

Anna Szymanek¹, Krzysztof Simon^{1,2}

LEKOOPORNOŚĆ HCV A STOSOWANIE LEKÓW O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU PRZECIWWIRUSOWYM

¹ I Oddział Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

² Zakład Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Pojawienie się możliwości leczenia zakażenia HCV przy użyciu leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (Direct-Acting Antivirals - DAAs) z jednej strony zwiększyło odsetek trwałych wyleczeń, z drugiej jednak zwróciło uwagę na problem lekooporności HCV. Lekooporne mutanty HCV są obecne u wszystkich zakażonych pacjentów przed włączeniem leczenia i ich odsetek znacznie wzrasta już w ciągu kilku pierwszych dni terapii DAAs. Jednak fakt, że HCV nie tworzy rezerwuarów (nie ulega integracji z genomem gospodarza i nie tworzy form episomalnych), umożliwia jego całkowitą eradykację. Wydaje się, że w ciągu kilku najbliższych lat powstanie skuteczny schemat lekowy, bez interferonu, oparty na doustnych lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, umożliwiającym trwałe wyleczenie u większości pacjentów. W pracy omówiono mechanizmy powstawania mutacji HCV oraz przedstawiono ich znaczenie w leczeniu. Przedstawiono także wyniki badań nad najnowszymi lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym.

Słowa kluczowe: HCV, lekooporność, analogi nukleozydowe

WSTĘP

Około 170 milionów ludzi na świecie jest zakażonych HCV (1). Do niedawna standardowa terapia pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną umożliwia trwałą eliminację HCV jedynie u mniej niż 50% ogółu leczonych osób (skuteczność leczenia była niższa u zakażonych genotypem 1 i 4 HCV i wyższa u zakażonych genotypem 2 i 3) (2). Brak skuteczności leczenia zakażenia w przypadku pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny jest rezultatem wielu czynników zależnych od samego wirusa, od gospodarza czy sposobu prowadzenia leczenia. Czynniki te zestawiono w tabeli 1. Czynniki warunkujące odpowiedź na leczenie zakażenia HCV pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną.

Wprowadzenie na rynek pierwszych leków o bezpośrednim działaniu na wirusa (*Direct-Acting Antivirals* – DAAs): telaprewiru i boceprewiru, czyli inhibitorów proteazy zwiększa prawdopodobieństwo eradykacji HCV u pacjentów zakażonych genotypem 1, ale zwróciło uwagę na problem lekooporności wirusa.

LEKOOPORNE WARIANTY HCV

Lekooporne warianty HCV wykazujące zwykle mniejszą zdolność replikacji („fitness”) na ogół nie są wykrywalne standardowymi technikami molekularnymi, dlatego przed rozpoczęciem badań z udziałem DAAs nie były przedmiotem większej uwagi. Wykrywane u 0,3% do 2,8% zakażonych pacjentów mutacje warunkujące oporność na inhibitory proteazy (telaprewir, BILN2061, ITMN-191, SCH6 i boceprewir), inhibitor polimerazy NS5B (AG-021541) i antagonistę NS4A (ACH-806), były uważane za sporadyczne i klinicznie nieistotne (3). Warianty warunkujące oporność na telaprewir (R155K, V36M) były wykrywalne u 0,6-1,2% nieleczonych pacjentów z genotypem 1b i były albo niewykrywalne, albo wykrywalne u niewielkiego odsetka osób (0,07% dla A156S i V36M oraz 2,1% dla T54S) z genotypem 1a. (4). Podobnie u pacjentów z genotypem 1a, mutanty odporne na boceprewir (V36M, T54S, R155K) i 1b (T54A, V55A, A156S, I/V170A) występowały z bardzo małą częstością (5).

Jednakże po rozpoczęciu badań klinicznych z udziałem inhibitorów proteazy okazało się, że warianty odporne na leki pojawiają się już w drugim dniu od wdrożenia leczenia z częstością 5-20% [6]. Tak szybkie powstawanie mutacji jest możliwe z kilku względów. Po pierwsze - dla HCV charakterystyczna jest bardzo duża dynamika replikacji. W ciągu dnia powstaje około 10^{12} nowych wirionów, a okres półtrwania wolnego wirionu jest oceniany na 2-3 godziny i jest jeszcze krótszy dla form wewnątrzkomórkowych (7). Ponadto RNA-zależna polimeraza RNA HCV jest bardzo wrażliwa na błędy (8). Przy użyciu modeli matematycznych ustalono, że u osób zakażonych wszystkie możliwe pojedyncze, podwójne i prawdopodobnie również potrójne mutacje warunkujące oporność HCV na DAAs istnieją już przed włączeniem leczenia (6).

Skuteczna terapia przeciwwirusowa z udziałem DAAs eliminuje szczepy wrażliwe na lek, natomiast szczepy odporne mogą się swobodnie namnażać (2). Co więcej, w obecności leku może dochodzić do selekcji kolejnych mutacji kompensujących, które mogą przywrócić *in vivo* zdolność replikacji („fitness”) zmutowanego wirusa, powodując powrót wydajności replikacji do poziomu sprzed włączenia leczenia. „Fitness” *in vivo* jest najistotniejszym czynnikiem warunkującym replikację zmutowanego wirusa (9), jako że wirus o niskim potencjale replikacyjnym, mimo dużej oporności, nie jest tak istotny klinicznie jak wirus o niskiej oporności i wysokim potencjale replikacyjnym (2). Wykazano, że warianty HCV z mutacją w pozycji 156 - najbardziej odporne na telaprewir, o niskim potencjale replikacyjnym powstają wcześniej w trakcie terapii i szybko są zastępowane przez wirusy o wyższym potencjale replikacyjnym (mutacje w pozycjach 155, 36 i 155, 36 i 156) (10, 11). Jednakże dominację dzikiego typu wirusa w organizmie stwierdza się ponownie już po 2 latach od zakończeniu nieskutecznej terapii trójlekowej. Niemniej lekooporne warianty są nadal obecne w niewielkiej liczbie. Wyselekcjonowanie szczepów opornych u tych chorych nie wydaje się być więc szkodliwe i nie stanowi przeciwwskazania do ponownego leczenia inhibitorem proteazy pierwszej generacji o krzyżowej oporności z telaprewirem lub boceprewirem, o ile leki te będą częścią schematu zawierającego inne skutecznie hamujące replikację HCV, niewykazujące oporności krzyżowej z inhibitorami proteazy (12).

Zdolność HCV do tworzenia mutacji lekoopornych nie wydaje się tak istotnym problemem jak w przypadku HIV i HBV. W odróżnieniu od wymienionych wirusów HCV replikuje tylko w cytoplazmie komórki gospodarza, nie ulega integracji z genomem gospodarza i nie stwierdzono jego rezerwuarów w postaci form epizomalnych (13). Dzięki temu leczenie przeciwwirusowe stwarza realne możliwości eradykacji HCV (13).

Na podstawie modeli matematycznych, wysunięto hipotezę, że skuteczne leczenie przy użyciu DAAs będzie możliwe w przypadku zastosowania kombinacji lekowych o genetycznej barierze 4 lub więcej mutacji (6).

Wyniki badań II i III fazy z udziałem DAAs wskazują, że u osób przestrzegających zasad leczenia nieskuteczność potrójnej terapii wynika głównie z braku odpowiedzi na interferon i rybawiryne, co skutkuje selekcją wcześniej istniejących mutantów opornych na DAAs (2).

Wyzwaniem jest stworzenie schematu niezawierającego interferonu, opartego na doustnych DAAs, optymalnie skutecznego w stosunku do wszystkich genotypów HCV, o wysokiej barierze genetycznej, umożliwiającą wysoki odsetek wyleczeń w racjonalnym czasie (12).

BADANIA NAD NOWYMI SCHEMATAMI LECZENIA

Od inhibitorów proteazy inne klasy leków wydają się mieć lepszy profil oporności, jak na przykład nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory RNA-zależnej polimerazy RNA HCV, które powodują selekcję wariantów wirusa o obniżonym potencjale replikacyjnym oraz inhibitory cyklofiliny, których docelowym miejscem działania nie jest białko wirusowe, a białko gospodarza związane z replikacją HCV (14).

Obiecujące wyniki dały badania nad skutecznością asunaprewiru - inhibitora proteazy NS3/4A i daclatazawiru - inhibitora NS5A. 9 na 10 pacjentów zakażonych genotypem 1b, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na pegylowany interferon alfa i rybawiryne, wyeliminowało wirusa w czasie 24-tygodniowej terapii. Wszystkich 9 pacjentów osiągnęło też SVR24 (15).

Kolejnym obiecującym lekiem jest PSI-7977 - nukleotydowy analog polimerazy, który w połączeniu z PRG/RBV w badaniu PROTON spowodował ponad 90% odsetek SVR u pacjentów zakażonych genotypem 1 (16).

W innym badaniu 10 na 10 dotychczas nieleczonych pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 osiągnęło SVR po 12 tygodniach terapii PSI-7977 i rybawiryne, bez udziału interferonu (17). Dalsze niezmiernie interesujące badania nad tym preparatem są w toku, także w naszym ośrodku.

Inne budzące nadzieje DAAs to inhibitor proteazy - ABT-450 oraz nienukleozydowy inhibitor polimerazy - ABT-072. W badaniu PILOT - 12-tygodniowym programie, bez udziału interferonu badano skuteczność terapii ABT-450 wspomaganą ritonawirem i ABT-072 z rybawiryne. W 12 tygodniu po zakończeniu leczenia wirus HCV była niewykrywalna u 91% do tej pory nieleczonych pacjentów zakażonych genotypem 1,

z genotypem IL-28B CC (18). Natomiast w badaniu COPILOT, z udziałem rybawiryny, wspomaganej ritonawirem ABT-450 i ABT-333 (nienukleozydowego inhibitora polimerazy) 12 tygodni po zakończeniu leczenia wiramia była niewykrywalna u ponad 90% dotychczas nieleczonych i 47% wcześniej leczonych przeciwwirusowo pacjentów (19). Alisporiwir (Debio 025) jest inhibitorem cyklofiliny (Cyp) gospodarza, obecnie w fazie III badań. Interesujące, że oporność na ten lek wynika z powstawania mutacji w domenie II NS5A. Pojedyncze mutacje NS5A powodują tylko niewielką oporność HCV na alisporiwir, ale przy obecności wielu mutacji w obrębie NS5A obserwowano istotną oporność na wszystkie klasy inhibitorów cyklofiliny. Jednak to w połączeniu z obserwacjami *in vivo* sugeruje, że alisiprowir ma mały potencjał indukowania oporności wirusa (20). W krótkich badaniach połączenie Debio 025 z rybawiryną, inhibitorami proteazy NS3 lub nukleozydowymi i nienukleozydowymi inhibitorami polimerazy NS5B dawało efekt addycyjny w hamowaniu replikacji HCV. Wydaje się, że Debio 025 jest w stanie opóźnić lub zapobiec powstawaniu oporności na inhibitory proteazy oraz nukleozydowe i nienukleozydowe inhibitory polimerazy (21). Niemniej z uwagi na objawy niepożądane i pojawienie się na rynku nowych leków z grupy inhibitorów cyklofilin, prace nad tym lekiem przerwano.

PODSUMOWANIE

Chociaż HCV występuje w różnych kompartmentach komórkowych (np. oprócz hepatocytach także w limfocytach), a izolowane z nich szczepy HCV różnią się (22), to inna niż w przypadku HBV i HIV biologia HCV, a szczególnie jego brak zdolności do tworzenia rezerwuarów (nie ulega integracji z genomem gospodarza ani nie tworzy form episomalnych), umożliwia jego całkowitą eradykację. Wydaje się, że do całkowitej eradykacji wystarczy użycie schematu leków skutecznie tłumiących replikację mutantów opornych przez kilka tygodni lub miesięcy. Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania badań klinicznych nad DDAs można mieć nadzieję, że skuteczny schemat lekowy będzie dostępny już za kilka lat (12).

Otrzymano: 2.10.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 23.01.2013 r.

Adres do korespondencji:

Anna Szymanek
I Oddział Chorób Zakaźnych
Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego im. J. Gromkowskiego
We Wrocławiu
Ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
Tel. 71 3261325