

# Naujos lėtinio hepatito B gydymo kryptys: tiesioginio poveikio antivirusiniai ir imuninės sistemos veiklą moduliuojantys preparatai

Emilija Rožankevičiūtė<sup>1</sup>, Linas Svetikas<sup>2</sup>, Ligita Jančorienė<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Faculty of Medicine Vilnius University

<sup>2</sup> Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika

Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine Vilnius University

El. paštas: ligita.jancorienė@santa.lt

El. paštas: emilija.rozankeviciute@mf.stud.vu.lt

## Santrauka

**Įvadas.** Lėtinė hepatito B viruso infekcija išlieka reikšminga sveikatos problema, nepaisant efektyvių vakcinacijos programų. Dabartiniai gydymo metodai – nukleoz(t)idų analogai ir pegiliuotas interferonas alfa – negali visiškai eliminuoti viruso dėl jo gyvybinio ciklo ypatumų, susijusių su uždaro kovalentinės žiedinės DNR (cccDNR) struktūros išlikimu hepatocituose. Atsižvelgiant į tai, optimaliu gydymo tikslu laikomas realus funkcinis pasveikimas, nustatomas tik nedidelei daliai vaistų vartojančių pacientų. Ribotas antivirusinės terapijos veiksmingumas skatina naujų gydymo strategijų paiešką siekiant efektyvesnio viruso replikacijos valdymo ir imuninės sistemos stiprinimo.

**Darbo metodai.** Mokslinių publikacijų paieška buvo atlikta *PubMed*, *Google Scholar* duomenų bazėse. Naudoti raktiniai žodžiai bei jų deriniai: *chronic hepatitis B*, *realistic*

*functional cure*, *sterilising cure*, *HBsAg clearance*, *antiviral therapy*, *direct-acting antiviral drugs*, *immune-targeting therapies*. Analizuoti moksliniai straipsniai, publikuoti ne vėliau kaip prieš penkerius metus.

**Rezultatai.** Šiuo metu klinikiniai tyrimai atliekami su tiesioginio poveikio antivirusiniais ir šeimininko imuninę sistemą moduliuojančiais vaistais. Iš antivirusinių preparatų aprašomi patekimo į ląstelę inhibitoriai, RNR interferencijos terapija, mažinanti HBsAg kiekį, kapsidės surinkimo modulatoriai ir nukleino rūgšties polimerai, slopinantys viruso replikaciją. Imuninės sistemos modulatoriais, tokiais kaip *Toll* panašių receptorių agonistai, kontrolinių taškų inhibitoriai, terapinės vakcinos ir monokloniniai antikūnai, siekiama sustiprinti šeimininko specifinę imuninę atsaką ir skatinti viruso užkrėstų hepatocitų pašalinimą.

**Išvados.** Klinikiniai tyrimai rodo, kad derinant naujas ir standartines terapines strategijas galima pasiekti geresnių lėtinės hepatito B infekcijos gydymo rezultatų, nei taikant šiuolaikinių vaistų monoterapiją. Nepaisant to, imuninės sistemos modulatoriai gali sukelti reikšmingų nepageidaujamų reiškinių, todėl būtina atlikti ilgalaikius tyrimus siekiant įvertinti preparatų saugumą ir optimizuoti gydymo schemas.

**Reikšminiai žodžiai:** lėtinis hepatitas B, realus funkcinis pasveikimas, visiškas (sterilus) pasveikimas, HBsAg serokonversija, antivirusinė terapija, tiesioginio poveikio antivirusiniai vaistai, imuninės sistemos veiklą moduliuojantys vaistai.

## ĮVADAS

Hepatito B viruso (HBV) sukelta infekcija yra viena pagrindinių lėtinio kepenų uždegimo priežasčių ir, nepaisant globaliu mastu vykdomų vakcinacijos programų, išlieka endeminė daugelyje pasaulio regionų. Remiantis PSO duomenimis, 2022 m. lėtinė HBV infekcija lėmė apie 1,1 mln. mirčių, kurių dauguma buvo susijusios su ligos komplikacijomis – kepenų ciroze ir pirminiu kepenų ląstelių vėžiu (HCC) [1]. Šiuo metu lėtinės HBV infekcijos prevencija laikoma veiksmingiausia strategija siekiant sumažinti ligos plitimą, nes esami gydymo metodai, įskaitant nukleoz(t)idų analogus (NA) ir pegiliuotą interferoną alfa (Peg-IFN-α), yra neveiksmingi užtikrinant visišką pasveikimą (angl. *sterilising cure*). Esminis iššūkis, sunkinantis efektyvią viruso

eliminaciją, yra susijęs su patogeno gyvybiniu ciklu, kurio metu naujai užsikrėtusių hepatocitų branduolyje suformuojama specifinė struktūra – uždara žiedinė kovalentinė DNR (angl. *covalently closed circular DNA*; cccDNA). Ši molekulė atlieka esminį vaidmenį viruso transkripcijos ir vėlesnės replikacijos procesuose, taip pat užtikrina genetinės medžiagos rezervuaro išlikimą kepenų ląstelių branduolyje ir ilgalaikį viruso persistavimą organizme [2]. Atsižvelgiant į tai, kad skiriant šiuolaikinę antivirusinę terapiją negalima iki galo sunaikinti cccDNR bei pasiekti visiško pasveikimo, optimaliu gydymo tikslu laikomas realus funkcinis pasveikimas (angl. *realistic functional cure*). Jis apibrėžiamas kaip HBV paviršinio antigeno (HBsAg) ir HBV-DNR neaptikimas, išliekantis mažiausiai 6 mėn. po gydymo nutraukimo, ir šeimininko imuninio atsako nulemtas cccDNR

transkripcinio aktyvumo slopinimas. HBsAg eliminacija ne tik reikšmingai sumažina HCC riziką, bet ir prisideda prie lėtinės infekcijos nulemtos stigmos valdymo. Nepaisant taikomo gydymo, funkcinis pasveikimas pasiekiamas tik 3–5 % pacientų, dešimtmečiais tęsiančių gydymą NA, ir 8–14 % asmenų, vartojusių Peg-IFN- $\alpha$  [3]. Ribotas dabartinių gydymo metodų veiksmingumas skatina plėtoti naujas terapines strategijas, orientuotas į efektyvesnį viruso replikacinių procesų valdymą bei šeimininko imuninės sistemos stiprinimą [4].

**Tyrimo tikslas** – apžvelgti mokslinėje literatūroje aprašomas naujausias lėtinio hepatito B terapines kryptis ir įvertinti jų reikšmę gydymo rezultatų gerinimui.

## TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Mokslinių publikacijų paieška buvo atlikta *PubMed*, *Google Scholar* duomenų bazėse. Naudoti raktiniai žodžiai bei jų deriniai: *chronic hepatitis B, realistic functional cure, sterilising cure, HBsAg clearance, antiviral therapy, direct-acting antiviral drugs, immune-targeting therapies*. Analizuoti moksliniai straipsniai, publikuoti ne vėliau kaip prieš penkerius metus.

## TYRIMO REZULTATAI

Nepakankamas lėtinės HBV infekcijos gydymo efektyvumas bei geresnis viruso gyvavimo ciklo ir imunopatogenezės supratimas paskatino daugelio naujų terapinių metodų vystymąsi. Šiuo metu klinikiniai tyrimai atliekami su tiesioginio poveikio antivirusiniais bei šeimininko imuninės sistemos veiklą moduluojančiais vaistais [4].

### Tiesioginio poveikio antivirusiniai vaistai

Vieną iš tiesiogiai HBV veikiančių vaistų grupių sudaro preparatai, trikdančys mikroorganizmo patekimą į šeimininko ląstelę (angl. *entry inhibitors*). Pagrindinis atstovas – bulevirtidas. Jis jungiasi prie hepatocitų paviršiuje esančio receptoriaus, žinomo kaip nuo natrio priklausomo taurocholato bendros pernašos polipeptido (angl. *sodium taurocholate cotransporting polypeptide*; NTCP), ir blokuoja HBV ir hepatito D viruso (HDV) patekimą į kepenų ląstelę [5]. Duomenų apie bulevirtido vartojimą gydant HBV sukeltą infekciją yra nedaug, tačiau tyrimai su HBV-HDV koinfekcija sergančiais pacientais parodė, kad vaisto monoterapija turėjo minimalų poveikį HBV-DNR ir HBsAg koncentracijų pokyčiams [6]. Naujųjų antivirusinių vaistų gamyba gali būti paremta ir RNR interferencijos (RNRI) mechanizmu. Tai procesas, kurio metu trumpos dvigrandės RNR (angl. *short-interfering RNAs*; siRNAs) ar atvirkštiniai oligonukleotidai (angl. *antisense oligonucleotides*; ASOs) yra naudojami genų veiklos reguliavimui ir apsaugai nuo patogenų genetinės medžiagos. Pavyzdžiui, siRNR, patekusi į šeimininko ląstelės citoplazmą, sąveikauja su įvairiais fermentais. Taip susidaro tam tikras slopinamasis kompleksas, kuris jungiasi prie tikslinės informacinės RNR (iRNR) molekulės. Proceso metu „nutildoma“ atitinkamų genų raiška ir slopinama baltymo sintezė. Taigi, pritaikant RNRI lėtiniam

hepatitui B (LHB) gydyti, gali būti sutrikdoma HBsAg gamyba [7]. Tyrimai su įvairiais siRNR preparatais parodė, kad, nepaisant žymaus HBsAg koncentracijos sumažėjimo (1–3 log<sub>10</sub> TV/ml) po kelių vaistų skyrimo dozių, antigeno lygio mažėjimas 16–20-ą savaitę stabilizuojasi, o serologinis išnykimas neįvyksta. Vieno tyrimo duomenimis, sudėtinis gydymas siRNR ir Peg-IFN- $\alpha$  preparatais lėmė geresnius rezultatus – HBsAg išnykimas nustatytas 6–31 % pacientų terapijos pabaigoje. Svarbu tai, kad antros fazės klinikinis tyrimas su atvirkštiniu oligonukleotidu bepirovirsenu parodė, kad skiriant didžiausią vaisto dozę (300 mg) 24 savaites HBsAg išnykimas ir HBV-DNR neaptikimas buvo nustatyti 28–29 % pacientų gydymo pabaigoje ir 9–10 % asmenų per 24 sav. stebėjimo laikotarpį. Tai leidžia manyti, kad bepirovirsenas gali turėti papildomą imunomoduliacinį poveikį [6]. Dar viena antivirusinių vaistų grupė – kapsidės surinkimo modulatoriai (angl. *core assembly modulators*; CAMs). Jie veikia HBV šerdies antigeną (HBcAg), keisdami šio baltymo struktūrą ir taip sutrikdydami viruso kapsidės surinkimą [5]. Klinikiniai tyrimai parodė, kad CAM ir NA derinys lėmė spartesnę HBV-DNR koncentracijos mažėjimą, palyginti su NA monoterapija, tačiau HBsAg pokyčiai buvo minimalūs [6]. HBsAg kiekis gali būti mažinamas pasitelkiant ir šio antigeno inhibitorius. Jiems priskiriami nukleino rūgšties polimerai (angl. *nucleic acid polymers*; NAPs), galintys trikdyti HBV neinfekcinių dalelių susidarymą ir tokiu būdu slopinti HBsAg sekreciją. Daugiausiai tiriami šios grupės vaistai yra REP 2139 ir REP 2165 [5]. Nedidelio klinikinio tyrimo duomenys parodė, kad 35 % pacientų HBsAg išliko neigiamas daugiau nei vienerius metus po skirto gydymo REP 2139 / REP 2136 kartu su tenofoviro alafenamidu (TAF) ir Peg-IFN- $\alpha$ . Vis dėlto, mažėjant HBsAg kiekiui pastebėtas alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumo didėjimas. Dėl šios priežasties reikalingi tolesni tyrimai vaistų saugumui vertinti [6].

### Imuninės sistemos veiklą moduluojantys vaistai

Be tiesiogiai veikiančių antivirusinių preparatų, kuriami ir nauji imunomoduliaciniai vaistai, skirti modifikuoti mažo aktyvumo ar disfunkciniam HBV specifiniam T ir B limfocitų imuniniam atsakui [8]. Vaistai gali aktyvuoti ir įgimtą imuninę sistemą bei skatinti viruso užkrėstų hepatocitų šalinimą. Tokį poveikį turi selektyvūs į *Toll* panašių receptorių (angl. *Toll-like receptors*; TLRs) agonistai. Deja, perspektyvūs rezultatai, gauti tiriant gyvūnų modelius, iki šiol nepatvirtinti klinikiniais tyrimais su žmonėmis [8]. Esant lėtinei HBV infekcijai kepenų ląstelėse daugėja slopinamųjų receptorių, kurie lemia sutrikusią uždegimui palankių citokinų gamybą. Siekiant paveikti šią imunopatogenezės grandį, kuriami vaistai, blokuojantys tokių receptorių veiklą (angl. *checkpoint inhibitors*). ASC22 (KN035) preparatas gali pagerinti T limfocitų funkciją blokuodamas PD-1/PD-L1 kelią. Šiuo metu gaunamas pakankamai geras ASC22 ir NA derinio efektas [5]. Kita imunomoduliacinių vaistų klasė – terapinės vakcinos (angl. *therapeutic*

vaccines). Jos kuriamos naudojant viruso struktūrines dalis – baltymus, genetinę medžiagą ir kt. Remiantis imunopatogenetinėmis duomenimis žinoma, jog didelis viruso ir jo antigenų kiekis yra vienas iš pagrindinių veiksnių, lemiančių šeimininko adaptyviosios imuninės sistemos išsekimą ir viruso persistavimą organizme. Atliekant tyrimus nustatyta, jog terapinių vakcinų skyrimas po to, kai reikšmingai sumažinamas HBV-DNR ir HBsAg kiekis, gali padėti aktyvuoti šeimininko imuninę sistemą ir sumažinti toleranciją HBV. NASVAC – terapinė vakcina, kurios sudėtyje yra HBsAg ir HBcAg. Naujausi klinikiniai tyrimai parodė, jog NASVAC imunomoduliacinis poveikis yra stipresnis nei Peg-IFN- $\alpha$  [5]. Pastaraisiais metais buvo sukurta ir keletas monokloninių antikūnų preparatų (angl. *hepatitis B virus surface monoclonal antibody*), nukreiptų prieš HBV. Jie gali sumažinti cirkuliuojančių antigenų kiekį ir veikti kaip viruso patekimo į ląstelę inhibitoriai. Pavyzdžiui, skiriant vaistą VIR-3434, daugumai tiriamų pacientų HBsAg kiekis sumažėjo daugiau nei 10 kartų per 1–3 dienas nuo preparato vartojimo pradžios. Virusų HBsAg mažėjimas pastebėtas taikant ir VIR-3434 bei siRNR derinį [5].

Sergant lėtine HBV infekcija, kepenų uždegimą lemia ne tiesioginis viruso poveikis hepatocitams, o neadekvatus šeimininko imuninės sistemos atsakas į HBV. Dėl šios priežasties LHB gydymui vartojami imuninės sistemos veiklą moduluojantys preparatai, stiprinantys šeimininko imuninę atsaką, gali būti siejami su padidėjusia ligos paūmėjimo rizika. Idealus imunoterapinis preparatas turėtų efektyviai slopinti HBV replikaciją, nesukeldamas intensyvios citotoksinių mechanizmų aktyvacijos, ir kartu apsaugoti kepenų audinį nuo pažeidimo. Kad šie tikslai būtų pasiekti, atliekant klinikinius tyrimus kruopščiai vertinamas ne tik imunomoduliacinių vaistų efektyvumas, bet ir saugumo aspektas, įskaitant galimą poveikį kepenų fibrozės progresavimui [9].

## IŠVADOS

1. Nepakankamas šiuolaikinių lėtinio hepatito B gydymo metodų, tokių kaip nukleoz(t)idų analogai ir pegiliuotas interferonas alfa, efektyvumas pabrėžia poreikį plėtoti naujas, pažangesnes terapines strategijas. Remiantis hepatito B viruso gyvavimo ciklo ir imunopatogenezės ypatumais, vykdomi klinikiniai tyrimai su naujais tiesioginio poveikio antivirusiniais ir imuninės sistemos veiklą moduluojančiais preparatais.

2. Klinikinių tyrimų rezultatai rodo, kad naujų ir standartinių vaistų derinių taikymas lėtiniam hepatitui B gydyti užtikrina didesnę efektyvumą nei monoterapija. Šie duomenys akcentuoja būtinybę toliau tirti sinergines terapines strategijas, siekiant padidinti antivirusinio gydymo veiksmingumą ir realaus funkcinio pasveikimo tikimybę.

3. Nauji vaistiniai preparatai, ypač moduluojantys šeimininko imuninės sistemos veiklą, gali sukelti reikšmingų nepageidaujamų reiškinių, įskaitant lėtinio hepatito B paūmėjimus. Dėl šios priežasties būtina tęsti ilgalaikius klinikinius tyrimus, siekiant įvertinti galimą riziką ir optimizuoti terapines schemas, užtikrinančias antivirusinių preparatų saugumą.

**Gauta:** 2025 02 09      **Priimta spaudai:** 2025 04 28

## Summary

### NOVEL THERAPEUTIC STRATEGIES IN CHRONIC HEPATITIS B MANAGEMENT: DIRECT-ACTING ANTIVIRAL DRUGS AND IMMUNE-TARGETING THERAPIES

**Emilija Rožankevičiūtė, Linas Svetikas, Ligita Jančorienė**

**Introduction.** Chronic hepatitis B virus infection remains a significant global health concern despite effective vaccination programs. Current treatment options, including nucleos(t)ide analogs and pegylated interferon alpha, fail to achieve complete viral eradication due to the persistence of covalently closed circular DNA (cccDNA) in hepatocytes. Consequently, the optimal therapeutic goal is considered a realistic functional cure, which is achieved in only a small proportion of treated patients. The limited efficacy of antiviral therapy has driven the development of novel therapeutic strategies aimed at enhancing viral replication control and immune system activation.

**Methods.** A literature search was conducted using the PubMed and Google Scholar databases. The search included key terms and their combinations: chronic hepatitis B, realistic functional cure, sterilizing cure, HBsAg clearance, antiviral therapy, direct-acting antiviral drugs, immune-targeting therapies. Only peer-reviewed scientific articles published within the last five years were analyzed.

**Results.** Ongoing clinical trials focus on both direct-acting antiviral drugs and host immune-modulating agents. Direct-acting antivirals include entry inhibitors, RNA interference therapy, targeting HBsAg expression, capsid assembly modulators, and nucleic acid polymers that inhibit viral replication. Immune-modulating agents, such as Toll-like receptor agonists, immune checkpoint inhibitors, therapeutic vaccines, and monoclonal antibodies, aim to enhance host-specific immune responses and promote the clearance of hepatitis B virus infected hepatocytes.

**Conclusions.** Clinical evidence suggests that combining novel and existing therapeutic approaches yields superior outcomes in chronic hepatitis B infection treatment compared to monotherapy with current antiviral agents. However, immune-modulating therapies may pose significant adverse effects, emphasizing the need for long-term clinical studies to evaluate their safety and optimize treatment regimens.

**Keywords:** chronic hepatitis B, realistic functional cure, sterilizing cure, HBsAg seroconversion, antiviral therapy, direct-acting antiviral drugs, immune-modulating therapies.

## LITERATŪRA

1. Hepatitis B [Internet]. [cited 2025 Feb 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
2. Ogunnaike M, Das S, Raut SS, Sultana A, Nayan MU, Ganesan M, et al. Chronic Hepatitis B Infection: New Approaches towards Cure. *Biomolecules* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Feb 5]; 13(8): 1208. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10452112/>
3. Tout I, Loureiro D, Mansouri A, Soumelis V, Boyer N, Asselah T. How to achieve a functional cure for chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2020 Aug; 73(2): 409–22.
4. Spyrou E, Smith CI, Ghany MG. Hepatitis B: Current Status of Therapy and Future Therapies. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Nov 8]; 49(2): 215–38. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889855320300030>
5. Li J, Liu S, Zang Q, Yang R, Zhao Y, He Y. Current trends and advances in antiviral therapy for chronic hepatitis B. *Chin Med J (Engl)* 2024 Dec 5; 137(23): 2821–32.
6. Jeng WJ, Lok AS. How to achieve a functional cure for chronic hepatitis B infection. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2024 Jun [cited 2025 Jan 16]; 23(1): e0134. Available from: [https://journals.lww.com/cld/fulltext/2024/01010/how\\_to\\_achieve\\_a\\_functional\\_cure\\_for\\_chronic.43.aspx](https://journals.lww.com/cld/fulltext/2024/01010/how_to_achieve_a_functional_cure_for_chronic.43.aspx)
7. Hui RWH, Mak LY, Seto WK, Yuen MF. RNA interference as a novel treatment strategy for chronic hepatitis B infection. *Clin Mol Hepatol* 2022 Jul; 28(3): 408–24.
8. Dusheiko G, Agarwal K, Maini MK. New Approaches to Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2023 Jan 5; 388(1): 55–69.
9. Akbar SMF, Yoshida O, Hiasa Y. Immune therapies against chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* [Internet]. 2022 [cited 2025 Feb 5]; 57(8): 517–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9308615/>