

## Reduction of covalently closed circular DNA with long-term nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B

J Hepatol 2017; 66: 275-281.

Το ομοιοπολικά κλειστό κυκλικό DNA (cccDNA) του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) είναι το μίνι-χρωμόσωμα ουσιαστικό για την αντιγραφή του HBV. Είναι εξαιρετικά σταθερό και ανθεκτικό σε νουκλεο(τ)ιδικά ανάλογα (NUC) ανάλογα. Η παραμονή του cccDNA στον πυρήνα των ηπατοκυττάρων εμποδίζει την πλήρη εκρίζωση του ιού.

Ο πρωτεύων στόχος της παρούσας εργασίας ήταν να εκτιμηθεί ο βαθμός ελάττωσης του cccDNA, του HBV DNA στα ηπατοκύτταρα (ihHBV DNA) και του προγονιδιακού RNA (pgRNA) στις βιοψίες ήπατος των ασθενών υπό μακροχρόνια θεραπεία με NUC.

Από τους 129 ασθενείς που συμμετείχαν σε προοπτικές μελέτες αποτελεσματικότητας των NUC και είχαν υποβληθεί σε βιοψίες ήπατος προ της έναρξης της αγωγής και 1 χρόνο μετά, στην παρούσα ανάλυση περιλήφθηκαν 43 άτομα, τα οποία εκτιμήθηκαν με τρίτη βιοψία ήπατος. Μετρήθηκαν τα επίπεδα του HBV DNA και του HBsAg στον ορό, καθώς επίσης και τα ihHBV DNA, cccDNA και pgRNA.

Έντεκα ασθενείς είχαν HBV γονότυπο Β και 32 γονότυπο C. Πριν την έναρξη της θεραπείας με NUC 23 ασθενείς ήταν HBeAg θετικοί και 20 HBeAg αρνητικοί. Η μέση διάρκεια της αγωγής ήταν 126 (72-145) μήνες.

Τη στιγμή της τρίτης βιοψίας ήπατος, το HBV DNA ήταν μη ανιχνεύσιμο σε όλους ασθενείς, εκτός από έναν υπό τελμπιβουδίνη ( $p < 0.0001$ ). Τα διάμεσα επίπεδα HBsAg, ihHBV DNA και cccDNA ήταν  $2.88 \log \text{ IU/ml}$ ,  $0.03$  αντίγραφα/ηπατοκύτταρο και  $0.01$  αντίγραφα/ηπατοκύτταρο, αντίστοιχα.

Συγκριτικά με τα αρχικά επίπεδα, παρατηρήθηκε ελάττωση του ihHBV DNA ανά  $2.81$  λογάριθμο (99.84%,  $p < 0.0001$ ). Το cccDNA μειώθηκε ανά  $2.94$  λογάριθμο (99.89%,  $p < 0.0001$ ) και έγινε μη-ανιχνεύσιμο σε 49% των ασθενών. Οι HBeAg θετικοί ασθενείς είχαν υψηλότερα αρχικά επίπεδα του cccDNA, ενώ στην τρίτη βιοψία τα επίπεδα ήταν παρόμοια σε όλους και δεν σχετιζόταν με ορομετατροπή του HBeAg.

Τα επίπεδα του HBsAg παρουσίασαν μικρότερη και βραδύτερη πτώση -  $0.54$  λογάριθμο (71.46%,  $p < 0.0001$ ) από τα αρχικά και μόνο ένας ασθενής έχασε το HBsAg μετά από 68 μήνες θεραπείας με εντεκαβίρη.

Τα διάμεσα επίπεδα του pgRNA (μετρήθηκε μόνο στην 3-η βιοψία ήπατος) ήταν χαμηλά -  $0.021$  αντίγραφα/ηπατοκύτταρο και μη ανιχνεύσιμο σε 17 (40%) των δειγμάτων.

Να σημειωθεί ότι στους ασθενείς με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα cccDNA και pgRNA (που υποδηλώνουν ελάχιστη ή απουσία αναπαραγωγικής δραστηριότητας), τα επίπεδα του HBsAg ορού παρέμειναν ψηλά. Επιπλέον, τα επίπεδα του HBsAg στον ορό δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών με ανιχνεύσιμα και μη ανιχνεύσιμα cccDNA ή/και pgRNA, υποδηλώνοντας ότι η παραγωγή του HBsAg είναι ανεξάρτητη από το ιικό πολλαπλασιασμό.

Συμπερασματικά, η μακροχρόνια αγωγή με NUC και καταστολή του HBV DNA σε μη-ανιχνεύσιμα επίπεδα επάγει σημαντική ελάττωση των επιπέδων του ihHBD DNA, του cccDNA και του pgRNA στην πλειοψηφία των ασθενών. Τα επίπεδα του HBsAg παρουσιάζουν μικρή ελάττωση και παραμένουν ανιχνεύσιμα. Εάν η μείωση ή εξαφάνιση του cccDNA είναι παρατεταμένη και συνεπάγεται την καλύτερη έκβαση των ασθενών, μένει να διευκρινιστεί.

[http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30487-1/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30487-1/fulltext)

Επιμέλεια – Έλενα Βεζαλή