



Samenvatting van het proefschrift

Louis Jansen

"Virus-host interplay in chronic Hepatitis B: Predicting response to immunomodulating antiviral therapy"

Promotiedatum: 15 januari 2016

Universiteit: Universiteit van Amsterdam

Promotor:

Prof. Dr. U.H.W. Beuers

Prof. Dr. H.L. Zaaijer

Co-promotors:

Dr. H.W. Reesink

Dr. N.A. Kootstra

Hepatitis B virus (HBV) infectie vormt een groot probleem, met meer dan 240 miljoen chronische Hepatitis B (CHB) patiënten wereldwijd. Met de huidige behandeling met peginterferon alfa (Peg-IFN α) of nucleos(t)ide analogen (NAs) bereikt slechts een minderheid van de CHB patiënten verlies van het virus manteleiwit (HBsAg). Dit proefschrift beschrijft de zoektocht naar nieuwe respons markers voor CHB patiënten behandeld met Peg-IFN α bevattende therapie. In een studie waarin 92 actieve CHB patiënten (44 HBeAg-positief en 48 HBeAg-negatief) werden behandeld met Peg-IFN α en adefovir gedurende 48 weken werd een relatief hoog percentage HBsAg verlies (11-17%) gezien.

Het eerste deel van het proefschrift beschrijft virus-gerelateerde respons markers in deze patiënten. Allereerst bleek een lagere hoeveelheid HBsAg voor het starten van de therapie HBsAg verlies in HBeAg-negatieve patiënten te voorspellen. Daarnaast werd de hoeveelheid HBsAg/anti-HBs immunocomplexen gekwantificeerd, welke gerelateerd bleek aan een gunstige therapie-uitkomst in HBeAg-positieve patiënten. Met een complexe techniek om genetische variaties in virus populaties te identificeren werd de associatie tussen precore en core promoter mutaties en therapie respons onderzocht. We toonden verder aan dat HBV RNA bevattende virussen aanwezig bleven in de circulatie van CHB patiënten gedurende virale onderdrukking met NAs.

Het tweede deel onderzoekt gastheer-gerelateerde respons markers. We screenen variaties in het genoom van patiënten op hun associatie met bereiken van HBsAg verlies na therapie. Andere genetische variaties in het HLA-C gen werden bestudeerd en bleken sterk gerelateerd aan respons in HBeAg-positieve patiënten. Daarnaast bleek een hogere expressie van immuunrespons gerelateerde genen in leverbiopten eveneens een gunstige voorspellende factor.

Het laatste hoofdstuk beschrijft een nieuw cohort waarin 134 patiënten met een lage virale load werden gerandomiseerd voor het krijgen van Peg-IFN α en adefovir, Peg-IFN α en tenofovir of geen behandeling gedurende 48 weken.

Een half jaar na het staken van de behandeling hadden 4 patiënten in de behandelgroepen, tegenover geen patiënten in de onbehandelde groep, HBsAg verlies bereikt.