

Descubrimiento de un primer inhibidor del cccDNA del VHB disponible por vía oral.

Referencia original: 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. Discovery of a first-in-class orally available HBV cccDNA inhibitor. *Journal of Hepatology* 2023; 78: 742–753. doi: 10.1016/j.jhep.2022.12.014.

Resumen:

Los autores reportan los resultados en modelos celulares y animales del tratamiento con el primer inhibidor de ADN circular covalentemente cerrado (cccDNA) del virus de la hepatitis (VHB). El cccDNA es el minicromosoma localizado en el núcleo del hepatocito, que sirve como plantilla para transcribir todos los ARN mensajeros del VHB, incluyendo el ARN pregenómico (ARNpg), que es el que dará lugar a los nuevos viriones.

ccc_R08 es una molécula oral, hallada mediante cribado de alto rendimiento en modelos celulares de hepatocitos infectados, y que, dado el impacto demostrado en este estudio, parece actuar como un inhibidor específico del cccDNA del VHB.

En este trabajo, se procedió en primer lugar a desarrollar un modelo de infección *in vitro* por VHB en PHH (hepatocito primario humanizado). La eficacia de este modelo se demostró mediante la correlación entre los niveles de cccDNA y HBsAg extracelular, así como la monitorización en días posteriores a la infección de los niveles de HBsAg y HBeAg. Empleando el HBsAg como marcador de infección por VHB, se procedió a la búsqueda de

potenciales inhibidores. Para validar el estudio, se emplearon como fármacos comercializados el entecavir (ETV) e Interferón alfa (IFN α), que mostraron impacto contra el ADN-VHB (ETV), y efecto dosis dependiente sobre el HBeAg, ADN-VHB y HBsAg (IFN α), datos que demostraron la robustez del modelo. Sobre dicho modelo se testaron una total de 846.000 compuestos propiedad de Roche, identificándose entre ellos a *ccc_R08*. Esta molécula logró disminuir los niveles de cccDNA de forma dosis dependiente en los modelos celulares. Su uso sobre líneas celulares HepG2 transfectadas con plásmidos demostró que *ccc_R08* actúa directamente sobre el minicromosoma cccDNA.

Esta molécula no tuvo impacto sobre otras líneas celulares infectadas por ejemplo por hepatitis C o citomegalovirus, ni interfirió en el crecimiento celular de modelos no infectados.

La eficacia *in vivo* de este inhibidor de cccDNA se testó sobre modelos animales de ratones infectados, que recibieron dosis de 20 mg/kg 2 veces al día de *ccc_R08* durante 2 semanas. Tras el inicio de *ccc_R08* los niveles plasmáticos de HBsAg, HBeAg, ADN-VHB y ARNpg descendieron hasta niveles mínimos, y este impacto se mantuvo tras la suspensión del tratamiento. Además, finalizado el seguimiento, se extrajo tejido hepático, observándose que en los ratones tratados con *ccc_R08* los niveles intrahepáticos de cccDNA eran indetectables.

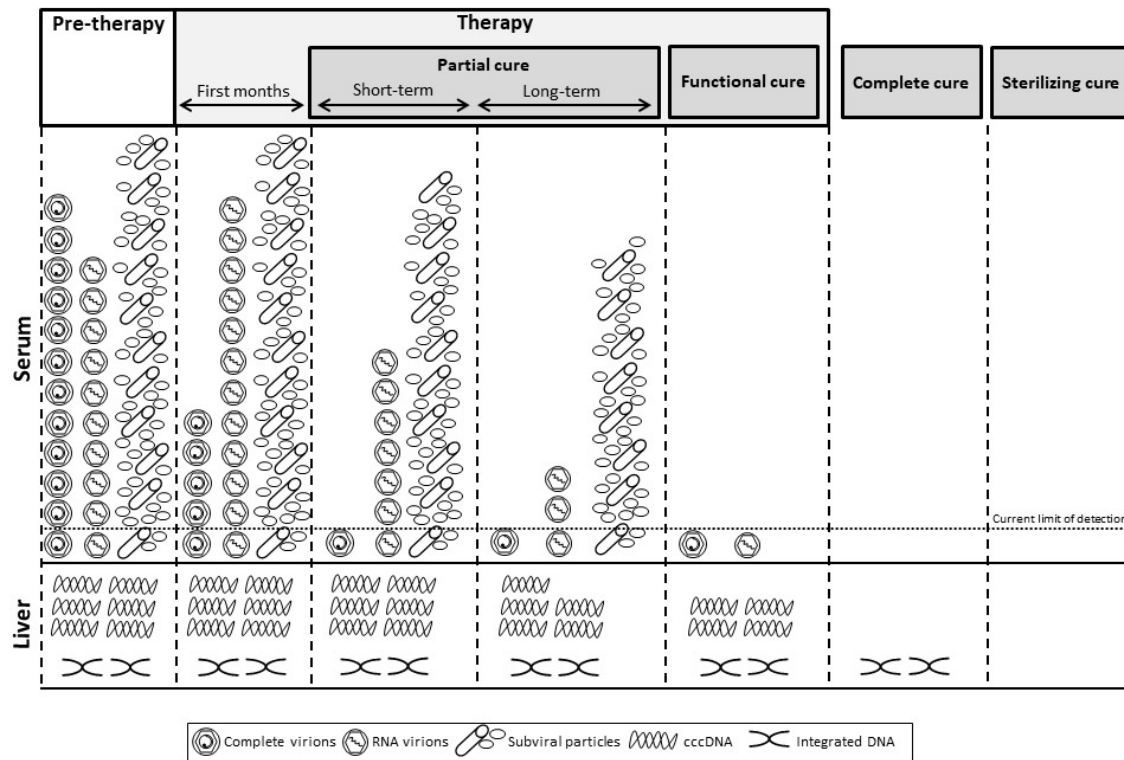
Las dos principales alertas de seguridad de *ccc_R08* fueron la inducción del citocromo CYP1A2 inducción y la fototoxicidad.

Comentario crítico:

A pesar de que los autores citan esta molécula como inhibidor del cccDNA, el mecanismo de acción de este nuevo compuesto todavía no está del todo aclarado dado que su efecto también podría estar en relación con los procesos involucrados en la degradación o inestabilidad del cccDNA.

El tratamiento actual del VHB se basa en la supresión virológica del ADN-VHB mediante análogos de nucleós(t)idos (ANs), y de forma menos frecuente en práctica clínica, con IFN α . Sin embargo, estos fármacos raramente logran alcanzar la pérdida del HBsAg ó cura funcional del VHB. Además, su falta de actividad contra el cccDNA, hace que la recidiva de la infección por el VHB sea prácticamente universal cuando se suspende los ANs antes de alcanzar la pérdida del HBsAg. Esta persistencia del cccDNA explica también el mecanismo de reactivación del VHB incluso en pacientes curados (HBsAg negativo pero anti-HBc positivo) cuando éstos se exponen a tratamientos inmunosupresores. Por estos motivos, desde hace años se trabaja en la búsqueda de nuevos fármacos antivirales o inmunomoduladores, que aumenten la probabilidad de alcanzar la cura funcional, la cura completa (eliminar el cccDNA intrahepático) o incluso la cura esterilizante (eliminar el ADN integrado) como se muestra en la figura (Buti M, Riveiro-Barciela M, et al, Sem Liv Dis. 2020;40(1):49-60).

Figura



Si bien el trabajo presentado Wang L *et al* no incluye datos en humanos, los espectaculares resultados en modelos animales, con reducción a niveles mínimos en plasma de HBsAg y ARNpg, así como de los niveles intrahepáticos de cccDNA, abren la puerta a la esperanza a la futura curación de la infección por el VHB.

Mar Riveiro-Barciela

Unidad de Hígado. Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Barcelona