

## Lieselotte-Brauns-Preis für Innere Medizin

### **Zusammenfassung**

Weltweit sind circa 250 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert. Derzeitige Therapien heilen die Infektion nicht und müssen ein Leben lang angewendet werden. HBV bildet im Zellkern humaner Hepatozyten ein DNA-Genom, die sogenannte kovalent geschlossene zirkuläre DNA (cccDNA), welche als Vorlage zur Replikation und Produktion aller viralen Proteine dient. Die Langlebigkeit dieser cccDNA ist ein Grund für die Persistenz von HBV während einer chronischen Infektion. Eine Therapie, die die cccDNA ruhigstellt oder sogar reduziert, hätte das Potential, eine chronische HBV-Infektion dauerhaft zu heilen.

Ziel der In-vivo-Studie war es zu untersuchen, ob eine Therapie mit „small interfering RNA“ (siRNA) oder mit pegyliertem Interferon alpha (pegIFN $\alpha$ ) nicht nur HBV-Proteine reduziert, sondern auch einen Einfluss auf die Aktivität und Stabilität der cccDNA hat. Human-chimäre Mäuse, deren Lebern mit humanen Hepatozyten repopuliert wurden, wurden mit HBV infiziert und mit der HBV-spezifischen siRNA oder pegIFN $\alpha$  für 6 Wochen behandelt. Beide Therapieansätze reduzierten alle virale RNAs und Proteine, einschließlich des regulatorischen HBV-Proteins X (HBx). Kürzlich wurde gezeigt, dass HBx den „structural-maintenance-of-chromosome“-5/6-Komplex“ (SMC5/6), der ein HBV-Restriktionsfaktor ist und an der strukturellen Aufrechterhaltung von Chromosomen beteiligt ist, degradiert. Wir konnten erstmals in vivo zeigen, dass HBV-spezifische siRNA oder pegIFN $\alpha$  die HBx-Konzentration intrahepatisch stark reduzieren und zur Rückkehr des SMC5/6-Komplexes in Hepatozyten führen. SMC5/6 konnte somit mit der cccDNA assoziieren und die Transkription der cccDNA stilllegen. Darüber hinaus konnten wir beobachten, dass pegIFN $\alpha$  in der Lage ist die cccDNA-Menge selbst zu reduzieren. Nach Absetzen der Therapie kam es jedoch zum Rebound der HBV-Infektion, zur Rückkehr des HBx-Proteins und zur erneuten Degradierung des SMC5/6-Komplexes. Ein derartiger Rückfall konnte durch Gabe von Bulevirtide, welches den Eintritt der Viren in die Zellen und damit eine Neuinfektion verhindern kann, eindrucksvoll verhindert werden. Auf diese Weise wurde der Effekt der cccDNA-Stilllegung auch nach Behandlungsende aufrechterhalten.

Diese Studie zeigt, dass das HBV-Genom nachhaltig ausgeschaltet werden kann, indem HBx reduziert wird und die Hepatozyten vor einer Neuinfektion geschützt werden (mit dem kürzlich zugelassenen Eintrittshemmer Bulevirtide). Diese Entdeckung könnte eine wichtige Rolle beim Design zukünftiger klinischer Studien spielen und zur Heilung der HBV-Infektion beitragen.

**Originalpublikation:** Allweiss L, Giersch K, Piroso A, Volz T, Muench RC, Beran RK, Urban S, Javanbakht H, Fletcher SP, Lütgehetmann M, Dandri M. Therapeutic shutdown of HBV transcripts promotes reappearance of the SMC5/6 complex and silencing of the viral genome in vivo. Gut. 2021 Jan 28;gutjnl-2020-322571. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322571. Epub ahead of print. PMID: 33509930.

**Kommentar zur Publikation:** Tavis J, Chauhan R. Silencing HBV transcription with SMC5/6: has a path been found? Gut. 2021 Mar 1;gutjnl-2021-324144. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324144. Epub ahead of print. PMID: 33649046.