



NEW

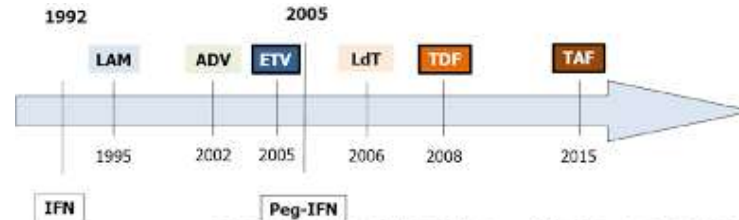
KRONİK HBV İNFEKSİYONUNDA YENİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

DR PINAR KORKMAZ

*KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İNFEKSİYON HASTALIKLARI
AD*

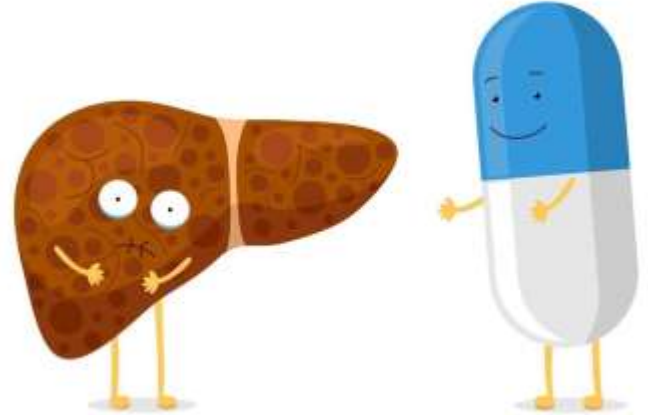
Geçmişten günümüze

- Tedavi ile amacımız hastalığın progresyonunu önlemek ve yaşam süresini uzatmak
- IFN, Peg-IFN
- Lamivudine, adefovir, entekavir, telbivudine, tenofovir dipivoksil fumarat, tenofovir alafenamid fumarat
- **NA ile HBsAg kaybı oranı %3-5**
- Mevcut antiviral tedavi ile kc fibrozu ve sirozuna gidişi önler, ancak yine de HSK riski mevcuttur.



Fonksiyonel kür

- Belirli bir süre tedavi sonrası kalıcı olarak HBsAg kaybı, serokonversiyon +/-
- + cccDNA kaybı (komplet kür)
- + entegre DNA kaybı (steril kür)

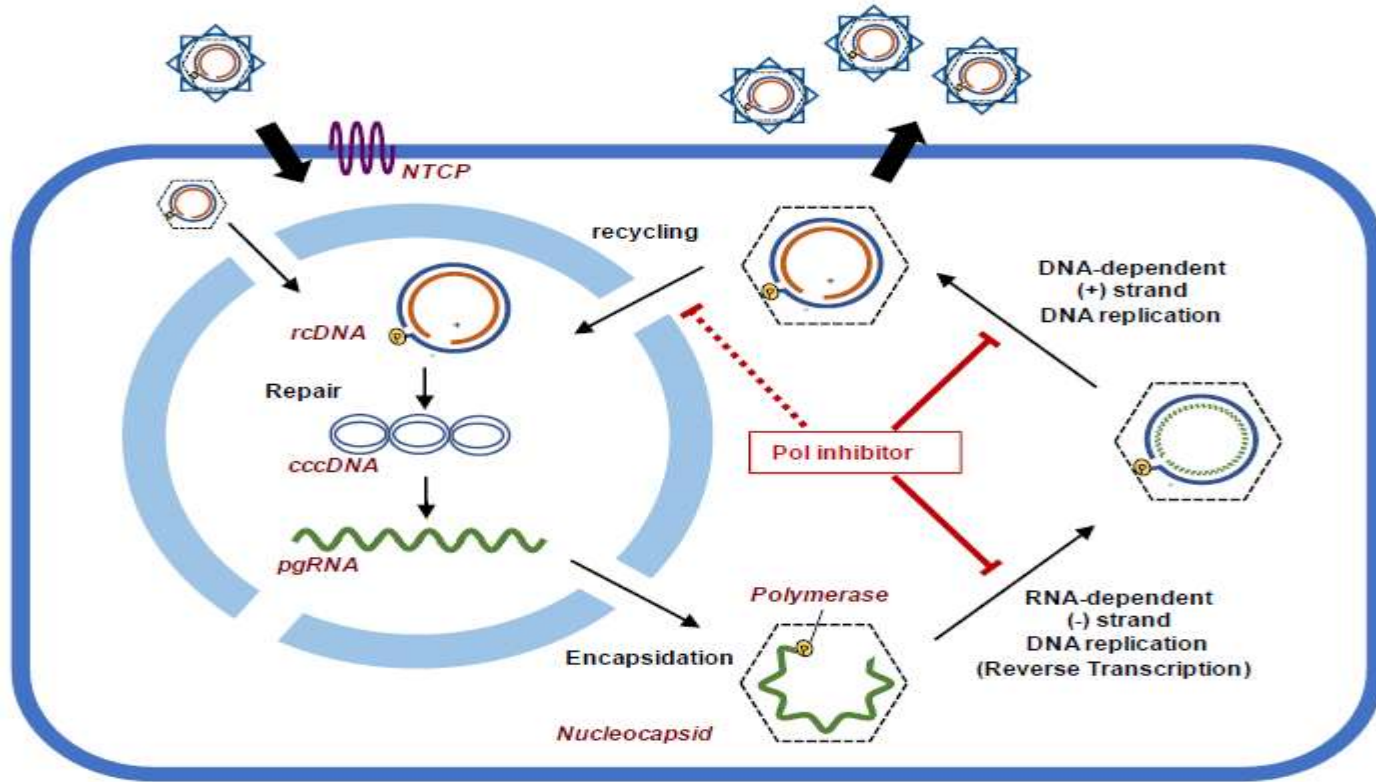


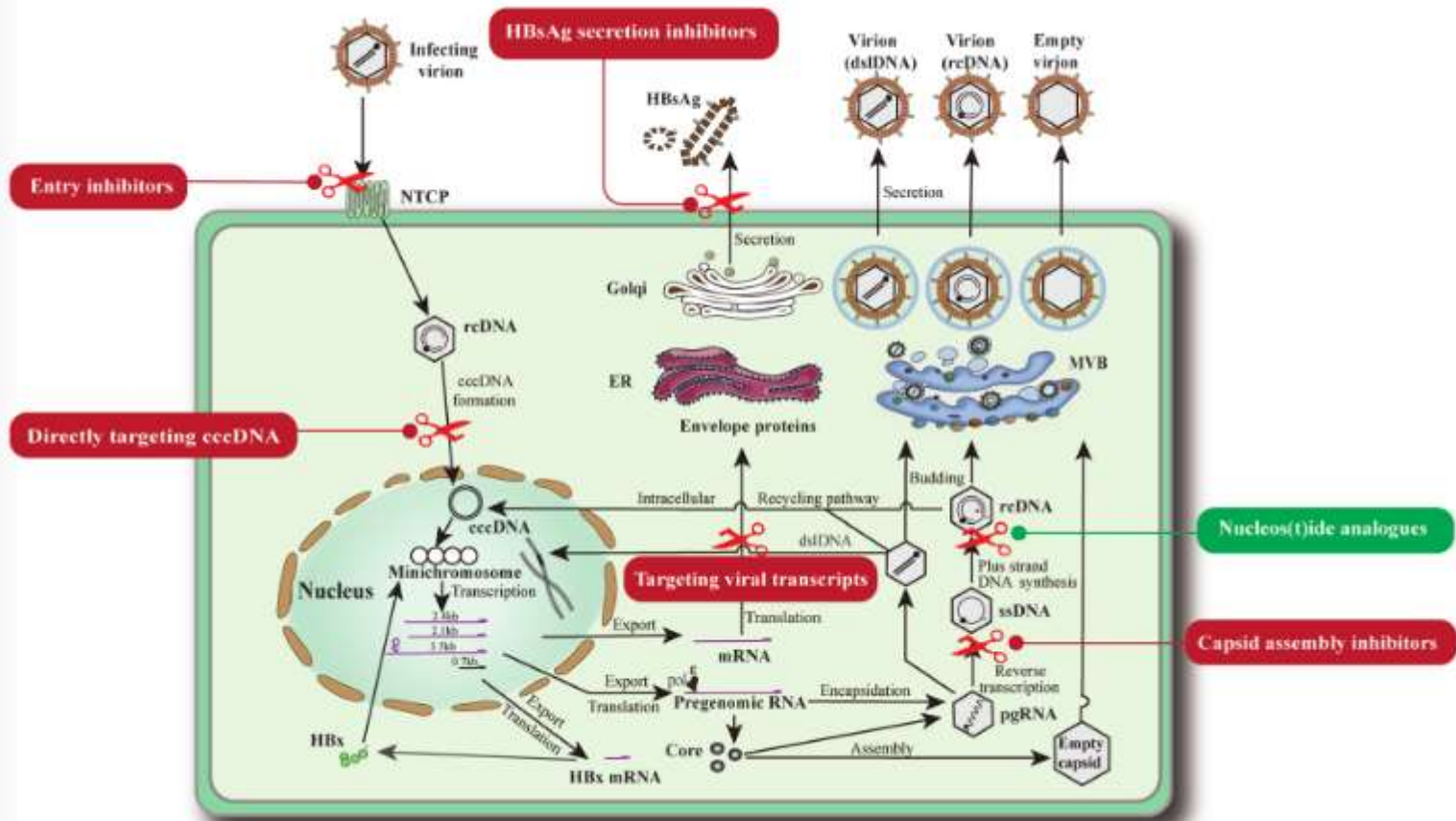
Yeni seenekler nelerdir?

- Direkt etkili antiviraller
- İmmünmodölatör tedaviler

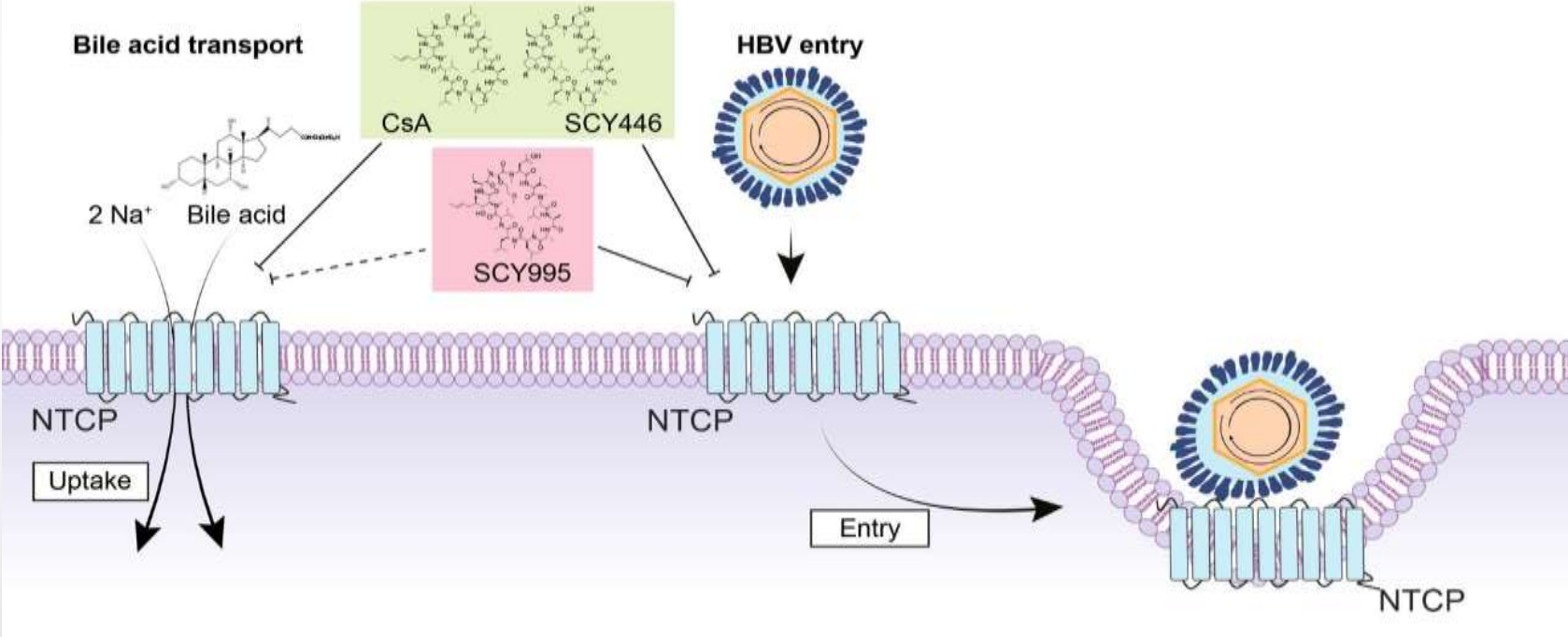


HBV yaşam döngüsü





Giriş inhibitörleri



Giriş inhibitörleri

NTCP (Na taurokolat kotransporter polipeptid) inhibitörleri

- Bulevirtide (Faz 2-3)
- Rencofilstat (preklinik)
- Ezetimibe (preklinik)
- Siklosporin-A (preklinik)

HBsAg epitoplarına karşı antikor

- Monoklonal antikorlar (Faz 1)

Bulevirtide

- Avrupa İlaç Ajansı Temmuz 2020'de HDV tedavisi için onay, subkutan uygulama, Faz 2-3.
- Peg-IFN ile kombinasyonu HBsAg kaybı var ancak bulevirtide monoterapisinde HBsAg kaybı yok
- TDF ile kombine/monoterapi tedavide HbsAg kaybı yok
- Gerçek yaşam verilerinde BLV alan hastalarda HBsAg kaybı yok.

Sonuç olarak;

- HDV tedavisinde güvenilir
- HBsAg kaybı üzerine etkisi az
- Kr HBV tedavisinde çalışması yok



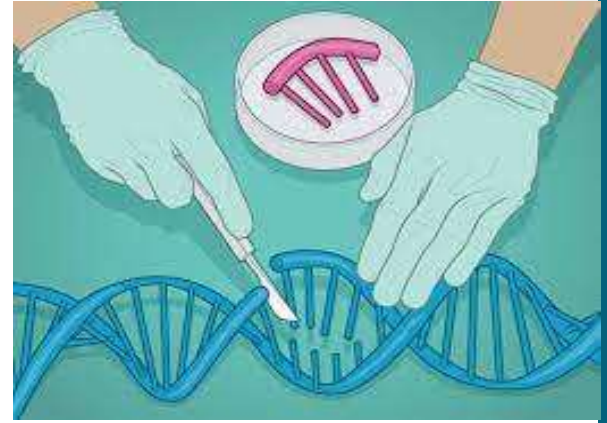
cccDNA

HBV transkripsiyonu ve replikasyon için bir şablon.
HBV enfeksiyonunun kalıcılığına yol açar.

cccDNA 'yı hedefleyen tedaviler

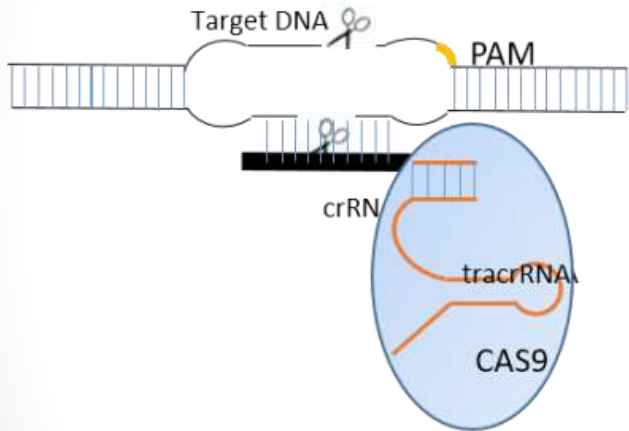
- Kümelenmiş, düzenli aralıklı, kısa palindromik tekrarlar
CRIPSR/CRIPSR-associated 9(CAS9)
- Transkripsiyon aktivatörü benzeri efektör nükleazlar (TALEN)
- Çinko parmak nükleazları (ZFN)

cccDNA'yı hedefleyenler

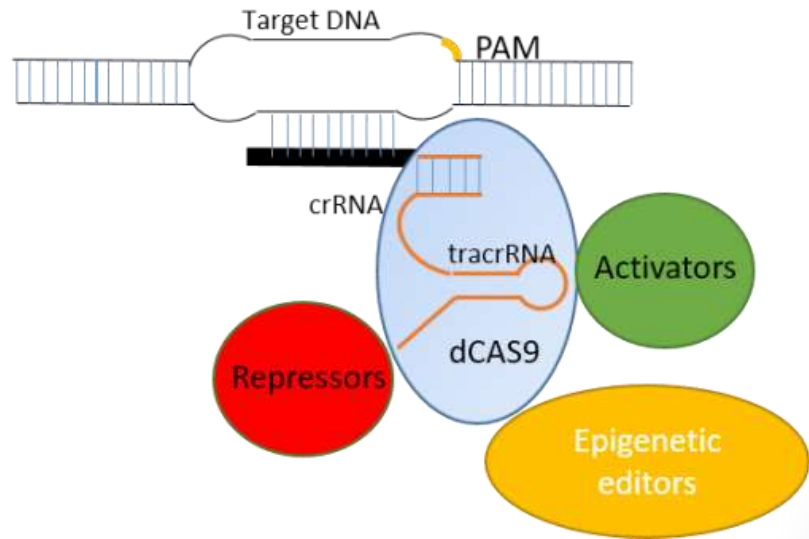


- RNA kılavuzlu nükleaz ve preoteiner
- Tasarımcı nükleazlar, hedeflenen mutagenezi gerçekleştirmek için HBV genomu içindeki önceden tanımlanmış DNA dizilerini böler
- Mutasyona uğramış cccDNA kopyalanabilir, ancak mutant viral proteinler viral replikasyonu gerçekleştiremez.

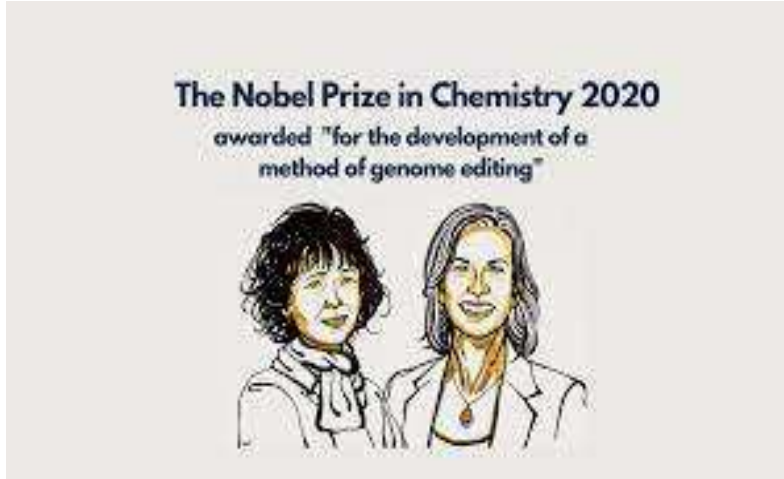
Gene Knockout



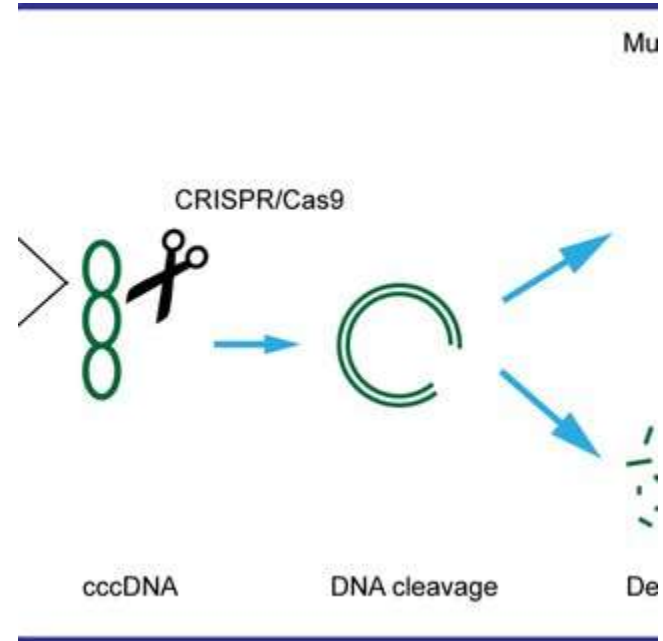
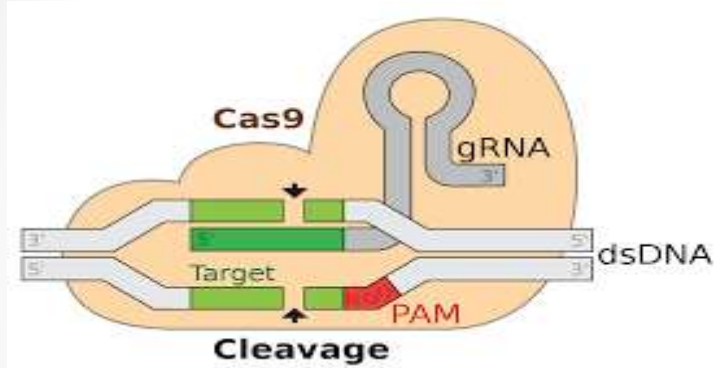
Gene manipulation



CRISPR/Cas 2020 nobel ödülü, genetik makaslama



cccDNA hedefleyenler



İnterferon tedavisi

- Kesin etki mekanizması bilinmiyor
- Lymphotoxin- β receptor aktivasyonu aracılığıyla cccDNA'da bozulma
- İmmunmodölatör etki:doğal ve adaptif immün yanıtı indükler.
- NA tedavisi ile viral supresyon sağlanan hastalarda Peg-IFN eklenmesi veya ardışık tedavi uygulaması NA monoterapisine göre HBsAg kaybı oranını anlamlı ölçüde arttırıyor.



Epigenetik gen susturucular (Histon modifikasyonu/cccDNA metilasyonu)

- Nükleotid dizisini deęiřtirmeden DNA veya iliřkili 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.
- HBx proteini iyi bir hedefdir.

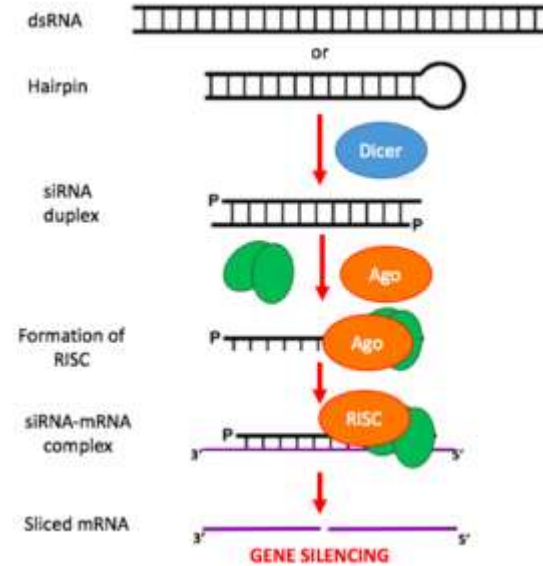
- HBx proteini hücreSEL DNA hasar bağlayıcı protein 1'i (DDB1) içeren E3 ubiquitin ligazı bağlar
- SCM5/6 seviyesi azalır (SCM5/6 DNA onarımı, HBV transkripsiyon inhibisyonunda rol oynar)
- Sonuç olarak, cccDNA transkripsiyonu artar
- Pevonedistat, Nitazoksanid SCM5/6 seviyesini arttırarak, cccDNA'yı azaltır.

Viral transkriptleri hedefleyenler

- RNA interferansı (RNAi) HBV transkriptlerini doğrudan hedefler
- RNAi transkripsiyon sonrası gen susturmanın spesifik ve etkin yöntemi

siRNA (susturucu RNA)

- siRNA ve RNA kaynaklı susturma kompleksi (RISC) bağlanır
- 10 ila 11 bazlık spesifik mRNA parçalarını kesmeyi hedefler
- Spesifik mRNA translasyonu kesintiye uğrar
- Hedef genin susturulması



JNJ-3989 (AR0-HBV)

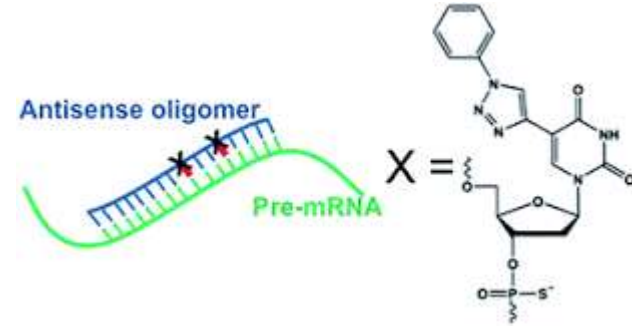
- cccDNA ve entegre HBV DNA'dan eksprese edilen HBV RNA'ları hedefleyen 2 siRNA tetikleyicisi içerir.
- Tedavi deneyimli/naive hasta
- ETV/TDF ile kombine 48 hafta kullanım (ilk 8 hafta 28 gün arayla 3 doz sc)
- Son dozdan sonra 48 hafta takip
- HBsAg titresinde $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL azalma (%39)
- HBcrAg, HBV RNA, HBeAg azalma
- Ciddi yan etki yok

VIR-2218 (ALN-HBV02)

- siRNA ile HBx geni hedeflenmektedir.
 - 10 HBV genotipinin tüm major transkriptlerini inh eder
 - NA alan KHB hastalarında plasebo kontrollü, 1 ve 29. günlerde sc
 - 48 hafta takip sonunda %23'ünde kalıcı yanıt
 - İyi tolere
-
- Peg-IFN ve VIR2218 ile yüksek HBsAg serokonversiyonu (tedavi sonu %30) (immünmodulatörler ile yanıt artırıyor)
 - Peg-IFN, VIR2218, VIR3434 (nötralizan monoklonal ab) ile devam eden faz 2

Antisense oligonukleotidler (ASO)

- ASO spesifik sekanslarını hedef gen DNA'sı veya mRNA ile birleştirir.
- Endojen RNAaz H'yı alarak HBV RNA'yı böler, transkripti bozar
- Gen ekspresyonunu inh eder.



Mechanism of RNA knockdown by ASOs



- ASO can bind anywhere in pre-mRNA
- RNase H1 cleaves the ASO and the target RNA

Antisense oligonukleotidler

- **GSK3228836 (bepirovirsen)**
- **Tüm HBV mRNA'larını ve pgRNA'yı hedefler, viral protein seviyelerini azaltır**
- Faz2b 24 hafta boyunca bepirovirsen (haftalık 300 mg sc) alan 230 tedavi naiv hastanın %10'u, NA alan 227 hastanın %9'unda HBsAg seroklirensi.
- İyi tolere
- Faz3 devam ediyor

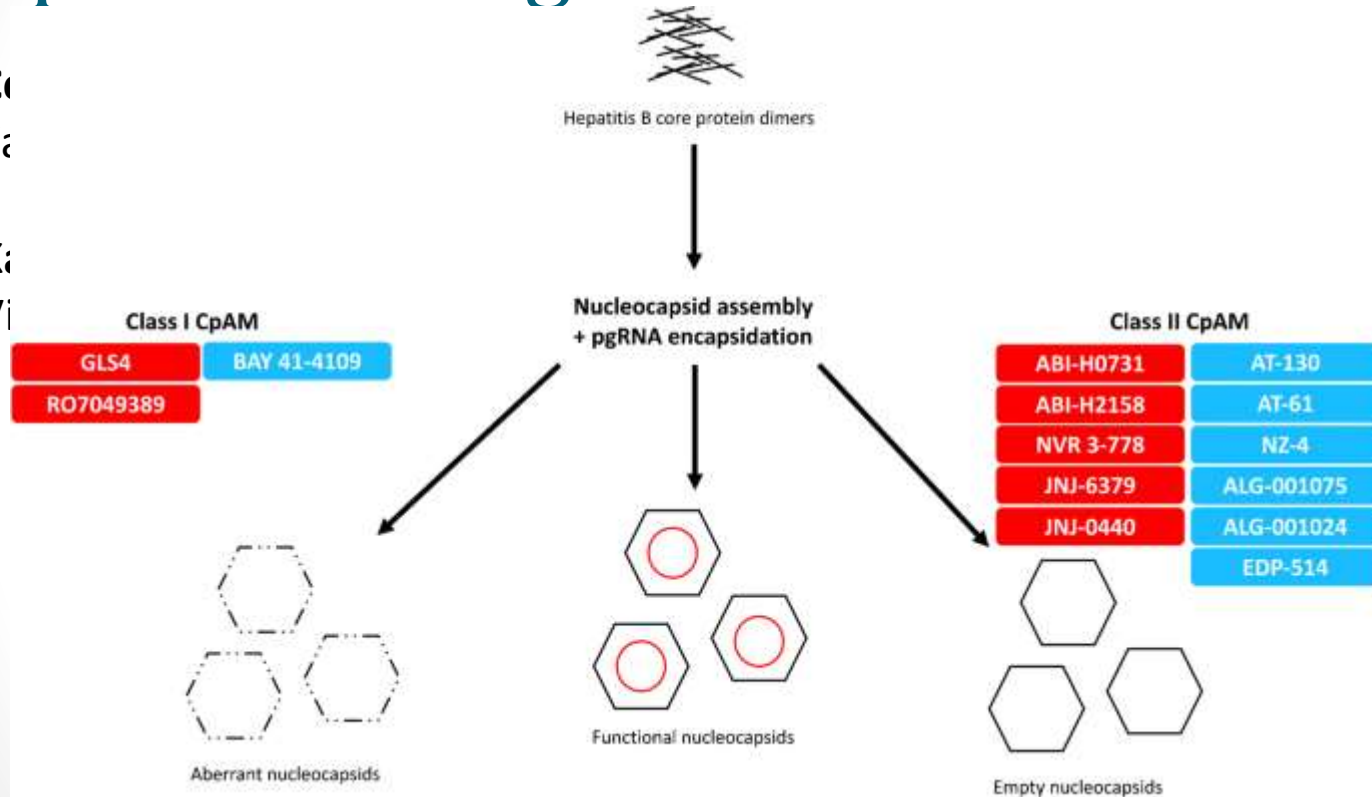


Kapsid d zeneg  inhibitörleri

- Çekirdek proteinden oluŐan nükleokapsid, HBV'nin önemli bir yapısıdır.
- pgRNA ve polimeraz, DNA replikasyonu gerçekleŐmeden önce ilk olarak kapsüllenir.
- Kapsid d zeneg  inhibitörleri, nükleokapsid düzenlenme sürecini bloke ederek viral replikasyonu ve cccDNA takviyesini etkiler.

Kapsid düzenneği inhibitörleri

Ç
Ya
K
Vi



Morphothiadin (GLS4)+Ritonavir

- Sınıf I CpAM
- Tedavi naiv ve virolojik suprese hastalarda faz2b
- ETV ile kombine edildiğinde ETV monoterapisine göre
pgRNA, HBsAg, and HBeAg anlamlı azalma mevcut
- oral, iyi tolere

ABI-H0731 (Vebicorvir)

- Tedavi naiv hastalarda faz2, ETV/VBR (oral 300 mg/gün) ile ETV karşılaştırılmış
- HBsAg kaybı yok
- Virolojik suprese hastalarda VBR/NA ile NA karşılaştırılmış
- HBsAg kaybı yok
- İyi tolere

HBsAg sekresyon inhibitörleri

- Kanda en yoğun bulunan viral ag
- İmmün kontrolün önündeki en önemli engel
- HBsAg sekresyon inhibitörleri: HBV subviral partiküllerinin toplanmasını ve salgılanmasını bloke eder

REP 2139 (Nükleik asit polimeri)



- **HDV koinfekte vakalarda, faz2, IV**
- Peg-IFN ile kombine tedavi
- 3.5 yıllık takip sonu %45'i HBsAg<0.05 IU/mL
- Bir diğer faz 2 çalışmasında TDF/REP2139/Peg-IFN alan hastalar TDF/Peg-IFN kolu ile karşılaştırılmış
- Tedavi sonu %60'ında HbsAg serokonversiyonu
- İyi tolere

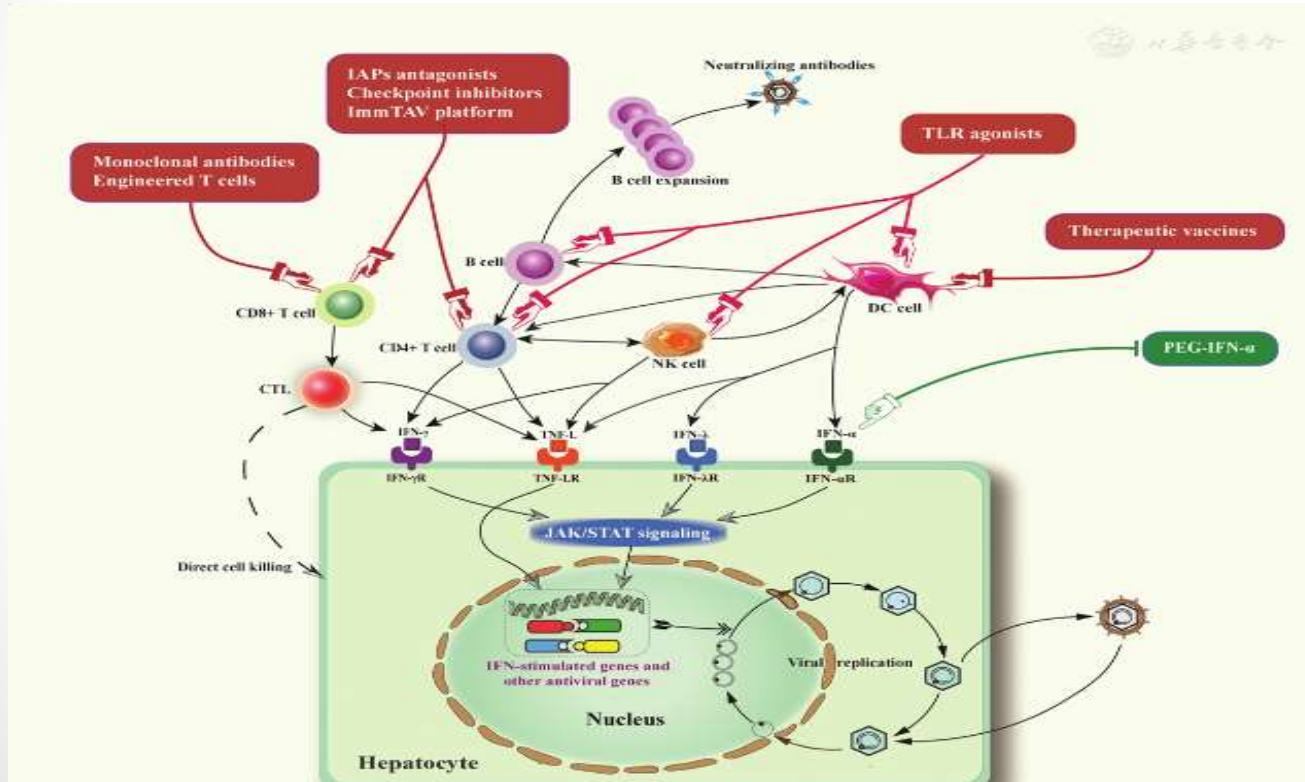
KHB'yi Aşil topuğundan vurmak!

Abnormally primed CD8 T cells: The Achilles' heel of CHB

Xiaoqing Chen ¹, Xue Liu ¹, Yichao Jiang ¹, Ningshao Xia ^{1 2 3}, Chao Liu ^{1 4}, Wenxin Luo ^{1 2}

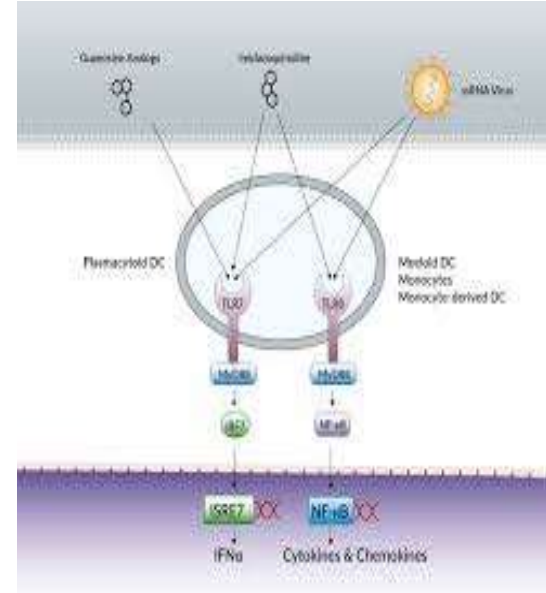


İmmünmodülatör tedaviler



TLR agonistleri

- IFN ve diğer sitokinlerin dışarıdan verilmesi istenilen etkiyi oluşturmamış, bu sitokinleri uyarımını sağlayacak hücreleri aktive etmek yeni bir kapı açmıştır
- Öz ve öz olmayan ag tanınması
- Dendritik hücre olgunlaşması
- NK hücreler, sitotoksik T lenfositleri aktivasyonu
- IFN'lerin ve diğer sitokinlerin/kemokinlerin üretimi
- Doğal ve adaptif immün yanıtın başlatılması



TLR agonistleri

GS-9620 (Vesatolimod)

- Oral kullanım
- İyi tolere ediliyor
- Monoterapide belirgin bir HBsAg düşüşü sağlayamadı
- Diğer ilaçlarla kullanım çalışması yok

GS-9688 (Selgantolimod)

- Oral kullanım
- İyi tolere ediliyor
- 2 adet faz 2 çalışmada NA ile kombine tedavi
- Her 2 çalışmada HBsAg, HBeAg, HBcrAg, HBV RNA düzeylerinde azalma
- Bir çalışmada ek olarak HBsAg ve HBeAg kaybı

Terapotik aşılar

- İmmün sistemi harekete geçirmeyi hedefler
- Birçok terapötik aşı geliştirilmiştir, ancak çoğu hastalarda HBV'ye özgü bağışıklığı geri kazanmada başarısız olmuştur.
- Sitotoksik T-hücre yanıtlarının indüklenmesinden ziyade antikorların indüksiyonundan kaynaklanmaktadır.



GS-4774

- *Saccharomyces cerevisiae* maya bazlı bir aşıdır
 - HBcAg, HBV X proteini dahil olmak üzere HBV'ye özgü antijenleri eksprese eder
 - Faz 2 çalışma
 - TDF ile kombine
 - IFN, TNF, IL-2 üretimini artırır
-
- GS-4774, hastalarda HBsAg düzeylerini düşürmese de, CD8+ T hücreleri üzerindeki güçlü bağışıklık uyarıcı etkisi mevcut
 - Diğer immün modülatörlerle kombine edilebilir.



HeberNasvac (ABX-203)

- Faz 3 çalışmada HBV DNA yanıtı ve ALT normalleşmesinde fark yok.

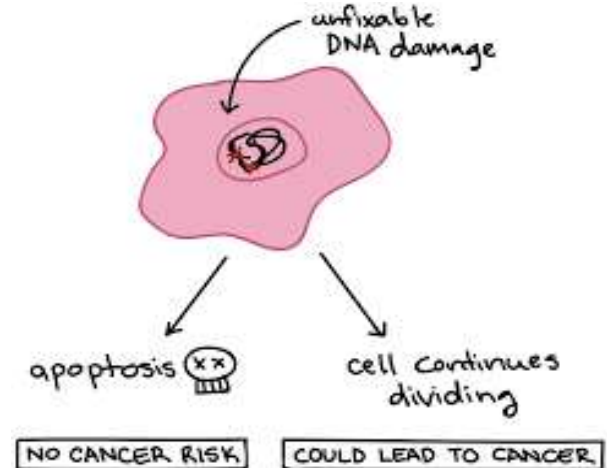
BRII-179

- Faz Ib/2a klinik denemesinde tek başına veya IFN ile kombine, B ve T hücresi yanıtı indükleyebilir.
- VIR2218 ile faz 2 devam ediyor

Apoptoz protein inhibitörü (IAP)

- Sağlıklı hücrelerde bütün memeli IAP inhibitörleri mitokondride yer alır.
- Aktif kaspazları inhibe ettiği bilinen hücre içi protein ailesidir.
- Kaspazlar ise ilgili proteinleri parçalayarak apoptotik hücre morfolojisinin meydana gelmesine neden olur

- **Sonuç olarak; apoptoz bloke olur**
- **HBV ile enfekte hücre lizisi azalır**

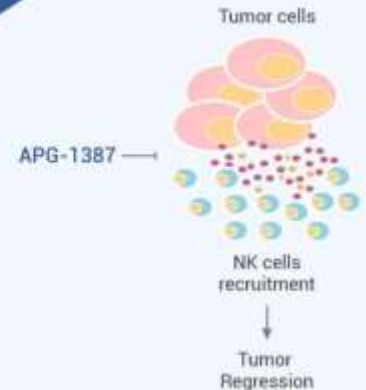


Apoptoz protein inhibitörü (IAP) antagonisti

- Apoptozdaki rolüne ek olarak immün yanıtı etkileyebilir, T hücre yanıtını arttırır.
- **APG-1387, kaspaz moleküllerinin endojen ikinci mitekondri türevli aktivatörü (smac mimetic)**
- Apoptoz sürecini indükler ve hızlandırır
- Faz 1 CD4 ve CD8 sayısını ve fonksiyonunu arttırır
- ETV ile kombine faz 2 çalışması devam ediyor
- IV kullanım

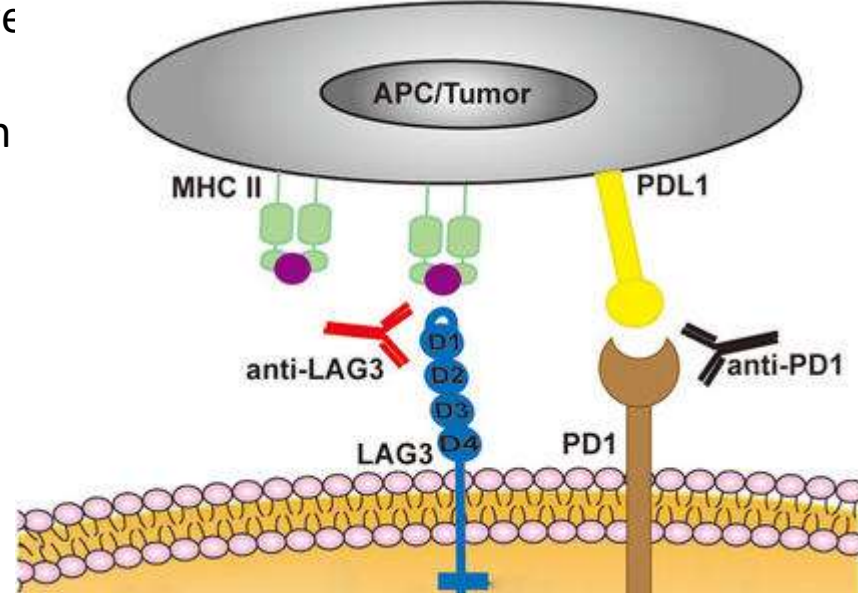
APG-1387,

a Bivalent SMAC Mimetic,
Induces Proteasomal
Degradation of
IAPs



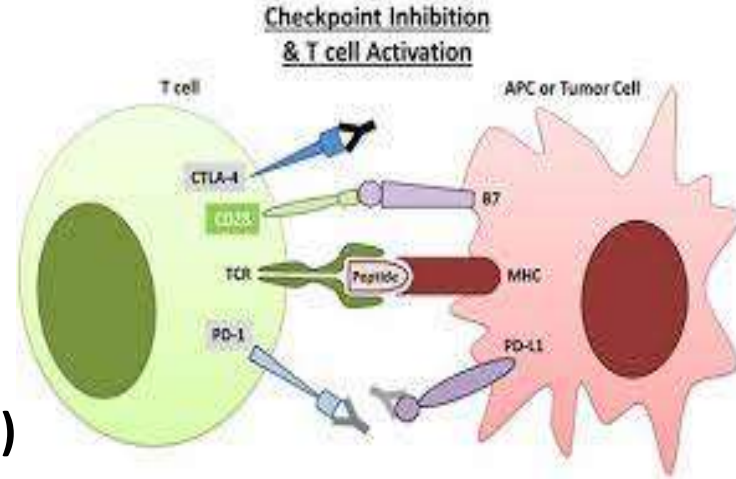
Bağıışıklık kontrol noktaları

- İmmün yanıtları hassas şekilde ayarlamak için ortak uyarıcı yolları fizyolojik olarak dengeleyen inhibitör yollarıdır.
- Başka bir deyişle, bir immün yanıtı durdurabilen normal immün sinyalleridir
- İmmün kontrol noktası moleküllerinin tümör hücreleri tarafından aşırı ekspresyonu
- Kanser mikroçevresinde tümöre özgü T-hücresi bağıışıklığını etkiler



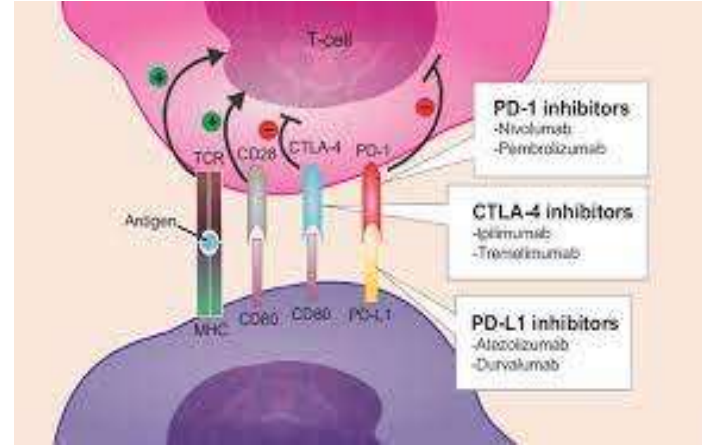
- Kronik HBV infeksiyonu
Programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1)
PD-ligand 1 (PD L1) artışı

- PD-1, insanlarda T hücreleri üzerinde eksprese edilen ana immün kontrol noktası reseptörüdür.
- T hücresi fonksiyonunu baskılayabilir.
- PD-L1, periferal dokuları aşırı inflamasyon ve otoimmün patolojilerden korumak gibi kendine-tolerans ile ilgilidir



Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri

- İmmün kontrol moleküllerinin çalışmasını baskıarsak
- CD8 T hücre yanıtını arttırabiliriz
- Faz I denemesinde nivolumab
- GS-4774 ile veya monoterapi
- HBsAg seviyesinde azalma
- HBsAg kaybı
- PD-1/PD-L-1 blokajı kombinasyon tedavilerinin bir parçası olarak umut verici



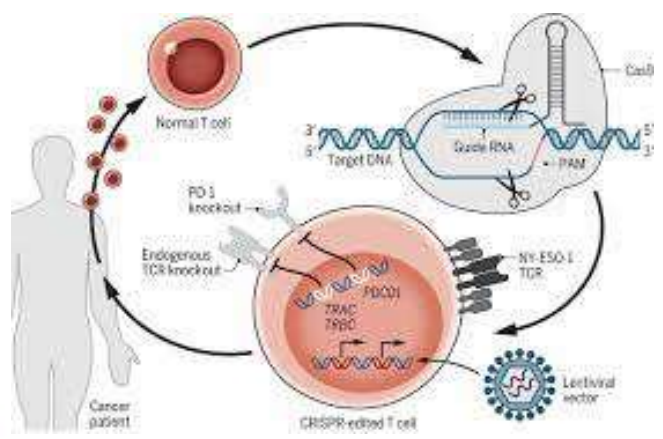
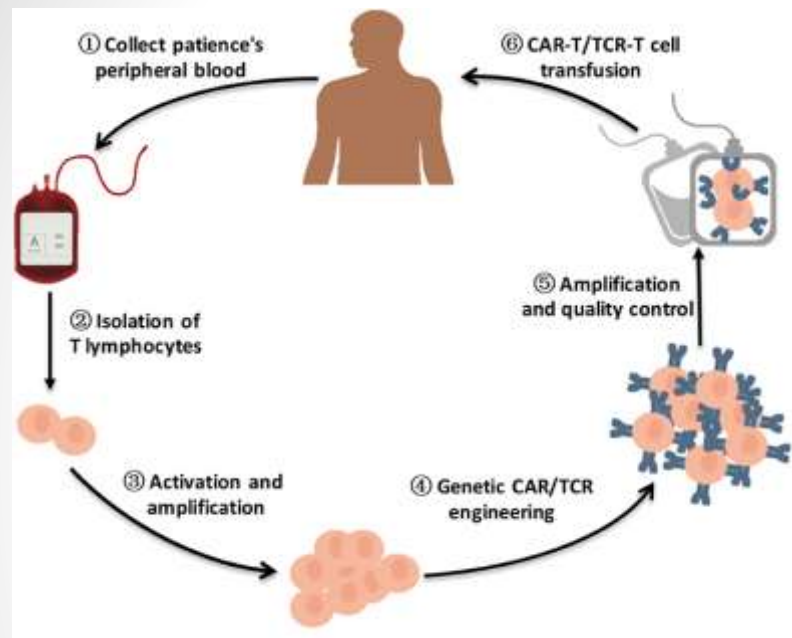
Monoklonal antikolar

- Aktive edilmiş B hücreleri
- Nötralize edici antikolar üretimi
- Dolaşımdaki HBV enf yayılımını sınırlar

GC1102 ve VIR-3434

- Faz 1-2 çalışmaları devam ediyor
- Diğer antiviraller ile kombine kullanım
- Subkutan uygulama
- İyi tolere ediliyor
- HBsAg seviyesinde azalma





Tasarlanmış T hücreler

- Virüse karşı bağışıklık harekete geçiren monoklonal T Hücre reseptörleri
 - Afinitesi arttırılmış bir T hücresi reseptörünü bir anti-CD3 T hücresi aktive edici kısım ile birleştiren bispesifik füzyon protein
 - T hücrelerini, enfekte hücreleri spesifik olarak lizis etmeye yönlendirir.
- **IMC-I109V**
 - **Faz 2**

