

24. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

KLİMİK 2024

6-9 MART 2024 PINE BEACH BELEK / ANTALYA



Kronik Hepatit B'de Kür Tedavisine Giden Yol

Dr. Süda TEKİN

Acıbadem Ataşehir Hastanesi

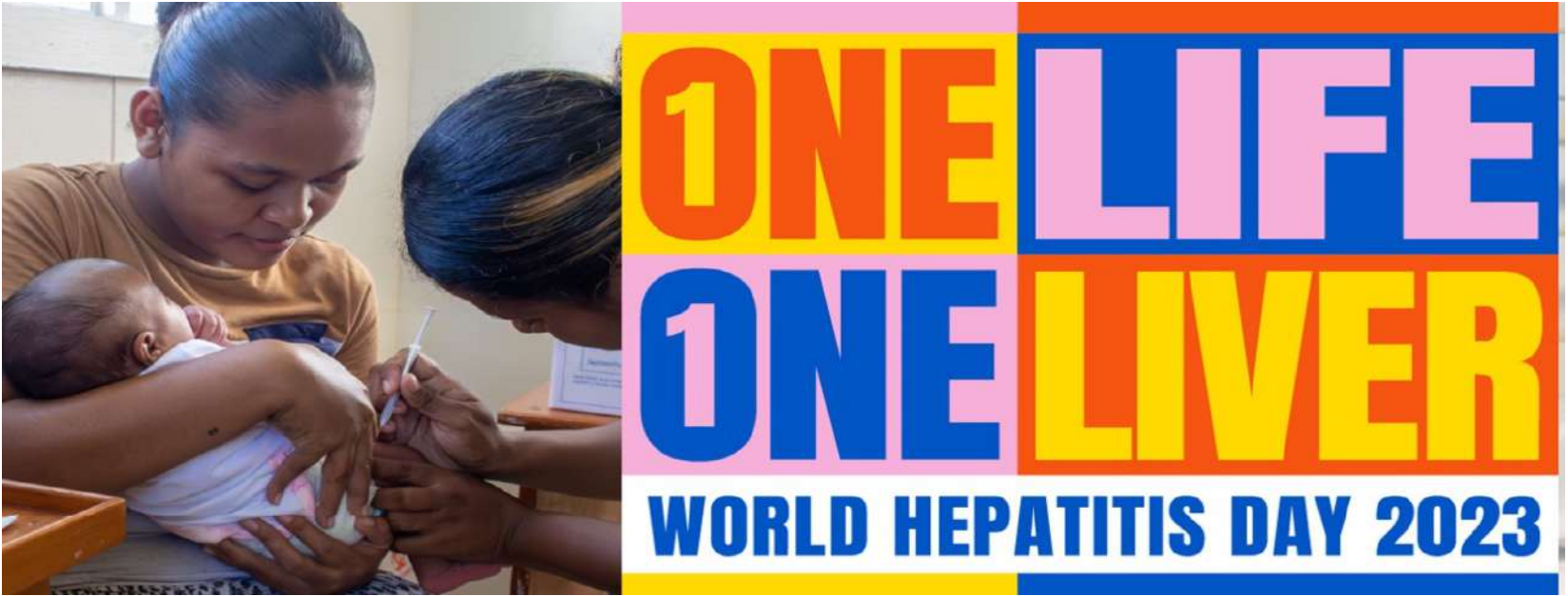
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

7.02 2024

Neler konuşulacak?

- Kronik Hepatit B
 - ✓ Güncel tedaviler
- Komplet Kür
 - ✓ Mümkün mü?
 - ✓ Kür yolunda yeni tedaviler
- Soru & Katkı

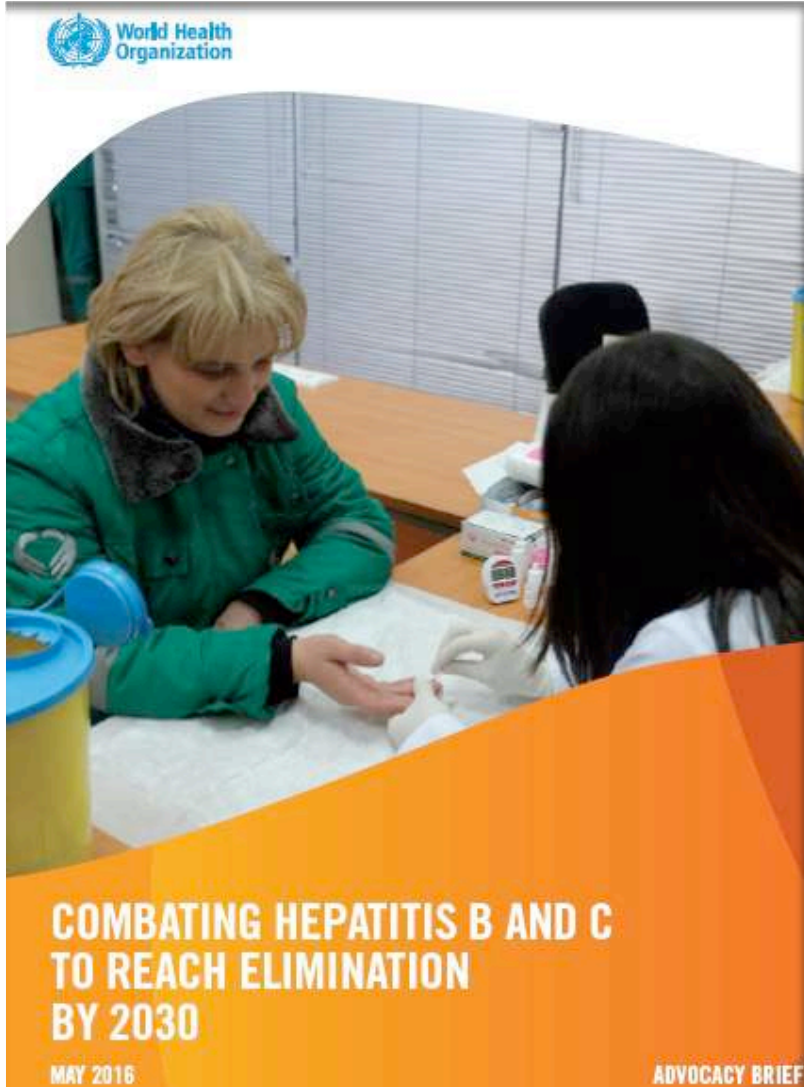




Nobel-prize winning scientist Dr. Blumberg (28 Temmuz)

- ❖ **350 milyon** insan kronik viral hepatit infeksiyonu ile yaşıyor
- ❖ Hepatit **B** ve hepatit **C** her yıl
 - 1,1 milyon** ölüm
 - 3 milyon** yeni infeksiyon

DSÖ Viral Hepatitleri Eliminasyon Hedefi 2030



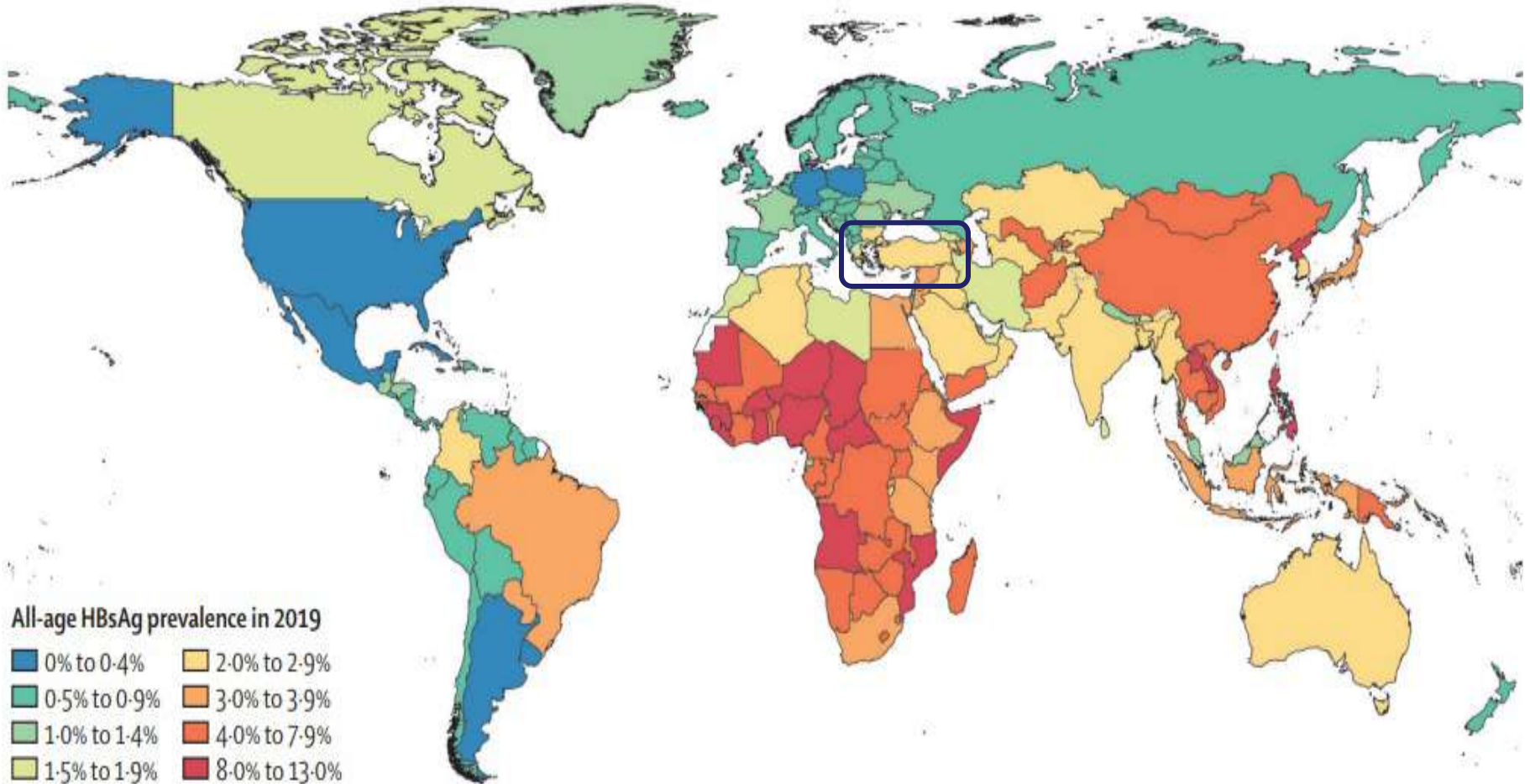
HBV	2015	2020	2030
Yeni olgu	4,7 milyon	3,3 milyon (%30)	470 bin (%95)
Ölüm	400 bin	360 bin (%10)	140 bin (%65)

Currently, **only 12%** of countries are on track to meet **World Health Organization elimination targets.**

Hepatitis B

Wen-Juei Jeng, George V Papatheodoridis, Anna S F Lok

Global HBsAg veya KHB virus infeksiyonu prevalansı



Lancet. 2023; 401: 1039–52.

Kronik HBV infeksiyonunda Tedavinin Hedefleri

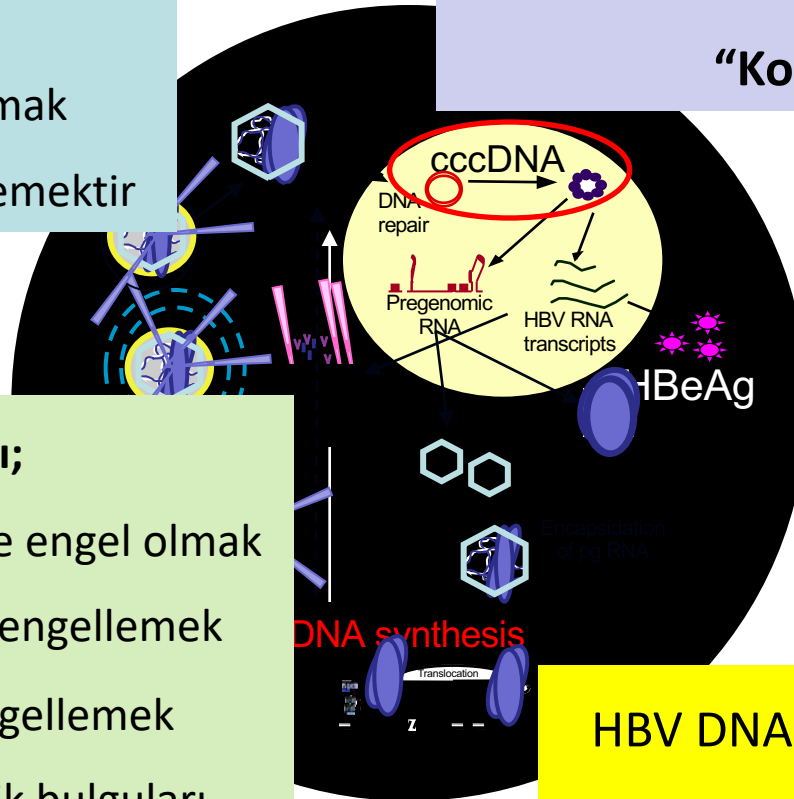
Tedavinin ana amacı;

- Hastalığın ilerleyişini engellemek
- Yaşam kalitesini artırmak
- HSK gelişimini engellemektir

Tedavinin diğer faydaları;

- Anneden bebeğe geçişe engel olmak
- HBV bulaşını azaltmak/engellemek
- HB reaktivasyonunu engellemek
- HBV ilişkili ekstrahepatik bulguları tedavi etmektir

Hepatositte “de novo” cccDNA sentezi
“Komplet kür”



HBV DNA ve HBsAg seroklirensi
“Fonksiyonel kür”

Grimm D, et al. *Hepato Int.* 2011; 5: 644-53.



KHB

**Kimlere tedavi verilmeli?
Tedavi Sonuçları Nelerdir?**

Klimik DERGİSİ
KLİMİK JOURNAL

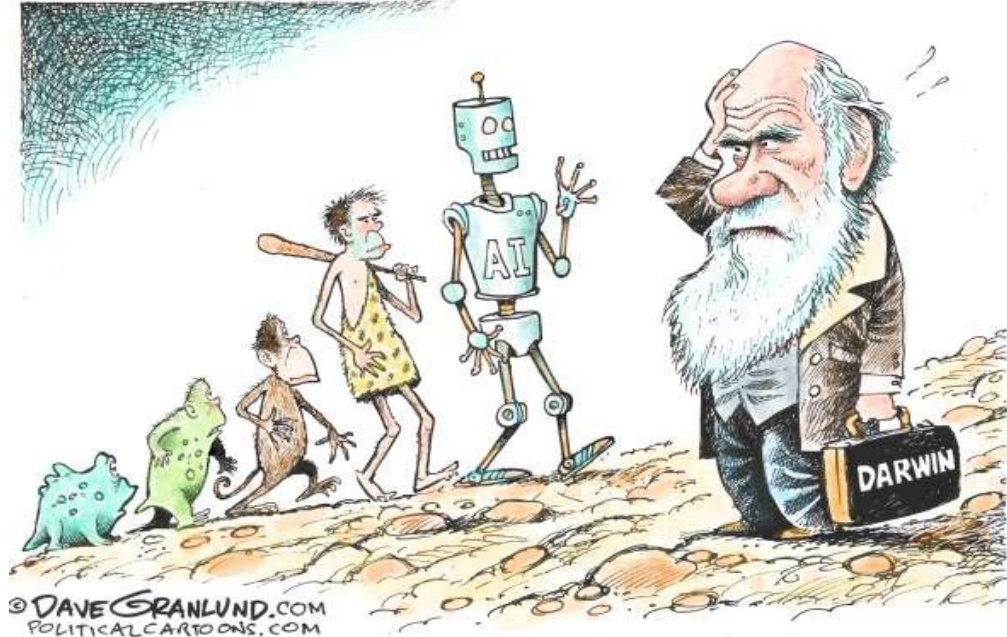
Aralık 2023
December 2023

Cilt 36, Özel Sayı 1
Volume 36, Supplementary 1

ISSN 1305-1444
Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Derneği'nin Yayın Organı
Official Journal of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

klmikergetis.org

KLİMİK DERNEĞİ VİRAL HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU
HEPATİT UZLAŞI RAPORLARI, 2023



© DAVE GRANLUND.COM
POLITICALCARTOONS.COM

© Dave Granlund (@ PoliticalCartoons.com)

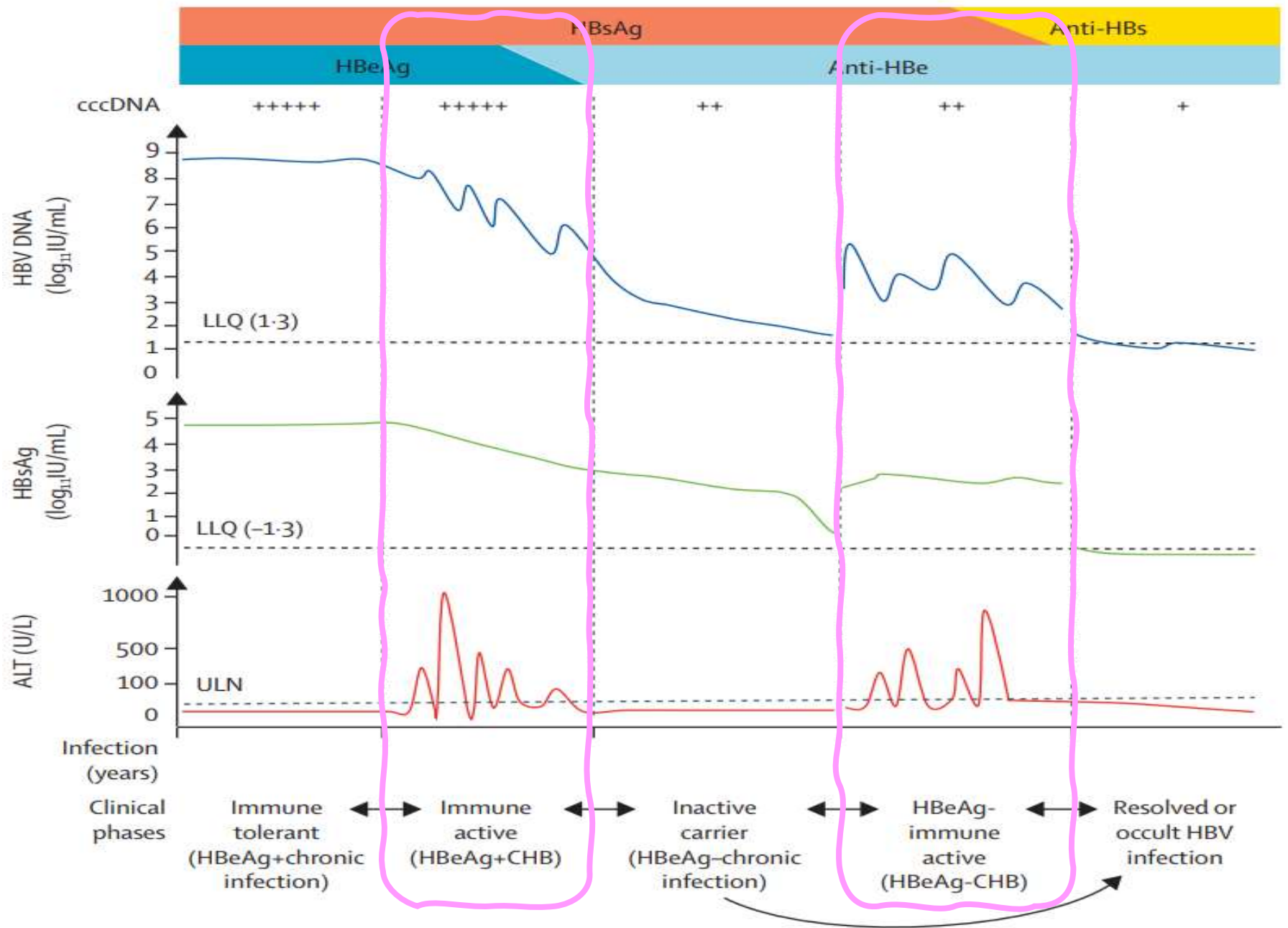


Table 2 | Current guidelines on eligibility for antiviral treatment in patients with chronic HBV infection

Guidelines ^a	Patients without liver cirrhosis						Patients with cirrhosis	
	HBeAg positive			HBeAg negative			Regardless of HBeAg	
	HBV DNA (IU/ml)	Serum ALT ^b	Liver pathology	HBV DNA (IU/ml)	Serum ALT ^b	Liver pathology	Compensated	Decompensated
AASLD ⁶²	>20,000	≥2 times ULN	Not required	>2,000	≥2 times ULN	Not required	HBV DNA detectable regardless of ALT levels	HBsAg positive regardless of HBV DNA or ALT levels
	>20,000	1-2 times ULN	≥F2 or ≥A2	>2,000	>ULN	≥F2 or ≥A2		
APASL ⁶³	>20,000	≥2 times ULN	Not required	>2,000	≥2 times ULN	Not required	HBV DNA >2,000 IU/ml if normal ALT	HBV DNA detectable regardless of ALT levels
	>20,000	1-2 times ULN	≥F2 or ≥A2	>2,000	1-2 times ULN	≥F2 or ≥A2		
EASL ⁶¹	>20,000	>2 times ULN	Not required	>20,000	>2 times ULN	Not required	HBV DNA detectable regardless of ALT levels	HBV DNA detectable regardless of ALT levels
	>2,000	>ULN	At least moderate inflammation or fibrosis	>2,000	>ULN	At least moderate inflammation or fibrosis		
WHO ¹⁴⁶	≥20,000	≥ULN	Not required	≥20,000	≥ULN	Not required	Data on ALT or HBV DNA not required	Data on ALT or HBV DNA not required

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases
 AATA: Asian American Treatment Algorithm
 APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver
 EASL: European Association for the Study of the Liver
 JSH: Japan Society of Hepatology



KHB Tercih edilen antiviraller

Guidelines	HBeAg+ or HBeAg- Without Cirrhosis	Compensated Cirrhosis	Decompensated Cirrhosis
AASLD 2018	TAF*, TDF, ETV, or Peg-IFN	TAF, TDF or ETV	TDF or ETV
AATA 2018	TAF, TDF, ETV or Peg-IFN	TAF, TDF or ETV	TDF or ETV
EASL 2017	TAF, TDF, ETV, or Peg-IFN	TAF, TDF or ETV; Peg-IFN may be used in selected patients	TAF, TDF or ETV
JSH 2017	TAF, TDF, ETV, or Peg-IFN	TAF, TDF, or ETV	TAF, TDF, or ETV
APASL 2015	TDF, ETV, or Peg-IFN	TDF or ETV; Peg-IFN for well-compensated disease	
US Algorithm 2015	ETV, TDF or Peg-IFN	TDF or ETV; Peg-IFN may be	



Tong MJ, Pan CQ, Han SB, et al. An expert consensus for the management of chronic hepatitis B in Asian Americans. Aliment Pharmacol Ther. 2017;31(12):2017-2024. doi: 10.1002/alp.25100

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021

JSH Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection. 2017

Sarin SK, et al. Hepatol Int 2015; doi 10.1007/s12072-015-9675-4; Martin P, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13: 2071–87

Martin P, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; Published online July 15, 2015: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.007>

Besifovir dipivoxil maleate: a novel antiviral agent with low toxicity and high genetic barriers for chronic hepatitis B



Jeong Eun Song & Jun Yong Park  

Pages 2427-2433 | Received 11 May 2021, Accepted 09 Aug 2021, Published online: 19 Aug 2021

Besifovir dipivoxil maleate (BSV)

- ✓ BSV is a newly developed antiviral agent against HBV.
- ✓ This new agent has **strong antiviral activity** with **low toxicity** and a **high barrier to resistance**.

Identification and Characterization of Besifovir-Resistant Hepatitis B Virus Isolated from a Chronic Hepatitis B Patient

Jong Chul Kim ^{1,†}, Hye Young
Juhee Won ¹, Soree Park ¹ , Na
Jeong-Ju Yoo ^{2,*}  and Kyun-H

Sonuç olarak çalışmada,

- Lamivudine dirençli mutasyonlar olarak bilinen **rtL180M (M)** ve **rtM204V (V)** mutasyonlarının varlığını ortaya koydu.
- KHB hastasında **BSV'ye direnç kazandırır**.

How to achieve functional cure of HBV: Stopping NUCs, adding interferon or new drug development?

Epizomal cccDNA, HBV yaşam döngüsünde transkripsiyonel olarak görev yapan önemli bir **ara maddedir**.

HBV RNA'lar için **şablon** görevindedir.

Bu **mini kromozom (cccDNA)** infekte hepatosit çekirdeğinde bulunur.

Konakçı **immünitesinden korunur** ve **NA'lar tarafından hedeflenmez**.

Table 1. HBsAg seroclearance rates with pegylated-interferon- α or nucleos(t)ide analogue therapy.^{93,94}


Antiviral agents (dose)	HBsAg seroclearance (%)	
	HBeAg-positive	HBeAg-negative
PEG-IFN α -2a (180 ug)	3 (EOT; 5 in genotype A, 3 non-genotype A) 7 (3 years)	7 (EOT; 11 genotype A; 3 non-genotype A) 9 (3 years)
ETV (0.5 mg)	2 (1 year) 3 (5 years)	0 (1 year) 1 (5 years)
TDF (300 mg)	3 (1 year) 5 (10 years)	0 (1 year) 3 (10 years)
TAF (25 mg)	1 (1 year) 4 (3 years)	0 (1 year) 3 (3 years)

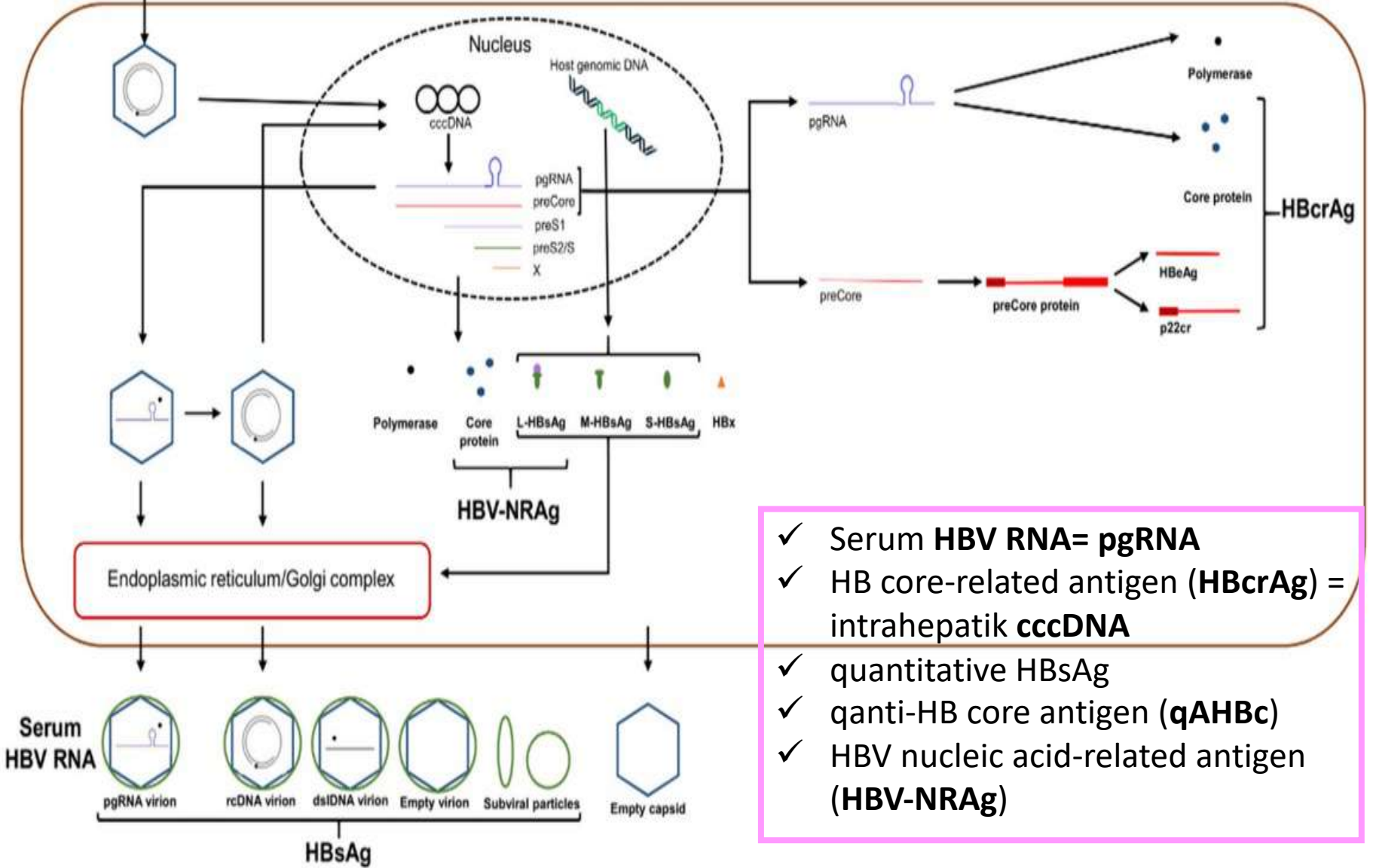
EOT, end of treatment; ETV, entecavir; PEG-IFN α , pegylated-interferon α ; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

KHB Tedavisinde Onaylanmış İlaçlar ve Tedavi yanıtları

Variable	PegIFN (180 µg/wk SC), %	ETV (0.5 mg/d PO), %	TDF (245–300 mg/d PO), %	TAF (25 mg/d PO), %
HBeAg-positive				
Anti-HBeAg seroconversion	32 ^a	21 ^b 23 ^c	21 ^b 27 ^d	10 ^b
HBV DNA 60–80 IU/mL	14 ^a	67 ^b 94 ^c	76 ^b 98 ^d	64 ^b
ALT normalization ^e	41 ^a	68 ^b 80 ^c	68 ^b 78 ^d	72 ^b
HBsAg loss	3–7 ^a	2 ^b 1.4 ^c	3 ^b 5 ^d	1 ^b
HBeAg-negative				
HBV DNA 60–80 IU/mL	19 ^a	90 ^b	93 ^b 100 ^d	94 ^b
ALT normalization	59 ^a	78 ^b	76 ^b 83 ^d	83 ^b
HBsAg loss	4 ^a	0 ^b	0 ^b 3 ^d	0 ^b

Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management

Alicia Vachon^{1,2} and Carla Osiowy^{1,2,*} 
Hepatocyte



- ✓ Serum **HBV RNA**= pgRNA
- ✓ HB core-related antigen (**HBcrAg**) = intrahepatik **cccDNA**
- ✓ quantitative HBsAg
- ✓ qanti-HB core antigen (**qAHBc**)
- ✓ HBV nucleic acid-related antigen (**HBV-NRag**)

New Treatment Options in Chronic Hepatitis B: How Close Are We to Cure?

Pınar Korkmaz, Ali Asan, Faruk Karakeçili, Süda Tekin, Neşe Demirtürk

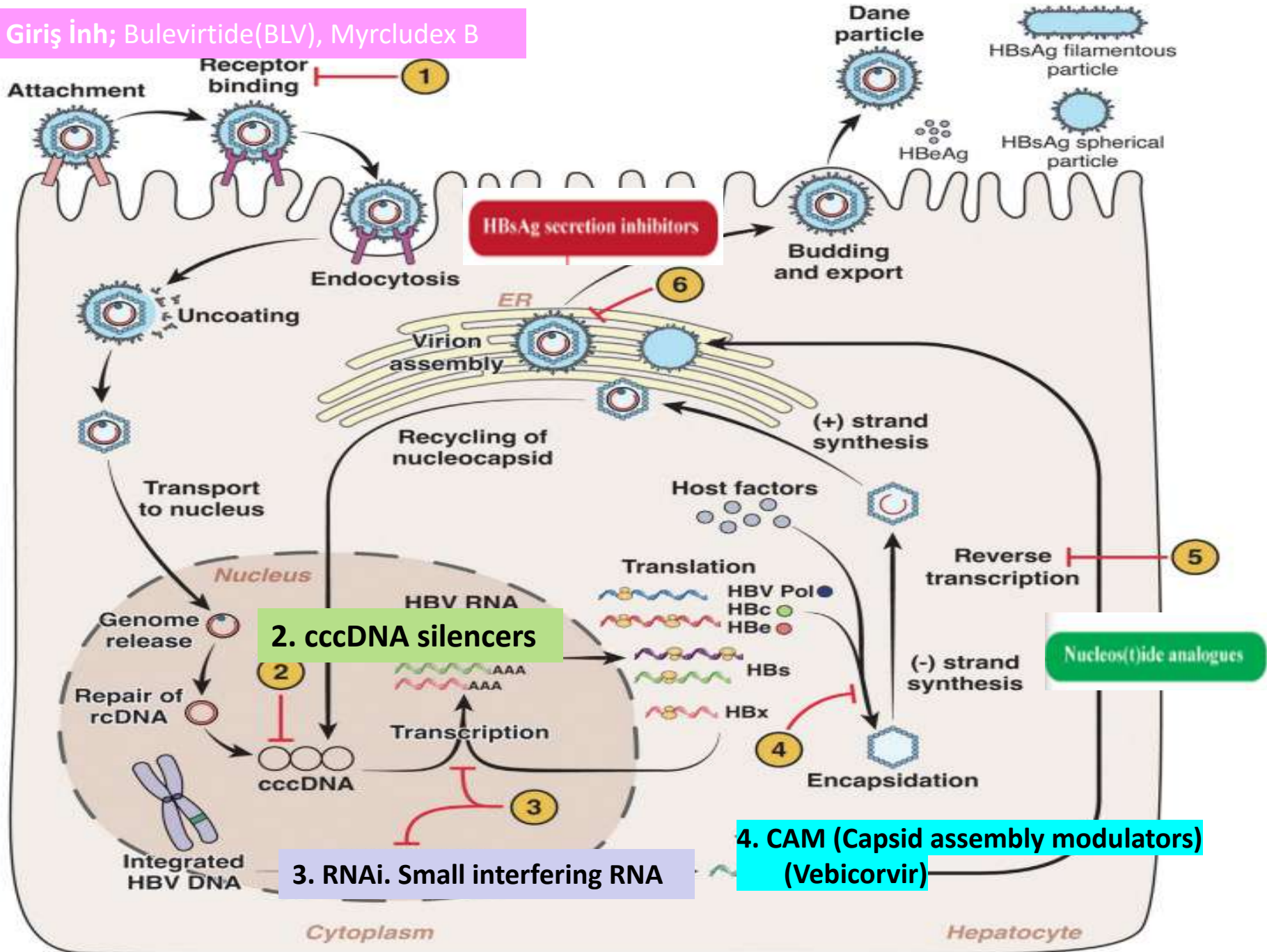
Infect Dis Clin Microbiol. **2023**;4:267-80.

Kronik Hepatit B

“Kür”e Giden Yolda Yeni Tedaviler



1. Giriş İn; Bulevirtide(BLV), Myrcludex B



Kür'e Giden Yolda Neler var?

Tablo 1. Direkt Etkili Antiviraller

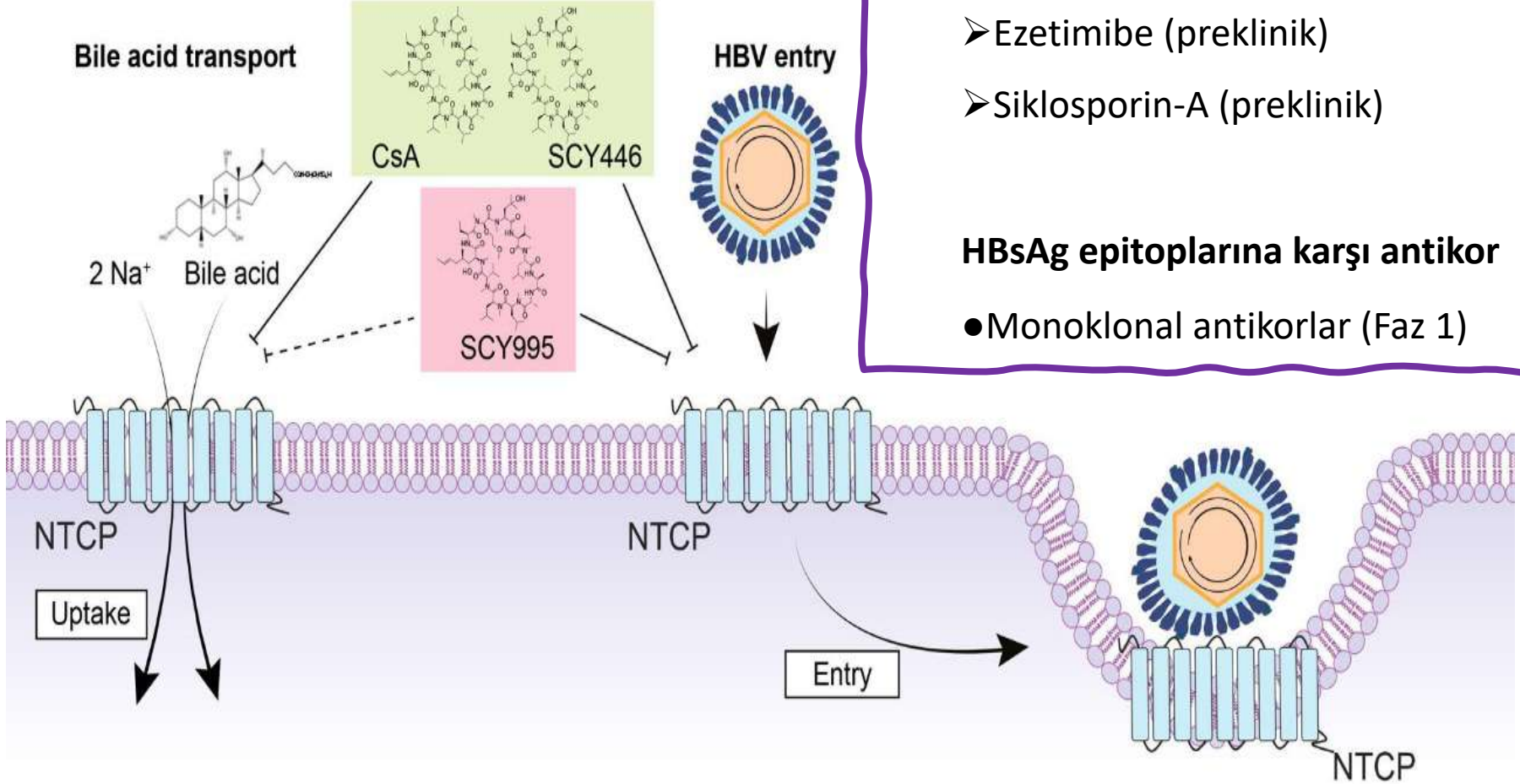
Target	Mechanism of action	Agent in development	Current stage of development
Direct			
Viral entry	Blockage of the NTCP receptor	Bulevirtide	Phase 3 ^a
		Hepalatile	Phase 2
Viral transcription	Monoclonal antibody against the pre-S1 domain mRNA disruption by siRNA	VIR-3434	Phase 1
		JNJ-3989	Phase 2
		AB-729	Phase 2
		RG6346	Phase 2
		VIR-2218	Phase 2
		ALG-125755	Phase 1
		BB-103	Preclinical
Core protein	Capsid inhibitor	Bepirovirsen	Phase 2
		IONIS-HBVLRx	Phase 2
		EDP-514	Phase 2
		Morphothiadin	Phase 2
		RG7907	Phase 2
		Vebicorvir	Phase 2
		JNJ 56136379	Phase 2
		ABI-H3733	Phase 1
		AB-836	Phase 1
		ALG-000184	Phase 1
cccDNA	Reducing HBX expression	QL-007	Phase 1
		VNRX-9945	Phase 1
HBV polymerase	Prodrugs of nucleotide analogues	ZM-H1505R	Phase 1
		GLP-26	Preclinical
		ABI-4334	Preclinical
		Pevonedistat	Preclinical
		Dicoumarol	Preclinical
HBsAg release	Non-chain terminating nucleotide analogue	Pradefovir	Phase 3
		HS-10234	Phase 3
		NCO-48 fumarate	Phase 1
		AT-2173	Phase 2
HBsAg release	NAPs	REP 2139/2165	Phase 2
		STOPS	Discontinued
		ALG-010133	Discontinued

Kür'e Giden Yolda Neler var?

Tablo 2. İndirekt Etkili Antiviraller (İmmünomodülatör Tedaviler)

Indirect				
Innate immunity	TLR 7 agonist	Vesatolimod RO7020531 (RG7854)	Phase 2 Phase 2	
	TLR 8 agonist	GS-9688 SBT 8230	Phase 2 Preclinical	
Adaptive immunity	Checkpoint inhibitor	Nivolumab Envafolimab (ASC22)	Phase 2 Phase 2	
	Immune mobilizing monoclonal T-cell receptors against virus	IMC-I109V	Phase 2	
Therapeutic vaccines	DNA vaccines	GS-4774	Phase 2	
		HB-110	Phase 1	
		INO-1800/9112	Phase 1	
		JNJ-64300535	Phase 1	
		MVA-HBV (VTP-300)	Phase 1	
		TG1050	Phase 1	
		VRON-0200	Preclinical	
		T-cell or B-cell epitope vaccine	εPA-44 FP-02.2 (HepTcell)	Phase 2 Phase 2
		HBV envelope antigen vaccines	NASVAC	Phase 3
			BR11-179	Phase 2
VVX001	Phase 2			

Giriş inhibitörleri



NTCP (Na taurokolate kotransporter polipeptid) inhibitörleri

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

HBsAg epitoplarına karşı antikor

- **Monoklonal antikorlar** (Faz 1)

Bulevirtide



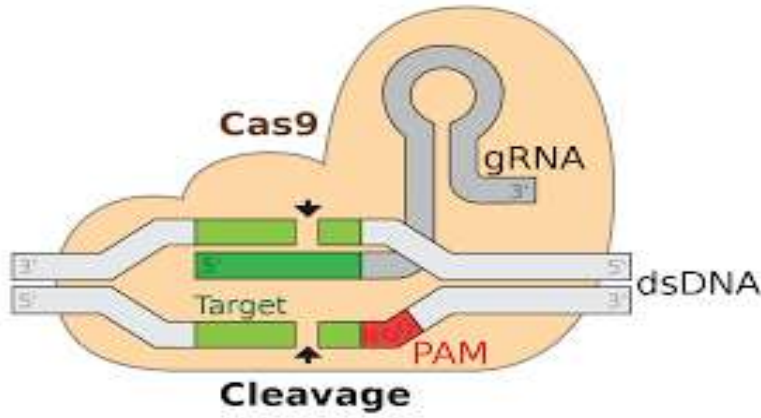
- ✓ Avrupa İlaç Ajansı **2020**'de **HDV** tedavisi için onayladı. Faz 2-3./**SC** uyg
- ✓ Peg-IFN ile kombinasyonu HBsAg kaybı var ancak **bulevirtide monoterapisinde HBsAg kaybı yok**
- ✓ **TDF** ile kombine/monoterapi tedavide **HBsAg kaybı yok**
- ✓ Gerçek yaşam verilerinde BLV alan hastalarda **HBsAg kaybı yok.**

Sonuç olarak;

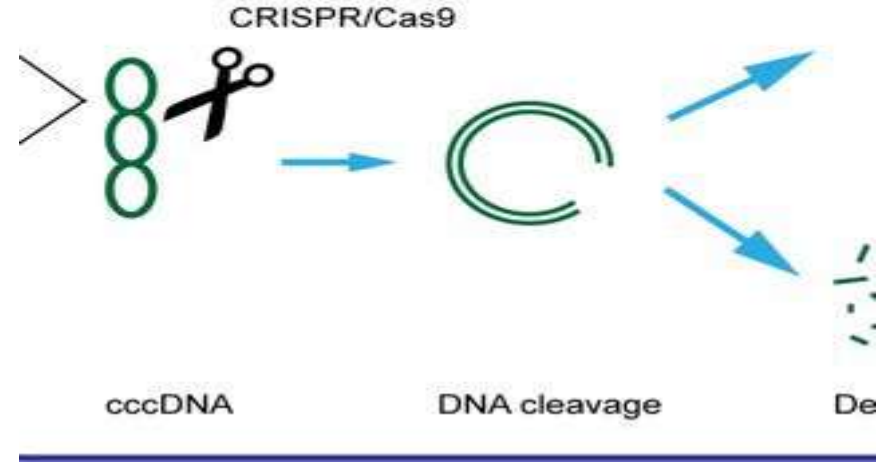
- **HDV** tedavisinde güvenilir
- HBsAg kaybı üzerine etkisi az
- Kr HBV tedavisinde çalışması yok



cccDNA'yı Hedefleyenler



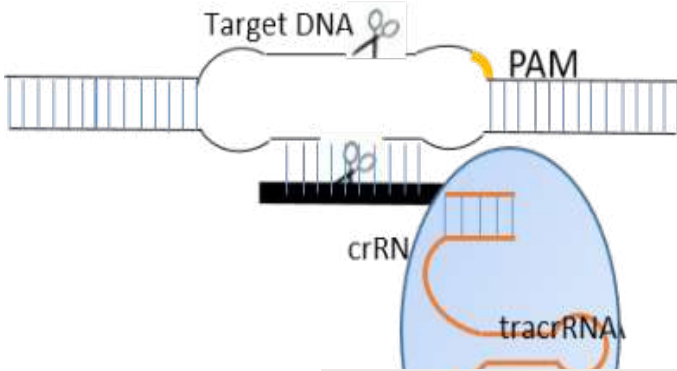
- Kümelenmiş, düzenli aralıklı, kısa palindromik tekrarlar CRIPSR/CRIPSR-associated 9 (**CAS9**)
- Transkripsiyon aktivatörü benzeri efektör nükleazlar (**TALEN**)
- Çinko parmak nükleazları (**ZFN**)
- **RNA** kılavuzlu **nükleaz ve preteinler**



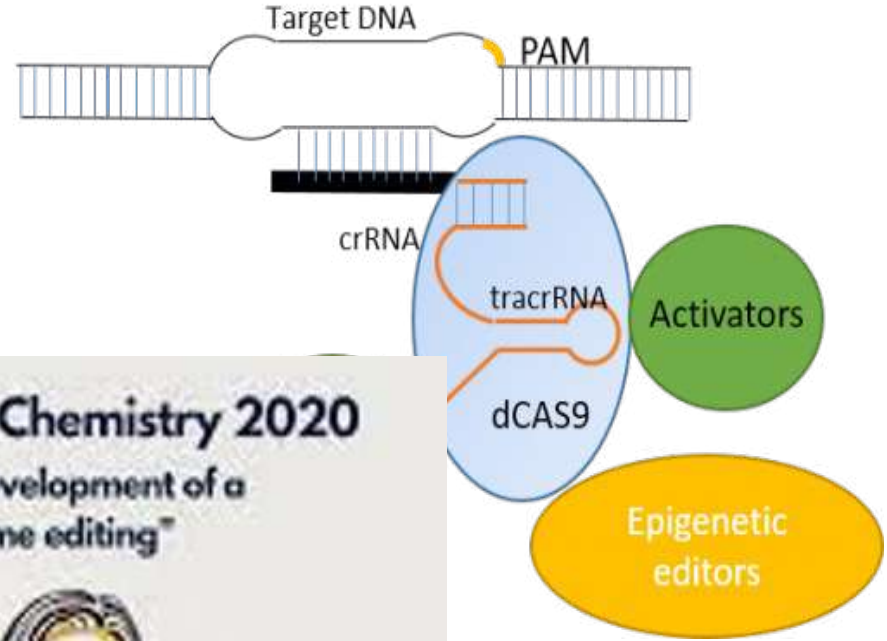
J Gen Virol. 2015; 96: 2252-61.

cccDNA'yı Hedefleyenler

Gene Knockout



Gene manipulation



The Nobel Prize in Chemistry 2020

awarded "for the development of a method of genome editing"



Jennifer Doudna ve Emmanuelle Charpentier

- Tasarımcı r
- içindeki önced
- Mutasyon
- replikasyonu g

çin HBV genomu

proteinler viral

Epigenetik gen susturucular

(Histon modifikasyonu/cccDNA metilasyonu)

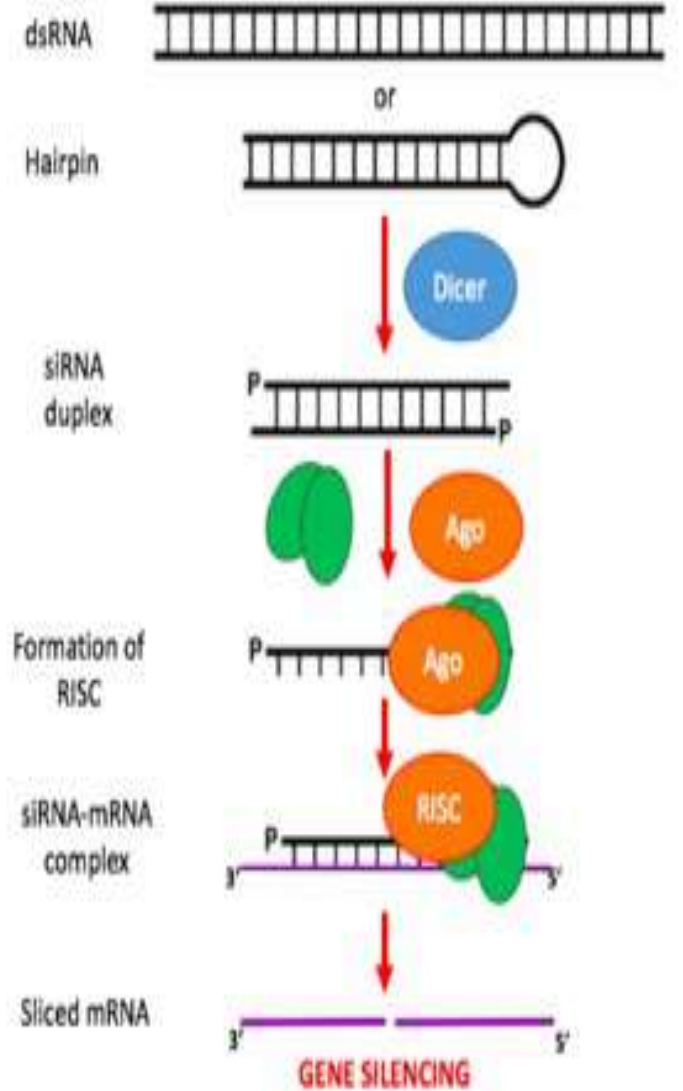
- Nükleotid dizisini deęiřtirmeden **DNA** veya **ilişkili proteinlerin** kimyasal olarak deęiřtirilmesini içerir.
- Aktif olarak kopyalanmış DNA'nın transkripsiyonel olarak **inaktif** duruma dönüştürür.
- DNA rehberliğinde hedeflenen modifikasyonlar için **cccDNA**'nın önceden tanımlanmış dizilerine yönlendirilir.
- **HBx** proteini iyi bir hedefdir.
- **Pevonedistat, Nitazoksanid** SCM5/6 seviyesini arttırarak **cccDNA**'yı **azaltır**.

Pevonedistat	Preclinical
Dicoumarol	Preclinical

siRNA (susturucu RNA)

- **RNA interferansı (RNAi)**, HBV transkriptlerini doğrudan hedefleyebilir ve bunların bozulmasına neden olabilir.
- RNAi, transkripsiyon sonrası **gen susturmanın** oldukça **spesifik ve etkin bir yöntemidir**

- ✓ **small iRNA** ve RNA kaynaklı **susturma** kompleksi (RISC) bağlanır
- ✓ 10 ile 11 bazlık spesifik mRNA parçalarını kesmeyi hedefler
- ✓ Spesifik mRNA translasyonu kesintiye uğrar
- ✓ **Hedef genin susturulması**

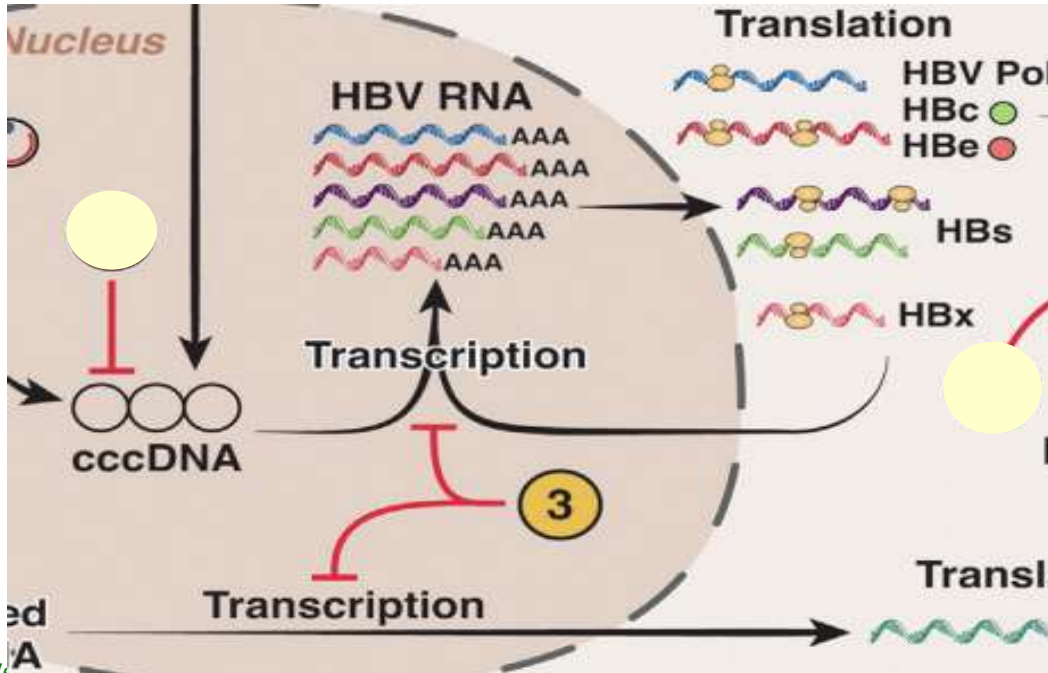


Viral transkriptleri hedefleyenler

RNA interferansı (RNAi) HBV transkriptlerini doğrudan hedefler

VIR-2218 (ALN-HBV02)

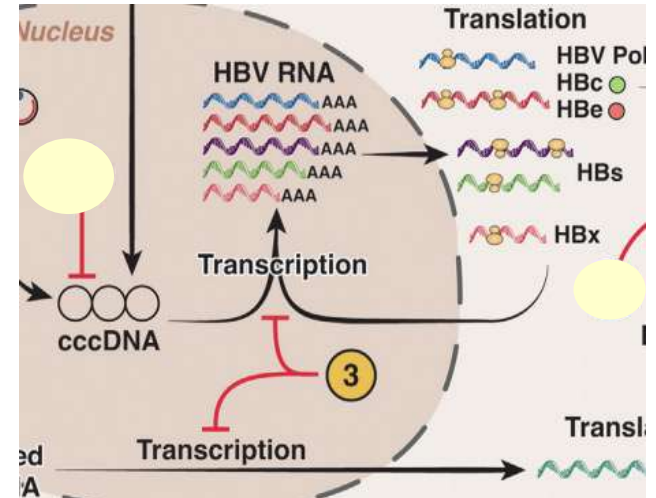
- siRNA ile HBx geni hedeflenmektedir.
- 10 HBV genotipinin tüm major transkriptlerini inh eder



Viral transkriptleri hedefleyenler

JNJ-3989 (ARO-HBV)

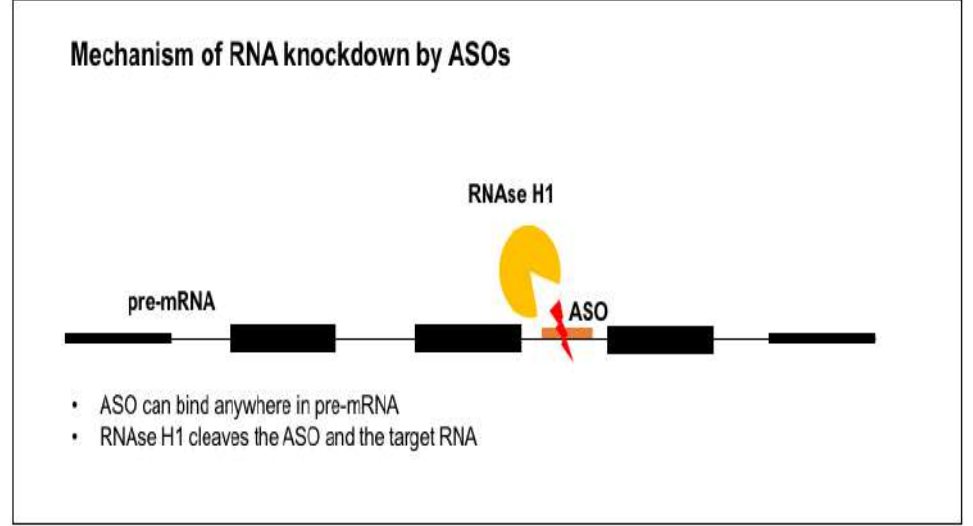
- ✓ **cccDNA** ve entegre HBV DNA'dan eksprese edilen **HBV RNA**'ları hedefleyen 2 siRNA tetikleyicisi içerir.
- ✓ Tedavi deneyimli/naif hasta
- ✓ ETV/TDF ile kombine 48 hafta kullanım (ilk 8 hf 28 g arayla 3 doz sc)
- ✓ Son dozdan sonra 48 hafta takip
- ✓ HBsAg titresinde $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL azalma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



Viral transkriptleri hedefleyenler

Antisense oligonukleotidler

GSK3228836 (Bepirovirsen)



Tüm **HBV mRNA**'larını ve **pgRNA**'yı hedefler, viral proteinleri azaltır

❖ Faz 2b 24 hafta boyunca **bepirovirsen** (300 mg sc/hf) alan 230 tedavi naif hastanın **%10'u**, NA alan 227 hastanın **%9'unda HBsAg** seroklirensi.

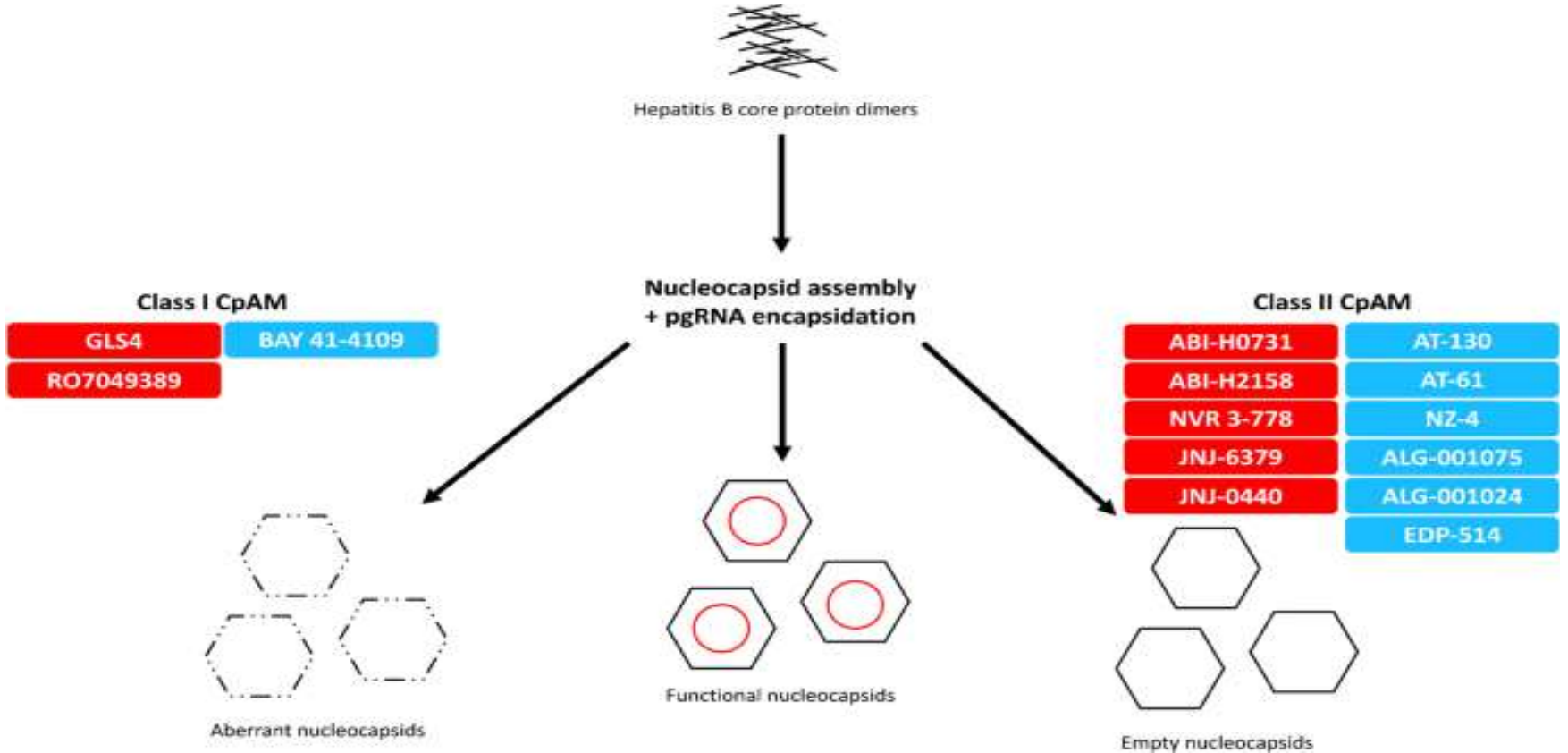
❖ İyi tolere

❖ Faz 3 devam ediyor



Kapsid Düzeneđi İnhibitörleri

- ✓ Çekirdek proteinden oluşan nükleokapsid HBV'nin önemli bir yapısı
- ✓ **pgRNA** ve **polimeraz**, DNA replikasyonu öncesinde ilk olarak **kapsül**lenir
- ✓ **Kapsid düzeneđi inhibitörleri (CpAM)**, nükleokapsid düzenlenme sürecini **bloke** ederek viral replikasyonu ve cccDNA takviyesini etkiler.



Kapsid Düzeneci İnhibitörleri

Class I CpAM

GLS4

BAY 41-4109

RO7049389

Sınıf I CpAM: Morphothiadin (GLS4)+Ritonavir

- ✓ Tedavi naif ve virolojik süprese hastalarda faz 2b
- ✓ ETV ile kombine edildiğinde ETV monoterapisine göre **pgRNA, HBsAg ve HBeAg anlamlı azalma** mevcut
- ✓ Oral, iyi tolere

Class II CpAM

ABI-H0731

AT-130

ABI-H2158

AT-61

NVR 3-778

NZ-4

JNJ-6379

ALG-001075

JNJ-0440

ALG-001024

ABI-H0731 (Vebicorvir)

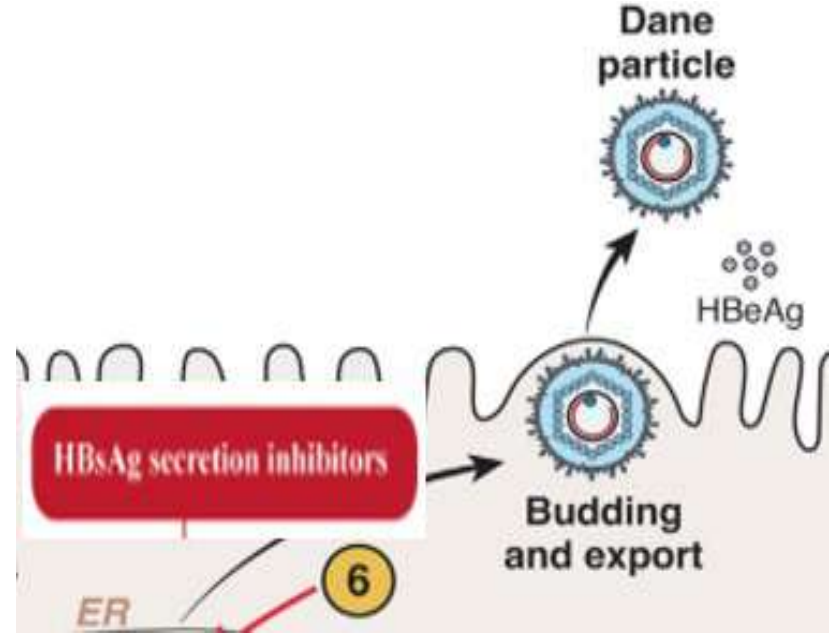
- Virolojik süperse hastalarda **VBR/NA** ile **NA karşılaştırılmış**
- **HBsAg kaybı yok**
- İyi tolere

HBsAg salınım inhibitörleri

Nükleik asit polimeri (NAP) **REP 2139**

HBV subviral partiküllerinin

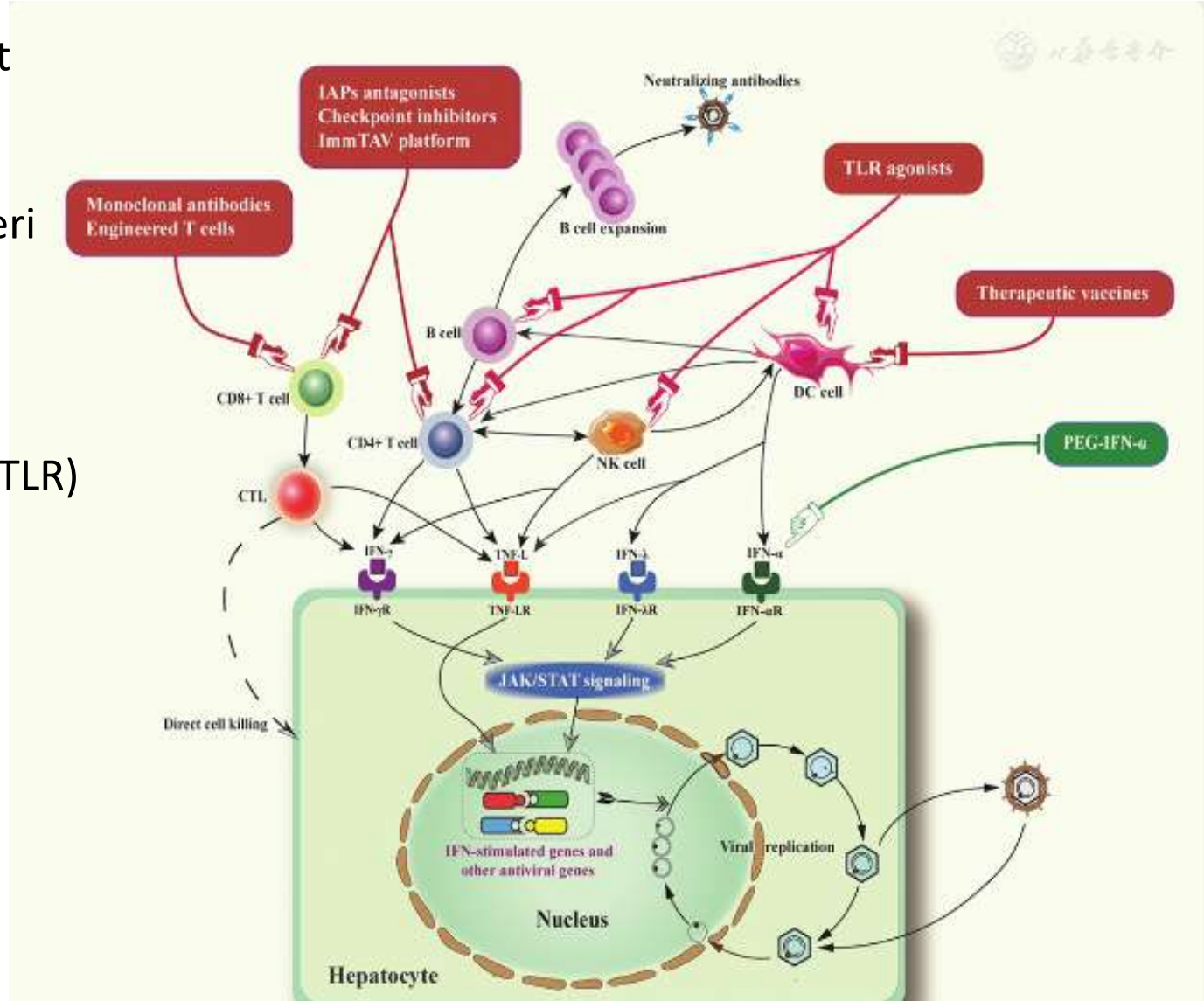
toplanmasını/salgılanmasını inhibe eder.



Bir diğer **faz 2** çalışması da **REP 401** çalışması

İmmünomodülatör Tedaviler

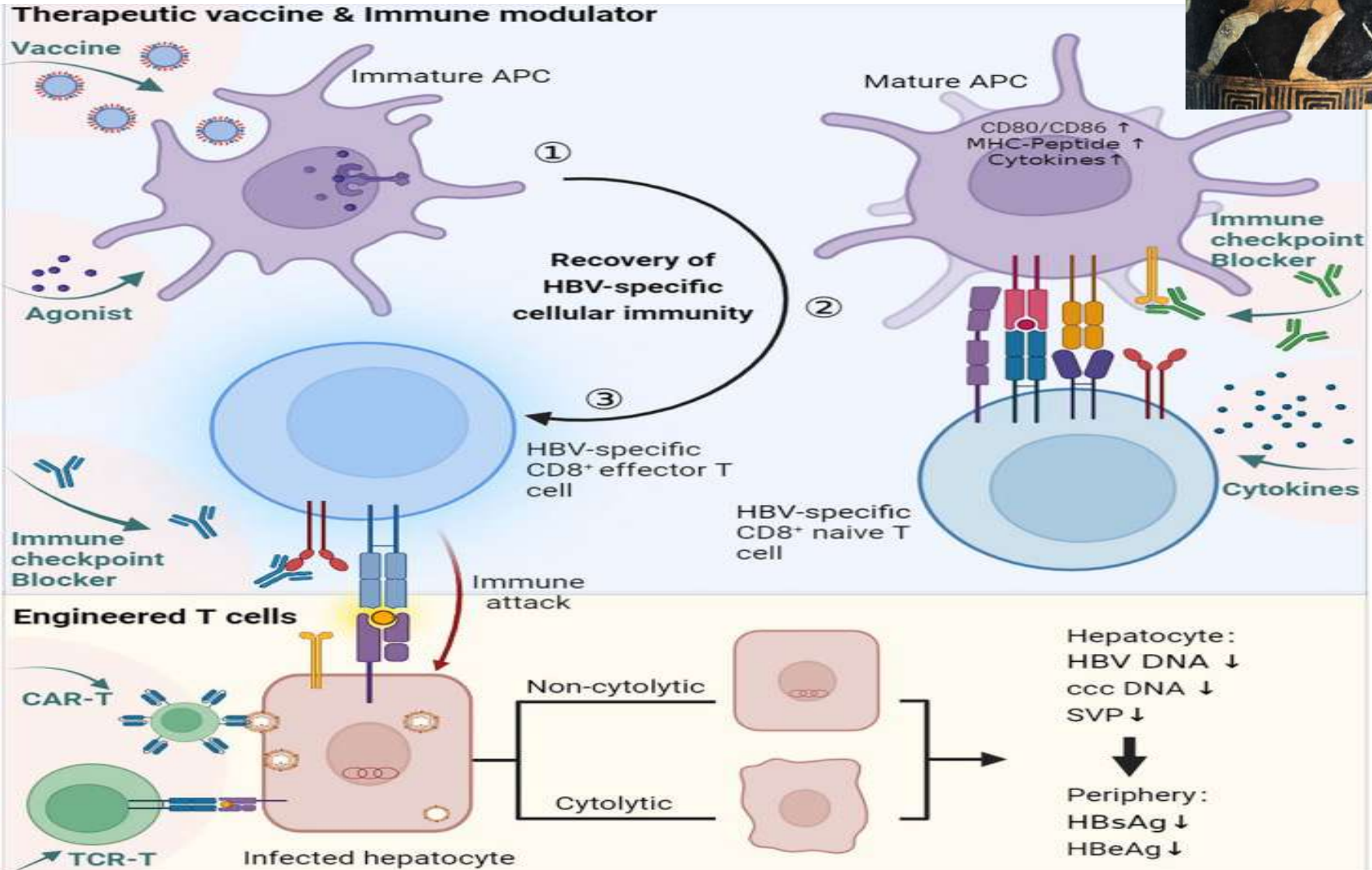
- ❖ Monoklonal antikolar
- ❖ İmmün checkpoint inhibitörleri
- ❖ Apoptoz proteinleri antagonistlerinin inhibitörü
- ❖ Toll-like reseptör (TLR) agonistleri
- ❖ Terapotik aşılar



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

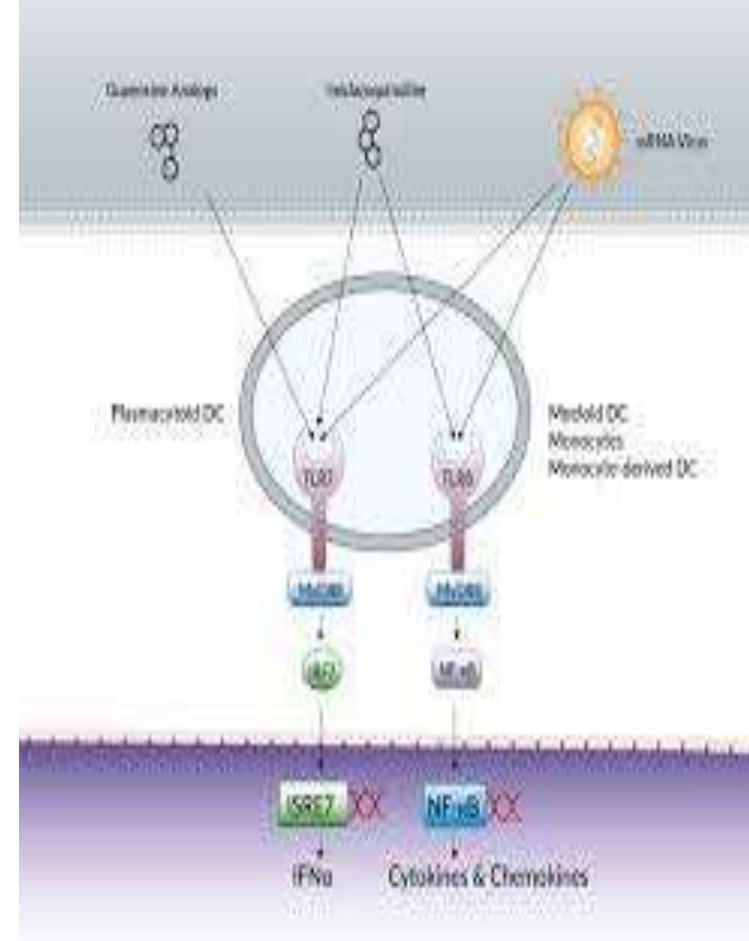
Front Immunol. 2023. 14:1106700

Xiaoqing Chen¹, Xue Liu¹, Yichao Jiang¹, Ningshao Xia^{1 2 3}, Chao Liu^{1 4}, Wenxin Luo^{1 2}



TLR agonistleri

- ✓ **IFN** ve diğer sitokinlerin **dışarıdan verilmesi** istenilen etkiyi oluşturmamış, bu sitokinleri uyarımını sağlayacak hücreleri aktive etmek yeni bir kapı açmıştır
- ✓ Öz ve özgül 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**



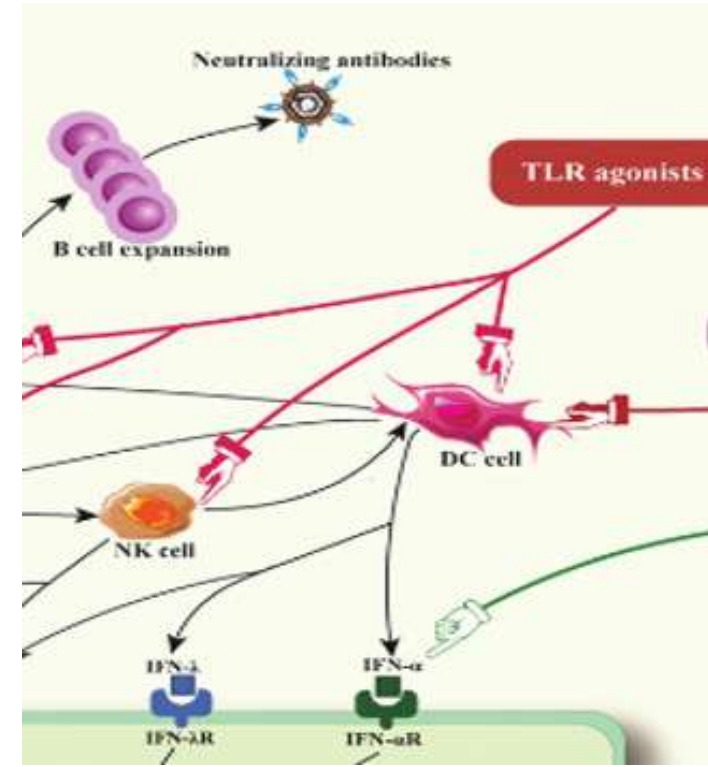
TLR agonistleri

GS-9620 (Vesatolimod: TLR 7 agonisti)

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

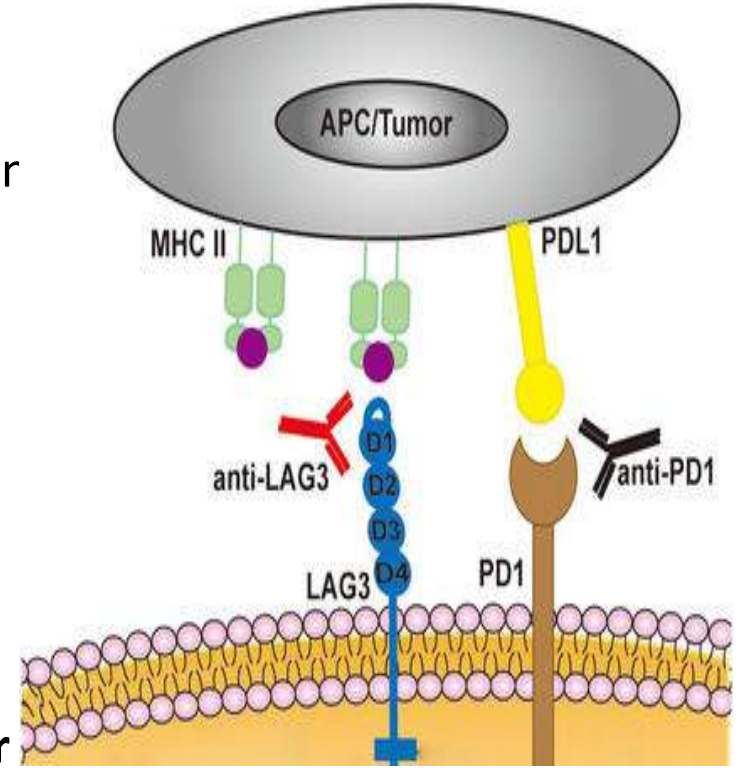
GS-9688 (Selgantolimod)

- 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



Bağıışıklık kontrol noktaları

- İmmün yanıtları hassas şekilde ayarlamak için ortak uyarıcı yolları fizyolojik olarak dengeleyen inhibitör yolaklardır.
- **İmmün yanıtı durdurabilen normal immün sinyalleridir**
- İmmün kontrol noktası moleküllerinin **tümör hücreleri tarafından aşırı ekspresyonu**
- Kanser mikroçevresinde tümöre özgü T-hücreyi bağıışıklığını etkiler

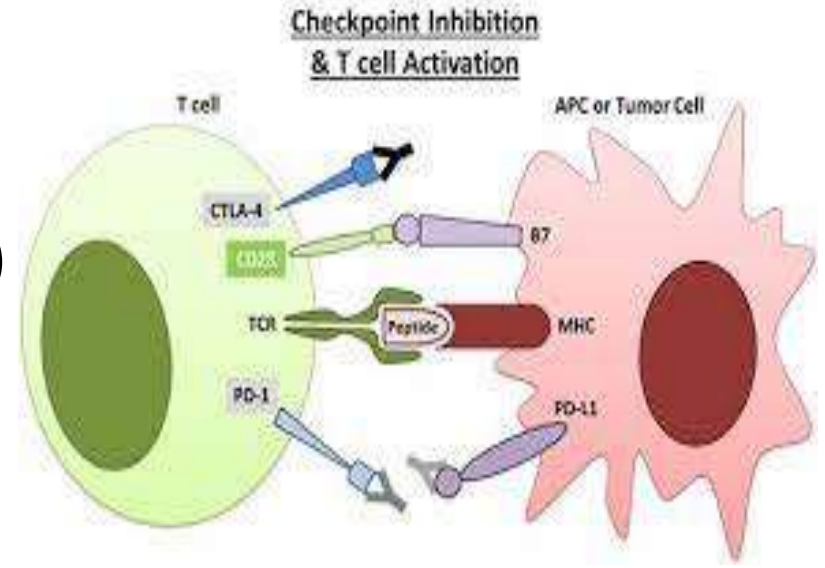


Kronik HBV infeksiyonu

Programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1)

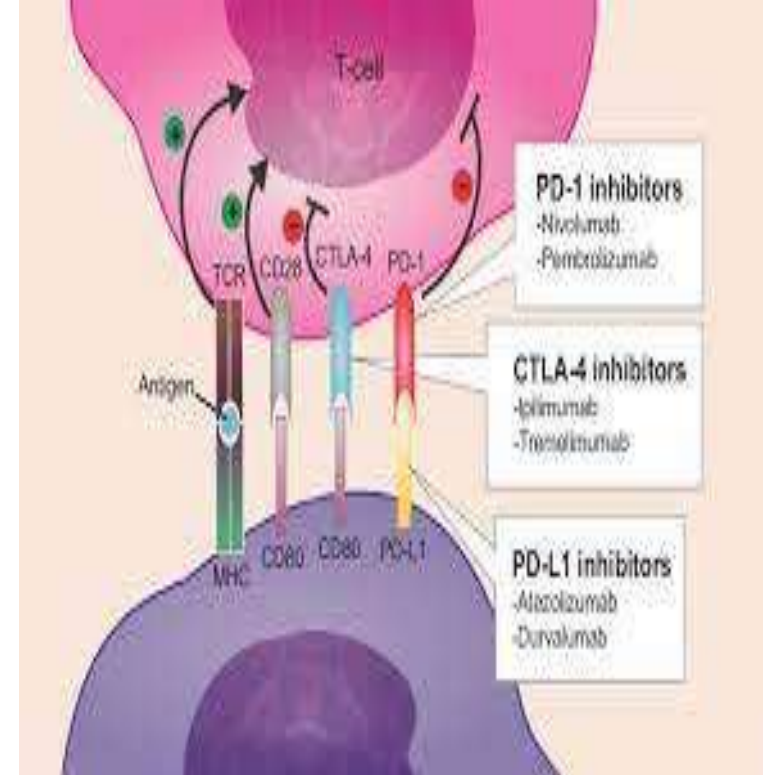
PD-ligand 1 (PD L1) artışı

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



Bağışıklık Kontrol Noktası İnhibitörleri

- **İmmün kontrol** moleküllerinin çalışmasını baskılanırsa **CD8 T hücre yanıtı artırılabilir**
- 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

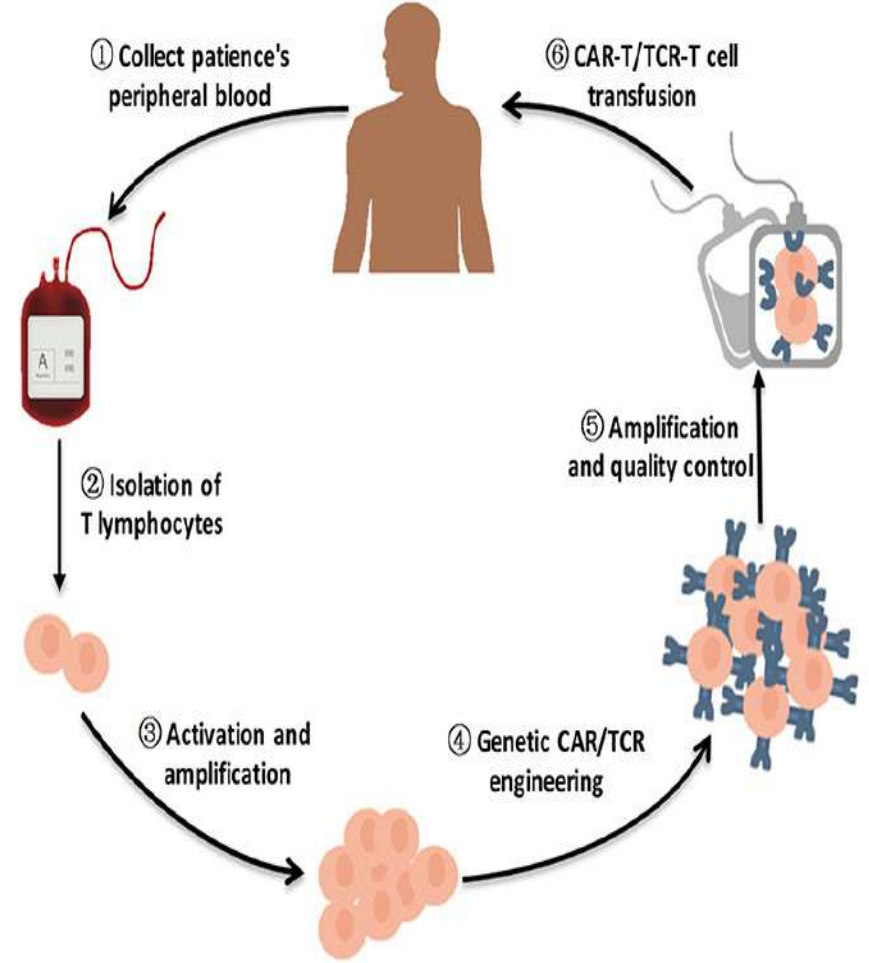


Monoklonal Antikorlar

- Aktive edilmiş B hücreleri
- **Nötralize edici antikorlar** üretimi
- Dolaşımdaki HBV inf yayılımını sınırlar

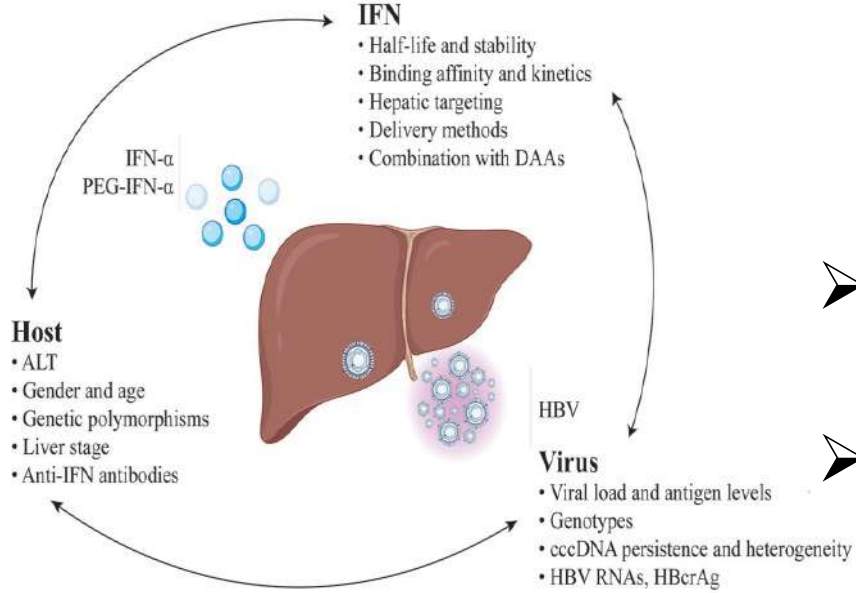
GC1102 ve VIR-3434

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



Front Immunol. 2023. 14:1106700

İnterferon tedavisi



- Lymphotoxin- β receptor aktivasyonu aracılığıyla **cccDNA'da bozulma**
- **İmmünomodülatör** etki: doğal ve adaptif immün yanıtı indükler.
- NA tedavisi ile viral süpresyon sağlanan hastalarda **Peg-IFN eklenmesi** veya ardışık tedavi uygulaması NA monoterapisine göre **HBsAg kaybı** oranı yüksek

Tedavi Aşıları

TABLE 1 Immunotherapy for chronic hepatitis B infection.

Name	Description	Mechanism of action & Efficacy	Animal Modal	Research Stage	
Therapeutic Vaccine	pHBV-vaccine	rHBVvac+adjuvant ; the recombinant protein vaccine contains HBsAg employed with poly I: C.	The pHBV-vaccine promoted the maturation and antigen presentation ability of DCs, decreased HBsAg and HBV DNA levels in HBV-carrier mice, and protected mice from HBV reinfection (80).	HBV-carrier mice	Preclinical
	HepTcell	Epitope Vaccine+adjuvant ; contains nine epitope peptides of three different HBV antigens (pol, core, and s) with IC31® (Valneva).	Peptides + IC31 resulted in increased HBV-specific cellular immune responses. No change was noted in antiviral markers above placebo (81).	CHB patients	Clinical Phase II NCT04684914
	GS-4774	Yeast-based vaccine ; a T-cell vaccine with heat inactivation based on yeast, consists of yeast cells expressing well-conserved HBV protein regions.	GS4774 was well tolerated and enhanced the immune defence against long-term HBV infection (82).	CHB patients	Clinical Phase II NCT01943799
	BRII-179	VLP vaccine ; an immunotherapy derived from the prophylactic Sci-B-Vac® vaccine based on virus-like particle (VLP) includes the large (L), middle (M), and small (S) envelope proteins.	Patients with chronic hepatitis B responded effectively to BRII-179 alone or in combination with a low dosage of IFN- α , and it was safe and well tolerated (83).	CHB patients under NA treatment	Clinical Phase 1b/ IIa NCT04749368
	ChAdOx1 HBV	ChAd \times MVA vaccine ; a novel HBV vaccine using ChAd and MVA viral vectors encoding multiple HBV antigens.	Enhanced the polyfunctional T-cell response and induced the secretion of antiviral cytokines (84).	CHB patients and healthy	Clinical Phase I NCT04297917
	ePA-44	Nanoparticle lipopeptide vaccine : a linear single-chain synthetic long peptide composed of a HLA-A2 restricted CTL epitope, a Th1 cell epitope, a B-cell epitope, and a palmitic acid molecule as adjuvant.	The vaccine was well tolerated in phase 1/2 trials, and induced higher HBeAg seroconversion rate than placebo (85).	CHB patients	Clinical Phase II NCT00869778 Clinical Phase III ChiCTR2100043708

Adaptive immune modulation

Anti-HBs



Therapeutic vaccine

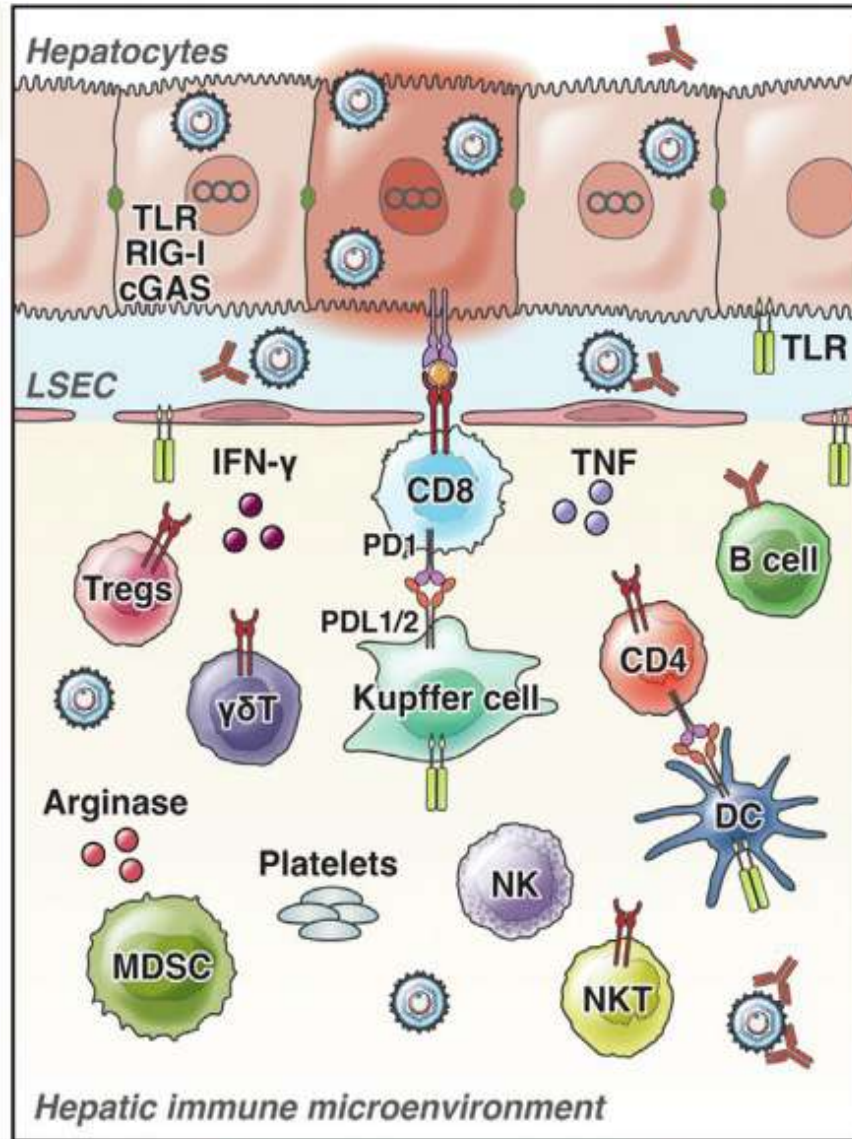


Checkpoint inhibition

Anti-PD1/PDL1

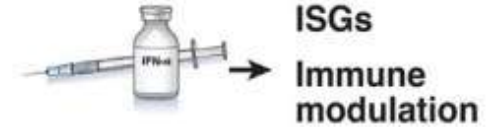


Engineered T-cells



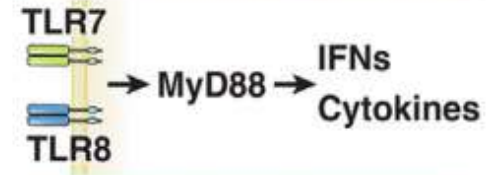
Innate immune modulation

IFN alpha



Toll-like receptor (TLR)

TLR7/8 agonists



Other intracellular pathways:

- Retinoic acid inducible gene-I (RIG-I)
- Stimulator of IFN gene (STING) agonists
- Lymphotoxin

Combinations

Nuc, immune modulation, vaccine

Sonuç olarak;



- HBV infeksiyonu küresel bir **halk sağlığı sorunu** olmaya devam ediyor
- KHB'nin '**kür**' tedavisi yok (**cccDNA**)
- Viral yaşam döngüsünü hedefleyen **antiviraller** ile **HBsAg yükü azalır**
- **İmmün yeniden yapılanma** sonrasında **T hücre** tükenmişliğini ortadan kaldırılabılır
- Klinik çalışmalar **viral yaşam döngüsünü doğrudan hedefleyen** tedaviler ile **konak immün sistemini düzenleyen** tedavilerin **kombinasyonlarının** gelecekteki önemli tedavi stratejileri
- Hepatit B, güvenli, mevcut ve etkili **aşılarla** önlenebilir.





Teşekkür ederim...