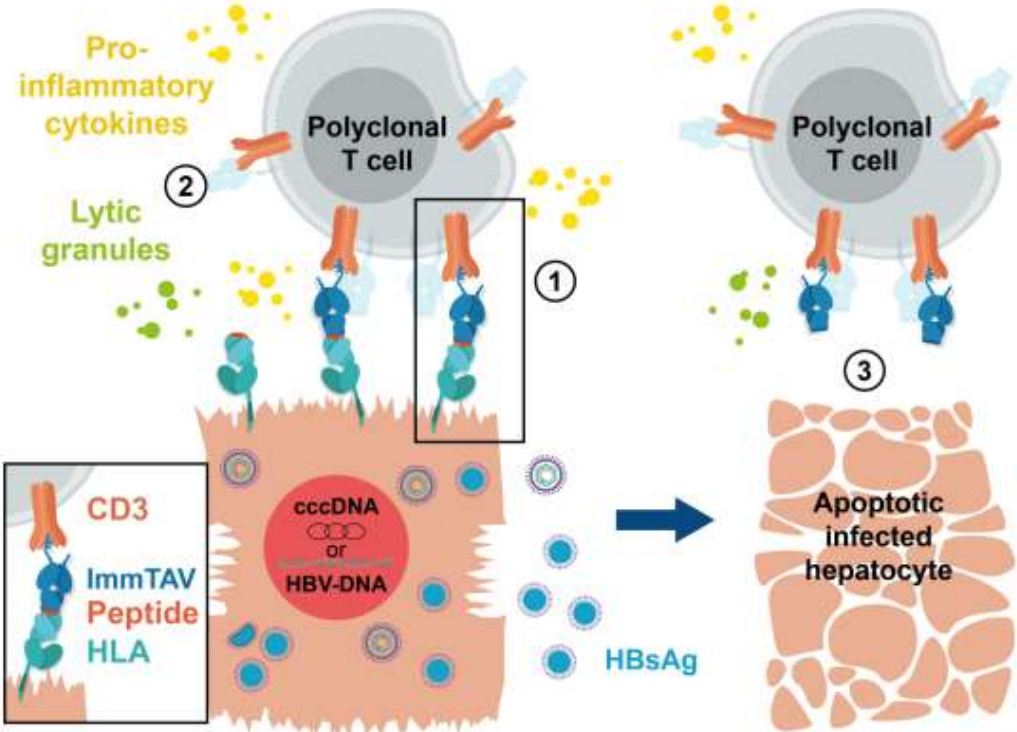


Mark Mascolini, Single Dose of Monoclonal Antibody Quickly Cuts HBsAg in Phase 1 Trial, EASL 2021.

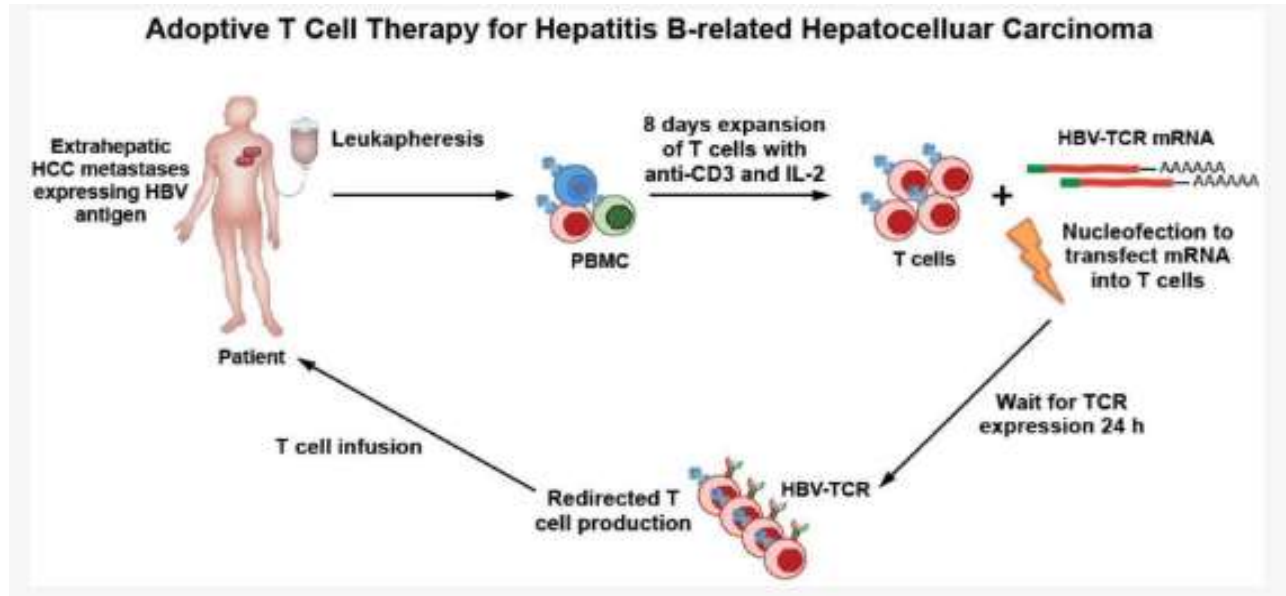
T HÜCRELERİ YENİDEN TASARLAYABİLSEYDİK

- T Hücre reseptörü kullanarak HBs salınımı yapan karaciğer hücrelerinin lizisi sağlanır.
- CAR-T /TCR-T teknolojisi
- HBV L zarf proteininin preS1 bölgesi, CAR-T tarafından hedeflendiği prelinik çalışma.
- Hastadan elde edilen T hücreleri HBsAg'ye karşı TCR-T olarak tekrar yönlendirilebilir.
- Immün-mobilize monoklonal TCR infüzyonu ile poliklonal T hücreleri enfekte hepatosite yönlendirilir, lizisi sağlanır.
- Faz 1 ön sonuçlarında HBsAg titresinde azalma gözlemlendi.

IMC-I109V



HCC TEDAVISİNDE



CAR-T, TCR-T ÖNÜNDEKİ ENGELLER

- Aktarılan hücrelerin sınırlı ömrü.
- Tüm hücrelere erişim zorluğu
- Düşük HBV antijen ekspresyonuna sahip enfekte hepatositlerin tanımlanmasında zorluk.
- Maliyet ve yan etkiler



YENİ ANTİVİRAL ÇALIŞMALARI

Compound	Mechanism of Action	Clinical Stage	Reference/Clinical Trial
Entry inhibitors Bulevirtide (Hepcludex)	Blocks NTCP	III (HBV/HDV coinfection)	NCT04166266
Capsid inhibitors GLS4	Core binding	II	NCT04147208
Canocapavir (ZM-H1505R)	Core binding	II	NCT05484466
EDP-514	Core binding	I	NCT04470388
		I	NCT04008004
			PMID: 36382358
ABI-H3733	Core binding	I	NCT05414981
ALG-000184	Core binding	I	NCT04536337
ABI-4334	Core binding	I	NCT05569941
HBsAg secretion inhibitors REP 2139	HBsAg binding	II	NCT02565719
			PMID: 32147484
Nucleos(t)ide analogs HS-10234	Polymerase inhibitor	III	NCT03903796
Viral expression inhibitors Antisense oligonucleotides Bepirovirsen	ASO targeting HBV transcripts	III	NCT05630820
		II	PMID: 36346079
Small interfering RNAs JNJ-3989 (ARO-HBV)	siRNA targeting HBV transcripts	II	NCT05275023
		II	NCT04439539

VIR-2218	siRNA targeting HBV transcripts	II	PMID: 35870702
		II	NCT04507269
		II	NCT04412863
		I/II	NCT04856085
		I/II	NCT03672188
			NCT05612581
			PMID: 34741731
RG6346 (RO7445482)	siRNA targeting HBV transcripts	II	NCT04225715
AB-729	siRNA targeting HBV transcripts	II	NCT04820686
		II	NCT04980482
ALG-125755	siRNA targeting HBV transcripts	I	NCT05561530
Engineered antibodies against HBV			
VIR-3434	HBsAg clearance	II	NCT04856085
	Cross-presentation to and stimulation of T cells	I/II	NCT05612581
	Inhibition of HBV entry		
Immunomodulatory compounds			
Immune invigoration			
Selgantolimod (GS-9688)	TLR8 agonist	II	NCT03615066
		II	NCT03491553
RG7854	TLR7 agonist	II	NCT04225715
Envafolelimab (ASC22)	PDL1 inhibitor	II	NCT04465890
Immune stimulation			
HepTcell (FP-02.2)	Therapeutic vaccine	II	NCT04684914
			NCT04465890
TG-1050/T101	Therapeutic vaccine	II	NCT04189276
GSK3528869A	Therapeutic vaccine	II	NCT05276297
		I/II	NCT03866187
		II	NCT05343481
VTP300	Therapeutic vaccine	I/II	NCT04778904

SONUÇ OLARAK

- HBV tedavisi için birden fazla doğrudan etkili antiviral ve immünomodölatör tedavi sınıfında ilaç geliştirilmiştir.
- Bazıları başarılı bir şekilde faz 2b-3 denemelerine ilerlemiştir.
- Ancak bugüne kadar az bir tedavide ikili veya üçlü kombinasyonlar halinde kullanıldığında bile tedavi sonunda HBsAg kaybı elde edilebilmiştir.
- Hangi ajanların, hangi sırayla, hangi popülasyonda ve hangi süre boyunca birleştirileceğinin anlaşılması, HBV tedavisi için en uygun kombinasyon stratejisinin belirlenmesi açısından kritik olacaktır.

HANGI KOMBINASYON?



Replication inhibition
Entry inhibitors: Bulevirtide
HBV polymerase: HS-10234
Capsid inhibitors: GLS4 Canocapavir EDP-514 ABI-H3733 ALG-000184 ABI-4334

±



Antigen reduction
HBsAg release: REP 2139
ASOs: Bepirovirsen
siRNAs: JNJ-3989 VIR-2218 RG6346 AB-729 ALG-125755

±



Immune modulation
Immune invigoration: Selgantolimod RG7854 Envatolimab
Immune stimulation: HepTcell TG-1050/T101 GSK3528869A VTP300
Monoclonal Abs against HBV: VIR-3434

YANITLANMASI GEREKEN NOKTALAR

- İmmün tedaviler her hasta için önerilmeli mi? (Yoksa HBsAg titresinde azalma olmayan hastalara mı?)
- Yanıtı takip edecek immünolojik işaret yokluğu.
- Stratejiyi doğru seçsek peki kimde daha başarılı (virolojik suprese/tedavi naiv?)
- Bazı kombinasyonlarda antagonistik etki? (CAM, siRNA)
- Nihai hedef HBsAg kaybı olarak belirlendiğinde (entegre DNA ne olacak?)
- Alternatif kür arayışları: HBsAg'nin çok düşük seviyeye kadar baskılanması, cccDNA transkripsiyonel aktivitesinin tamamen baskılanması veya parsiyel kür.

YENİ TEDAVİLERE PARALEL OLARAK YENİ TESTLER...

- cccDNA rezervuarını
- Dolaşımdaki HBsAg'nin kaynağını
- HBV'ye karşı immün yanıtı değerlendirmeye yönelik hassas ve güvenilir testler geliştirilmelidir.

NEXT →

YENİ TEDAVİLERİN ETKİNLİĞİNİ ÖLÇMEK İÇİN YENİ TANI TESTLERİ GEREKLİ.

Bizi bekleyen yeni testler neler?

- HBV RNA
- Hepatit B core-related antigen(HBcr-Ag)
- HBsAg isoforms
- İmmunolojik biyoişaretler

HBV RNA

- cccDNA precore/core RNA, pgRNA, preS1 RNA, preS2/S RNA ve X RNA'nın transkriptlerinin şablonu
- precore RNA, pgRNA yalnızca cccDNA'dan kopyalanır.
- HBsAg ve HBx entegre DNA'dan da kopyalanır.
- Viral RNA serbestçe dolaşmaz ancak serumda virüs benzeri parçacıklarda bulunur.
- HBV RNA aynı zamanda inkapsid-antikör kompleksleri ve kapsidlerde de bulunabilir.
- Ancak daha düşük seviyelerde üretilirler **ve reverse transkripsiyon bloke edildiğinde artar.**
- **Serum ve intrahepatik HBV RNA'nın quaspecies'leri benzerdir ve cccDNA'ya homologdur.**

HENÜZ KABUL EDİLMİŞ STANDART YÖNTEM YOK.

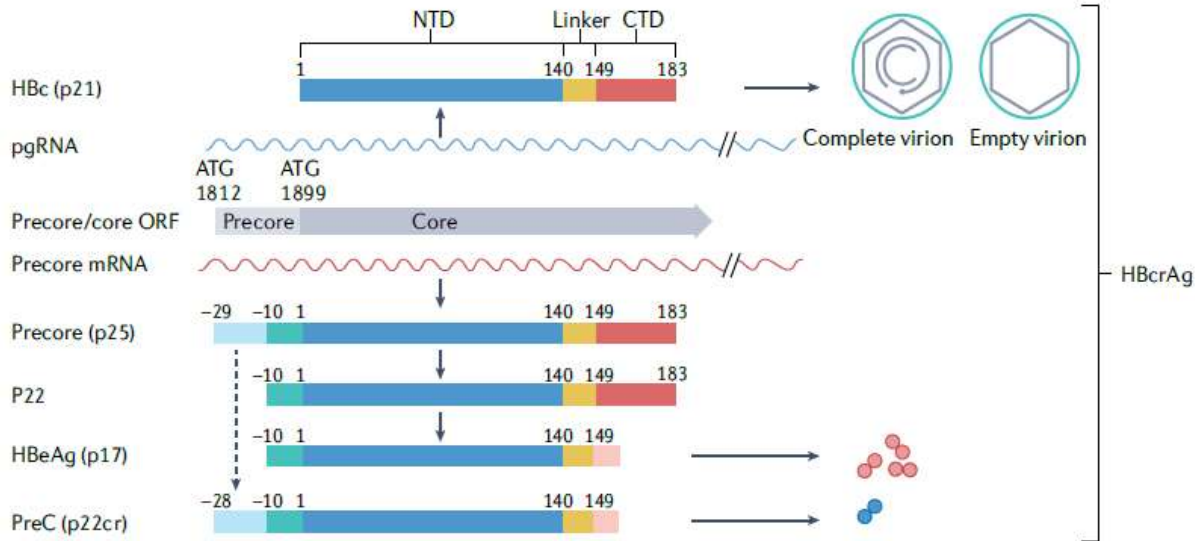
Method	Details	Reverse transcription primer	Primer sites	LLOQ and LLOD
RT-qPCR	RNA isolation (including DNase treatment) and subsequent PCR method with specific primers either detecting pre-genomic or all HBV RNAs ^{12,76,105,106}	HBV specific	Precore, X, C or S region	2.55 log ₁₀ copies/mL (LLOQ) ¹⁰⁷ ; 1.85 log ₁₀ copies/mL (LLOD) ¹⁰⁸ 2.6 log ₁₀ copies/mL (LLOD) ¹⁰⁹
Droplet digital PCR	Droplet digital PCR ^{55,107,108}	HBV specific	all regions	100 copies/mL = 2 log ₁₀ copies/mL (LLOD) ¹⁰⁹
3' Rapid amplification of cDNA ends (RACE)-based	Oligo (dT) primer plus a unique artificial anchored sequence to generate cDNA ^{6,104,100}	Oligo(dT) primer	Poly(A) tail	2.6–3.4 log ₁₀ copies/mL (LLOD) ^{10,11}
QuantGene assays	Hybridization-based and via branched DNA signal amplification technology—measurement via luminometer ¹⁴	NA	X region	NA
Indirect	HBV (DNA + RNA) minus DNA determined by real-time PCR ^{170,171} Serum HBV pgRNA minus HBV pcRNA determined by real-time PCR ¹⁷²	HBV specific	Precore and C region	2.2–2.3 log ₁₀ copies/mL (LLOD) ^{170–172}
Commercial RNA assays (currently research use only)				
Abbott*	Serum HBV RNA, real-time PCR ¹⁴	NA	NA	10 copies/mL (LLOD, V2)
Roche ^{b,173}	Serum HBV RNA, real-time PCR	NA	NA	10 copies/mL (LLOQ); 10–10 ⁹ copies/mL (linear range)

KLİNİK ÖNEMİ?

- NA tedavisi ile HBV DNA seviyesi azalır ancak HBV RNA artar.
- NA alırken cccDNA miktarını gösterir.
- HBeAg negatif hastalarda HBV RNA ve HBsAg arasındaki ilişki en zayıf, çünkü bu hastalarda HBsAg'nin en önemli kaynağı entegre DNA.
- Genotip D hastalarında HBV RNA-HBV DNA arasındaki korelasyon zayıf.
- HBeAg pozitif fazda HBV RNA-HBV DNA korelasyonu daha güçlü.
- **pgRNA'nın transkripsiyonu, stabilitesi, kapsidlenmesini etkileyen ilaçlar için kullanılabilir (siRNA, ASO, CAM, IFN)**
- NA tedavisi kesilmesi sonrası nüksün belirler.
- HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu öngörür.

HBcr-AG

- İntrahepatik cccDNA ve transkripsiyonel aktivitesini göstermede potansiyel bir işaret.
- HBeAg pozitif/negatif hastalarda intrahepatik cccDNA seviyesi ile korele.
- HBeAg pozitiflerde bu ilişki daha güçlü.
- HBeAg, HBV DNA düzeyi ile tanımlanamayan 3. grup: yüksek cccDNA, fibrozis, nekroinflamatuvar aktivite ile ilişkili (HBcrAg' e göre tanımlama)
- Aktif HBV replikasyonunu gösterir.
- Siroz ve HCC riskini öngörmeye kullanılabilir.
- NA tedavisi kesilmesi sonrası virolojik relaps riski.



Component	Description
HBeAg	The predominant form of HBeAg and any factors affecting its expression will affect HBeAg levels significantly
Precore-related antigen (PreC or 'p22cr')	PreC/p22Cr retains the N-terminal signal peptide sequence of the precursor of HBeAg
HBeAg	A minor constituent of HBeAg and levels do not always correlate with HBeAg or PreC, contributed mostly by empty (ca. 99%) virions with little contribution from complete or DNA (ca. 1%) virions; thus, serum HBeAg levels can reflect hepatic cccDNA

HBSAG İSOFORMLARI

- HBsAg'nin L ve M yüzey proteini kronik infeksiyonun çeşitli dönemlerinde ve tedavi altında farklı dinamiklere sahip.
- HBsAg'nin L ve M yüzey proteini HBsAg kaybı olmadan önce S yüzey proteininden önce azalır.
- Ancak yapılan çalışmalar isoformların cccDNA'dan ziyade entegre DNA için aday bir işaret olduğunu göstermektedir.

YENİ BİYOİŞARETLER

Biyoişaret	Gücü	Zayıflığı	Zorluğu
HBV DNA	HBV replikasyonu için altın standart	HBV cccDNA aktivitesini doğru şekilde yansıtmaz.	Tespit edilemeyen viral yükün dolaşımında virus yokluğu ile korele olması için hassasiyetinin arttırılması gerekli.
HBsAg	Fonksiyonel kürün izlenmesi için en iyi belirteç.	Hem cccDNA hem de entegre DNA'yı temsil ediyor.	Kantitasyonu gerekli.
HBV RNA	cccDNA transkripsiyonunun dolaylı ölçümü	HBsAg/ HBx RNA'nın cccDNA veya entegre DNA'dan kaynaklanıp kaynaklanmadığını ayırtedemez.	Klinik önemi hâlâ belirsiz, entegre ve cccDNA'dan türetilen RNA'yı ayırt etmek ve ekleme varyantlarının RNA havuzuna katkısını belirlemek için analizler gereklidir.
HBcrAg	HBeAg-negatif enfeksiyon ile aktif KHB arasında HBV genotipinden bağımsız olarak doğru bir şekilde ayırım yapar. HCC ve siroz riskini öngörür (tedavi için net kriterleri olmayan HBeAg negatif hastada).	Ölçüm için sınırlı erişim HBeAg pozitif hastalarda kafa karıştırıcı	Yüksek viral yüklü ortamlarda klinik anlamlılık hâlâ belirsiz. HBcrAg'nin çoğunun HBeAg olduğu HBeAg pozitif hastalarda daha az anlamlıdır.

İMMUNOLOJİK BİYOBELİRTEÇLER

- TLR agonistleri,
- Terapötik aşılar
- Kontrol noktası inhibitörleri gibi immünmodülatör tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesine ihtiyaç var.
- Serum biyobelirteçleri (örneğin sitokinler, kemokinler, metabolik belirteçler, sPD1, sCD14) daha kolay incelenebilir.
- Ancak şu aşamada herhangi bir belirtecin bir diğerine üstünlüğü görünmüyor.

KHB DOĞAL SEYRİ TAKİPTE İMMUNOLOJİK İŞARETLER

Hepatik inflamasyon atakları ve viral yükü korele olanlar	IL-8	IFN- α , TRAIL reseptör salınımı yapan hepatositleri gösterir.
Hepatosellüler hasar, immün yenden yapılanma ve antiviral aktivite ile ilişkili olanlar	CXCL 9-11	ALT ile korele
	CXCL-10	ALT seviyeleri ve PD1'in T hücre ekspresyonu ve hepatik inflamatuvar skor ile pozitif korelasyon
	L-arginin	T hücresi metabolizması için gerekli olan L- Arginin KHB'de artan arginaz aktivitesi nedeniyle azalır L- Arginin artan ALT aktivitesi ve alevlenmelerle ilişkili
PD1-PDL-1 yolu üzerinde etkili olanlar	SPD-1/PDL-1	Viral yük ve HCC riski ile ilişkili ALT, AST, toplam bilirubin, HBV DNA ile pozitif korelasyon Fib4, hepatik inflamatuvar skor, fibrozis ve trombosit sayısı ile negatif korelasyon.

ANTİVİRAL TEDAVİ GİDİŞİNİ ÖNGÖRMEDE İMMUNOLOJİK İŞARETLER

CXCL-10	HBsAg düşüşü ve klirensi ile ilişkili Tedavi öncesi yüksek CXCL-10 düzeyi olan hastalarda HBsAg kaybı daha yüksek HBV DNA düşüşü ile korele
CXCL 9-13, IL-21	HBsAg kaybı ile ilişkili
sPD-1	HBeAg kaybı ile ilişkili, tedaviye yanıt ile negatif korelasyon
sCD14 (Hepatositler, monosit, makrofajlardan salgılanır)	Hepatik inflamasyon ve fibrozis belirteçleri ile korele. Peg-IFN tedavisi ile yanıt alınan hastalarda daha yüksek.

KR HBV İNFEKSİYONUNDA KÜR UMUDUYLA..
TEŞEKKÜR EDERİM.

