



Ocak 2023 Sayı 1

Hazırlayan: Ufuk Avcıoğlu

Sınıfta ilk olan oral kullanıma uygun HBV cccDNA inhibitörünün keşfi

Discovery of a first-in-class orally available HBV cccDNA inhibitor

Li Wang, Qihui Zhu, Jitao David Zhang, Yaling Zhang, Xiaojun Ni, Kunlun Xiang, Jiayi Jiang, Baocun Li, Youjun Yu, Hui Hu, Meifang Zhang, Waikwong Wu, Jing Zeng, Zhipeng Yan, Jieyu Dai, Kai Sun, Xin Zhang, Dongdong Chen, Song Feng, Lisa Sach-Peltason, John A T Young, Lu Gao

Journal of hepatology. (Aralık 2022)

DOI: [10.1016/j.jhep.2022.12.014](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.12.014)

Giriş ve amaç: Enfekte hepatositlerde kovalent kapalı dairesel DNA (cccDNA) kalıcılığı, kronik hepatit B hastalarında mevcut tedavilerle viral eradikasyonu önleyen ana engeldir. cccDNA'yı elimine edebilen terapötik ajanlar, viral eradikasyonu ve bu nedenle HBV tedavisini başarmak için acil olarak gereklidir.

Yöntemler: Yeni cccDNA inhibitörleri için HBV enfekte insan primer hepatositlerinde (PHH) fenotipik bir test kullanıldı. HBVcircle fare modeli ve uPA-SCID (urokinaz tipi plazminojen aktivatör-şiddetli birleşik immun yetmezlik) insanlaştırılmış karaciğer fare modeli, keşfedilen cccDNA inhibitörlerinin anti-HBV etkinliğini değerlendirmek için kullanıldı.

Tartışma: ccc_R08 tedavisinin, PHH'lerin HBV enfeksiyonundan iki gün sonra başlatılmasıyla, ekstrasellüler HBV DNA, HBsAg ve HBeAg seviyelerinde güçlü ve doza bağımlı azalmalar elde edildi. Daha da önemlisi, cccDNA seviyesi özellikle ccc_R08 ile azaltıldı, ancak mitokondriyal DNA üzerinde belirgin bir etkisi yoktu. Ayrıca, ccc_R08, PHH'lerde veya çoğaltan birden fazla hücre hattında anlamlı sitotoksikite göstermedi. ccc_R08'in günde iki kez oral uygulanması, yerine geçen cccDNA molekülleri içeren HBVcircle model farelere, HBV DNA ve antijenlerin serum seviyelerini önemli ölçüde azalttı ve bu etkiler tedavi sonrası takip dönemi boyunca devam etti. Dahası, takip döneminin sonunda, ccc_R08 ile tedavi edilen HBVcircle farelerinin karaciğerlerindeki cccDNA moleküllerinin ölçüm limitinin altına azaldığı tespit edildi.

Sonuçlar: HBV cccDNA seviyelerini azaltan küçük molekül bir cccDNA inhibitörü keşfettik. cccDNA inhibitörleri, HBV ile kronik olarak enfekte olan hastaların tamamen tedavi edilmesi için yeni bir yaklaşımı temsil edebilir.

Etki ve sonuçları: HBV enfekte hepatositlerdeki kovalent kapalı dairesel DNA (cccDNA) kalıcılığı, kronik hepatit B'nin temel nedenidir. HBV enfekte hepatositlerde cccDNA seviyelerini özgül olarak azaltabilen yeni küçük molekül cccDNA inhibitörü keşfettik. Bu tür bir molekül, HBV ile kronik olarak enfekte olan hastaların tamamen tedavi edilmesi için yeni bir yaklaşım sunabilir

Bu bülten Turk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından, bilimsel gelişime katkı amacı ile hazırlanmakta ve yayınlanmaktadır.

Makalelerin içeriklerinin tıbbi ve hukuki sorumluluğu ilgili yazar ve yayınevlerine aittir.

Paylaşılması istenen güncel makalelerin, formata uygun bir şekilde dernek e-posta adresine (tasl@tasl.org.tr) yollanması gerekmektedir.

TKAD adına sahibi: Fulya Günşar (Başkan) Bülten editörü: Arif Mansur Coşar