

**Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients.**

**Objetivo.** Establecer la utilidad clínica de un nuevo marcador serológico de la hepatitis B (antígenos relacionados con el core del virus de la hepatitis B- HBcrAg) y comparar con otros marcadores (DNA-VHB sérico e intrahepático, cuantificación de antígeno de superficie [HBsAg], actividad transcripcional de cccDNA intrahepático).

**Material y métodos.** Se estudian 130 pacientes en diversos estadios de infección crónica (IC) por VHB no tratada, con biopsia hepática: 4 IC HBeAg(+), 32 hepatitis crónicas (HC) HBeAg(+), 33 IC HBeAg(-) y 61 HC HBeAg(-). La detección de HBcrAg se hizo mediante Lumipulse G HBcrAg assay® que, de forma automatizada, cuantifica simultáneamente HBeAg libre y en forma de inmunocomplejo, HBcAg y proteína precore p22cr, en un rango de 3 a 7 logU/ml. La actividad transcripcional de cccDNA intrahepático se definió como el cociente entre RNA pregenómico (pgRNA) y cccDNA.

**Resultados.** Se detectan niveles de HBcrAg en todos los pacientes HBeAg(+) y en el 65% de HBeAg(-), con valores significativamente mayores en el primer grupo. Los pacientes HBeAg(+) también mostraron mayores niveles de todos los marcadores de replicación (DNA sérico e intrahepático, cccDNA, pgRNA y actividad transcripcional). No se encuentran diferencias en el grado de fibrosis y en la actividad inflamatoria entre pacientes HBeAg(+) y HBeAg(-). Por el contrario, los niveles altos de HBcrAg se asocian con elevación de ALT y

actividad inflamatoria. Los pacientes en los que no se detecta HBcrAg tienen menos cccDNA en hígado y menor actividad transcripcional que aquellos con HBcrAg. Se identificó un subgrupo de pacientes HBeAg(-) en los que un alto nivel de HBcrAg estaba asociado a niveles elevados de DNA sérico e intrahepático, pgRNA, actividad transcripcional, mayor fibrosis y actividad inflamatoria. No encuentra asociación entre niveles los basales de HBcrAg y la pérdida de HBsAg durante el tratamiento con análogos de nucleós(t)ido (AN).

**Conclusiones.** Los autores concluyen que HBcrAg es un marcador alternativo y no invasivo de cccDNA intrahepático y su actividad transcripcional, que sería útil en el manejo de los nuevos antivirales dirigidos a reducir el cccDNA intrahepático.

### **Comentario.**

El DNA circular covalentemente cerrado (cccDNA) del virus de la hepatitis B es el único molde para la transcripción a RNA pregenómico (pgRNA) y posterior replicación de DNA. Su persistencia en el núcleo del hepatocito es responsable de la cronicidad de la infección y es una de las principales barreras para conseguir la curación de la enfermedad.

Actualmente, la cuantificación de DNA sérico y la determinación cualitativa o cuantitativa de HBsAg son los marcadores más utilizados en el manejo de la infección por virus de la hepatitis B, pero su correlación con cccDNA no es buena, sobre todo en pacientes HBeAg(-) y en pacientes tratados con AN, debido a que el HBsAg no solo se produce vía cccDNA, sino también a través

del DNA integrado. Por ello un reto actual continúa siendo encontrar biomarcadores no invasivos capaces de reflejar la actividad intrahepática del virus que permitan el manejo individualizado de los pacientes. Los autores estudian dos biomarcadores potenciales de la actividad intrahepática del virus, pgRNA y HBcrAg, este último actualmente disponible en el mercado como ensayo automatizado. Investigan la relación entre este marcador y los demás conocidos. La mayoría de los estudios con los nuevos marcadores de infección por VHB se han realizado en pacientes asiáticos entre los que predominan los genotipos B y C, siendo éste el primer trabajo hecho en población infectada con genotipos diferentes y en distintos estadios de la infección. En la práctica clínica en nuestro medio, nueve de cada diez pacientes que manejamos es HBeAg(-). Niveles elevados de HBcrAg en pacientes HBeAg(-) identifican a aquellos con mayor replicación, actividad transcripcional y gravedad de la fibrosis e inflamación hepática que, además, no se hubiesen identificado mediante la determinación cccDNA y/o la cuantificación de HBsAg. Por otro lado, dentro del subgrupo de pacientes HBeAg(-) con baja replicación ( $\text{DNA} < 2000 \text{ UI/ml}$ ), los niveles de  $\text{HBcrAg} > 4 \log \text{UI/ml}$  permiten discriminar entre pacientes con diferentes grados de enfermedad hepática, en los que no existen diferencias en niveles de HBsAg y ALT. Este trabajo confirma que la correlación entre el HBcrAg sérico y los marcadores intrahepáticos estudiados es más fuerte que la encontrada con dos parámetros ampliamente utilizados, el HBsAg y el DNA plasmático.

En resumen, la incorporación de este parámetro en la cartera de servicios de Microbiología permitiría un mejor manejo de la infección crónica por VHB al

aportar datos sobre la persistencia de la infección y permitir una mejor estratificación de los pacientes HBeAg(-) con baja replicación.

Juan C. Alados Arboledas

Servicio de Microbiología

Hospital Universitario de Jerez.