

Vai trò tổng quan của HBV pgRNA trong quản lý bệnh viêm gan virus B mạn tính

Nguyễn Đình Ứng^{1,2}, Vũ Nguyễn Quỳnh Anh¹, Hoàng Xuân Cường³, Hồ Hữu Thọ^{1,4}

¹Phòng Công nghệ Gen và Di truyền Tế bào, Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y

²Bộ môn Khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

³Phòng Khoa học Quân sự, Học viện Quân y

⁴Khoa Vi sinh Y học, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y.

TÓM TẮT

Ở Việt Nam có rất nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng tỷ lệ nhiễm HBV nước ta đứng hàng cao nhất thế giới. Tần suất HBsAg dương tính ở người lớn từ 15 đến 21% thậm chí có nơi lên đến 26% và ước tính chúng ta đang có hơn 10 triệu người mang HBV mạn tính. Hơn nữa, các phác đồ điều trị bệnh viêm gan virus B mạn tính (VGVRBMT) hiện nay vẫn cho thấy không đạt hiệu quả cao do sự tồn tại dai dẳng của cccDNA (convallent closed circular DNA) trong tế bào gan bị nhiễm virus. Do định lượng cccDNA gặp nhiều khó khăn và khó đưa vào áp dụng thường quy nên việc có thể phát hiện một dấu ấn mới lưu hành ngoại vi có khả năng phản ánh nồng độ cccDNA trong gan là vô cùng cần thiết. Đã có nhiều những nghiên cứu gần đây cho thấy HBV RNA có đầy đủ tiềm năng để trở thành một dấu ấn mới trong đánh giá và theo dõi hiệu quả điều trị cũng như xác định thời điểm ngừng thuốc an toàn cho bệnh nhân VGVRBMT. Chuyên đề này xin được khái quát vai trò tổng quan của HBV pregenomic RNA (pgRNA) hay HBV RNA trong vòng đời của virus cũng như nguồn gốc, ý nghĩa lâm sàng của dấu ấn mới này đối với điều trị VGVRBMT ở Việt Nam.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm Hepatitis B virus (HBV) là một vấn đề y tế toàn cầu. Trên thế giới có khoảng 240 triệu người, chiếm hơn 3,7% dân số, nhiễm mạn tính HBV và 75% trong số họ cư trú tại khu vực châu Á-Thái Bình Dương. Trong đó khoảng một phần tư tới một phần ba chuyển thành bệnh gan tiến triển như xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) và 15-25% chết vì bệnh gan liên quan HBV. Nhiễm HBV là nguyên nhân của 30% bệnh nhân xơ gan và 53% trong số họ bị HCC trên toàn thế giới, với khoảng hơn 200.000 và 300.000 người mang HBsAg chết mỗi năm tương ứng do xơ gan và ung thư gan [1].

Hiện nay, việc sử dụng các thuốc kháng virus đồng đẳng nucleot(s)ide (nucleot(s)ide analogues - NAs) như entecavir (ETV) và tenofovir (TDS) đã cho thấy hiệu quả làm giảm nhanh tải lượng virus huyết thanh đến mức không phát hiện, thông qua việc ức chế cạnh tranh quá trình tổng hợp HBV DNA. Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu cho thấy thuốc NAs không gây ảnh hưởng trực tiếp đến sinh tổng hợp cccDNA. Và cho đến nay, điều trị bệnh VGVRBMT vẫn gặp nhiều khó khăn vì sự tồn tại dai dẳng của cccDNA trong tế bào gan [2]. Do vậy,

Ngày nhận bài: 09/11/2020

Ngày phản biện: 21/12/2020

Ngày chấp nhận đăng: 28/12/2020

bệnh nhân mắc VGVRBMT thường phải trải qua quá trình điều trị kéo dài, có thể dẫn đến các đột biến kháng thuốc và một số nguy cơ nghiêm trọng khác liên quan tới gan [3]. Hơn nữa, việc gặp khó khăn khi xác định thời điểm ngừng điều trị thích hợp dẫn đến hầu hết bệnh nhân đều bị tái phát bệnh sau một thời gian ngừng thuốc. Chính vì vậy, cccDNA thường được coi là chỉ tiêu “chìa khóa” nhằm đánh giá hiệu quả điều trị thuốc kháng virus một cách thực sự bền vững. Tuy nhiên, cccDNA chỉ tồn tại trong nhân tế bào gan và không được giải phóng ra máu ngoại vi. Để đánh giá cccDNA, bệnh nhân cần được tiến hành sinh thiết gan, là một thủ thuật xâm nhập, gây đau đớn, có nguy cơ chảy máu và dị nhiễm, không thể tiến hành thường xuyên. Do đó, việc tìm ra một dấu ấn mới có độ nhạy sinh học cao và khả năng đánh giá hiệu quả của quá trình điều trị, từ đó đưa ra khuyến cáo về thời điểm ngừng thuốc kháng virus một cách an toàn là vấn đề rất cấp thiết, nhằm kiểm soát cũng như điều trị hiệu quả bệnh nhân VGVRBMT

Chức năng cơ bản của cccDNA đó là khuôn cho quá trình phiên mã cho tất cả các RNA của virus, bao gồm cả RNA tiền bộ gen (pregenomic RNA – pgRNA), từ đó tiếp tục tổng hợp tạo ra DNA của virus [4]. Do đó, nồng độ của cccDNA trong gan sẽ phản ánh được sự nhân lên của HBV và nồng độ của cccDNA lại được phản ánh một cách trực tiếp bởi pgRNA. Được phát hiện vào những năm 1996 trong huyết thanh của bệnh nhân nhiễm viêm gan B, HBV RNA là một dấu ấn sinh học mới đầy hứa hẹn trong tiên lượng và đánh giá đáp ứng điều trị ở bệnh nhân [5].

Thực trạng điều trị bệnh viêm gan virus B mạn tính hiện nay

Hiện tại có hai chiến lược điều trị bệnh VGVRBMT, đó là điều trị có thời hạn bằng IFN và điều trị dài hạn bằng các NA. Trong đó, NAs là các thuốc gây ứng chế cạnh tranh với các nucleot(s)ide

với cùng một đích là enzym Polymerase, dẫn đến ức chế sao chép của HBV với mức đặc hiệu khác nhau. Hiện nay vẫn chưa điều trị khỏi bệnh một cách triệt để, loại bỏ hoàn toàn HBV ra khỏi cơ thể bệnh nhân (BN), khi ngừng sử dụng thuốc có thể xảy ra hiện tượng tái hoạt động của virus trong thời gian ngắn. Cùng với đó, trong công tác đánh giá đáp ứng điều trị và tiên lượng nguy cơ biến chứng bệnh VGVRBMT hiện còn nhiều vấn đề tồn tại, cụ thể:

Thiếu các công cụ theo dõi đáp ứng điều trị và phát hiện kháng thuốc ở các giai đoạn khi không phát hiện được HBV DNA trong máu ngoại vi. Hiện nay BN được dùng các NA thế hệ mới (entecavir, tenofovir) có hiệu lực ức chế virus mạnh, làm giảm nhanh nồng độ HBV DNA trong máu ngoại vi. Tuy nhiên, trước khi BN thực sự trở thành người mang HBV không hoạt động là một khoảng thời gian dài mà bác sĩ lâm sàng không có công cụ nào để đánh giá. Do đó ở giai đoạn này, HBV DNA không phải là một công cụ hữu hiệu để theo dõi đáp ứng điều trị và phát hiện kháng thuốc nếu có.

Chưa có công cụ hiệu quả nhằm dự báo chuyển đảo HBeAg huyết thanh trên thực hành lâm sàng. Chuyển đảo HBeAg huyết thanh là một dấu hiệu tích cực, thường đi trước có tính dự báo đáp ứng virus bền vững sau điều trị. Do vậy chuyển đảo HBeAg huyết thanh trong quá trình điều trị rất có ý nghĩa trong đánh giá đáp ứng thuốc. Các công cụ hiện có như HBV DNA, HBsAg chưa có nhiều ý nghĩa trong dự báo chuyển đảo HBeAg huyết thanh.

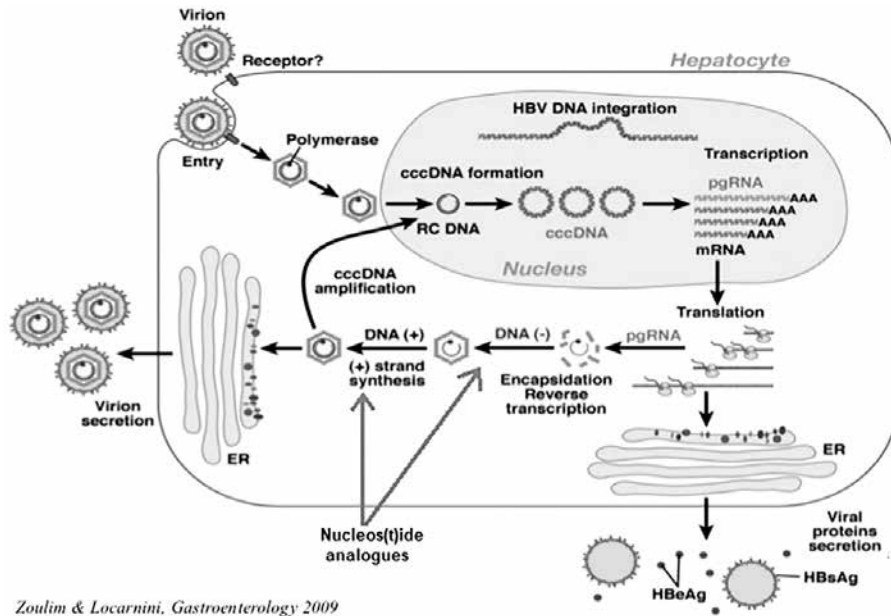
Điều trị bằng dài hạn bằng các NA thế hệ có thể gây ra hiện tượng kháng thuốc ngày càng tăng, ngay cả đối với các thuốc thế hệ mới nhất. Chính vì thế, việc xác định thời điểm ngừng điều trị NA một cách an toàn, không có hoặc rất ít trường hợp xảy ra sự tái hoạt động của virus có ý nghĩa rất quan trọng. Tuy nhiên, các nghiên cứu mới nhất vẫn chưa trả lời thấu đáo được câu hỏi: khi nào thì được phép dùng sử dụng các NA, hay khi nào đạt được sự đáp ứng virus

một cách bền vững để có thể ngừng sử dụng NA?

Vai trò của HBV pgRNA trong vòng đời HBV

Sau khi liên kết với thụ thể đặc hiệu NTCP trên màng tế bào, HBV sẽ xâm nhập vào tế bào gan bằng con đường nhập bào và giải phóng hệ gen của virus là phân tử DNA vòng không kín (rcDNA). Các rcDNA khi xâm nhập vào trong nhân tế bào gan, sẽ được sửa chữa, bổ sung nhờ enzyme DNA polymerase của tế bào chủ, tạo ra covalently closed circular DNA (loại DNA vòng khép kín và xoắn cuộn lại nhờ các liên kết cộng hóa trị - cccDNA).

Sự tồn tại của cccDNA trong tế bào gan bị nhiễm là căn nguyên chính gây ra tình trạng nhiễm HBV mạn tính cũng như sự tái phát của bệnh. cccDNA sau đó được sử dụng làm khuôn để phiên mã cho tất cả các sản phẩm của virus, bao gồm precore mRNA (pcRNA) và pregenomic RNA (pgRNA) đều có kích thước 3,5 kb; các S mRNA có kích thước là 2,4 kb và 2,1 kb và X mRNA có kích thước 0,7 kb [4]. Các mRNA này sau đó sẽ được vận chuyển ra tế bào chất, tiến hành dịch mã để tổng hợp protein cần thiết tạo nên virion hoàn chỉnh.



Zoulim & Locarnini, Gastroenterology 2009

Hình 1. Chu trình nhân lên của virus HBV

Phân tử pgRNA ngoài chức năng làm mạch khuôn cho quá trình dịch mã tổng hợp protein lõi và polymerase, còn được sử dụng làm khuôn trong tổng hợp chuỗi DNA âm nhờ quá trình phiên mã ngược. Polymerase vừa tạo sẽ liên kết với tín hiệu “ε” ở đầu 5’ của phân tử pgRNA, một cơ chế bao gồm sự kích hoạt quá trình đóng gói virus bao gồm phức hợp được tạo thành bởi các core-protein để hình thành cấu trúc capsid của virus. Bước tiếp theo là quá trình tổng hợp vật chất di truyền xảy ra trong nucleocapsid và được tạo điều kiện bởi các lỗ trên các capsid cho phép các nucleotide di

chuyển vào trong. Tuy nhiên, một khi nucleocapsid trưởng thành được nẩy chồi qua màng ER, nguồn nucleotide trong capsid sẽ bị cạn kiệt và để lại sợi dương có chiều dài không hoàn chỉnh, đó là nguyên nhân tạo nên hệ gen là DNA sợi đôi không hoàn chỉnh của virus HBV [6]. Được phát hiện từ những năm 1996, trong huyết thanh của bệnh nhân nhiễm viêm gan B [5], tuy nhiên cơ chế tại sao pgRNA không trải qua quá trình phiên mã ngược mà virus vẫn có thể đóng gói và giải phóng ra ngoài tế bào vẫn là một câu hỏi chưa có giải đáp.

Phát hiện dấu ấn phân tử HBV pgRNA trong

huyết tương bệnh nhân VGVRBMT

Vào những năm 90 của thế kỷ trước, cùng với HBV DNA, HBV RNA còn được tìm thấy trong huyết tương của bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính, tuy nhiên chưa được xác định rõ về nguồn gốc [5]. Một số nghiên cứu gần đây đã chứng minh có sự hiện diện phổ biến của HBV RNA trong máu ngoại vi của bệnh nhân nhiễm HBV [7, 8]. Sau đó, Colucci và CS đã sử dụng phương pháp lai Southern blot và Hadchouel cùng CS sử dụng kỹ thuật lai tại chỗ (in-situ hybridization) đã phát hiện HBV RNA không chỉ có ở những bệnh nhân HBsAg dương tính mà còn có ở những bệnh nhân HBsAg âm tính [9]. Tuy nhiên, các phương pháp này chưa đủ độ nhạy để phát hiện các bản sao phiên mã ở những bệnh nhân bị nhiễm HBV với nồng độ thấp trong máu ngoại vi [9]. Ngoài ra, cũng có một số báo cáo về việc phát hiện HBV RNA trong máu ngoại vi bằng kỹ thuật PCR, nhưng được thực hiện trên số lượng bệnh nhân không nhiều. Do đó, mối quan hệ giữa HBV RNA trong máu ngoại vi và đặc điểm lâm sàng chưa được khảo sát ở những báo cáo trên.

Những năm sau đó, Shi và CS đã sử dụng phương pháp Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) để phát hiện HBV RNA lưu hành trong máu ngoại vi của bệnh nhân [10]. Kết quả là đã phát hiện được HBV RNA ở 19/57 (37,1%) bệnh nhân có HBsAg dương tính và 1/10 (10%) bệnh nhân có HBsAg âm tính, trong khi đó 6 bệnh nhân khỏe mạnh đều không xuất hiện sự có mặt của HBV RNA. Tần số của HBV RNA dương tính được phát hiện ở những bệnh nhân có mức ALT cao, HBeAg huyết thanh dương tính và mức độ HBV DNA ≥ 0.7 Meq/ml.

Năm 2015, Louis và CS đã sử dụng kỹ thuật Realtime PCR có độ nhạy cao để phát hiện và định lượng nồng độ HBV RNA trong huyết tương của những bệnh nhân viêm gan B mạn tính [11]. Kết quả là đã phát hiện được HBV RNA trong huyết

tương của tất cả bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính và HBeAg âm tính. Thêm vào đó, đã có nhiều báo cáo cho thấy HBV RNA có thể được sử dụng như một dấu ấn phân tử mới trong đánh giá điều trị VGVRBMT với NA và IFN [11-16], dự đoán nguy cơ xảy ra đột biến YMDD ở các bệnh nhân điều trị với lamivudine [17], và là một dấu ấn hữu ích cho thấy khả năng ngừng điều trị NA [18, 19]. HBV RNA đã được chứng minh là được bao bọc bởi vỏ capsid do chúng có thể bị ức chế bởi các kháng thể đặc hiệu với protein lõi của HBV (HBcAg) và nồng độ của HBV RNA có thể tăng lên sau khi loại bỏ lớp vỏ virus [11]. Hơn nữa, sử dụng phương pháp lai Northern blot và khuếch đại nhanh đầu 5' của cDNA, Lu và CS đã cho thấy HBV RNA tồn tại trong huyết tương bệnh nhân chính là pgRNA và tồn tại ở dạng giống virion [18].

Một số ý nghĩa của dấu ấn HBV pgRNA trong thực hành lâm sàng

Mối liên quan giữa tải lượng HBV pgRNA huyết tương và đáp ứng điều trị của bệnh VGVRBMT

Đáp ứng điều trị với thuốc kháng virus nói chung bao gồm đáp ứng về virus học; sinh hóa; huyết thanh học; mô học và lâm sàng. Trong đó, đáp ứng về virus dựa trên xét nghiệm đo tải lượng HBV DNA trong máu ngoại vi của người bệnh có ý nghĩa rất quan trọng, là tiêu chí để xem xét ngừng điều trị NA [20-23]. Tuy nhiên, hiện tượng tái phát bệnh vẫn xảy ra với tần suất thường xuyên, thậm chí sau khoảng thời gian điều trị kéo dài. Nguy hiểm hơn là các biến chứng vẫn có thể tiến triển ở những bệnh nhân có HBV DNA huyết thanh được duy trì ở mức không phát hiện bằng các xét nghiệm khuếch đại gen tiêu chuẩn. Vấn đề này có thể do tải lượng HBV DNA trong máu ngoại vi phản ánh một cách thiếu hụt các hoạt động của cccDNA trong nhân tế bào gan. Vì thế, vấn đề tái hoạt động trở lại của virus xảy ra là không hề khó hiểu khi chỉ căn cứ vào HBV DNA để xem xét ngừng thuốc NA (về khía cạnh đáp ứng virus).

Kết quả nghiên cứu mới nhất cho thấy, virion chứa HBV pgRNA vẫn tiếp tục được đóng gói và chế tiết vào máu ngoại vi ngay cả khi sự tổng hợp HBV DNA bị ức chế do điều trị bằng NA. Điều này đã làm thay đổi hoàn toàn quan niệm trước đây cho rằng, sự đóng gói và chế tiết virion vào máu ngoại vi cần đến sự có mặt của HBV DNA để xác nhận sự trưởng thành của capsid. Nghiên cứu gần đây của Louis và CS đã cho thấy, nồng độ HBV RNA xuất hiện trong máu ngoại vi ở bệnh nhân VGV RBMT điều trị bằng NA cao hơn so với bệnh nhân điều trị bằng Peg-IFN và Adefovir, và quy mô của sự giảm HBV RNA thì liên quan đến sự đáp ứng với phương pháp điều trị [11]. Ngoài ra, Trong phác đồ điều trị bằng NA, nồng độ HBV DNA cho thấy giảm mạnh hơn so với HBV RNA, kết quả là giá trị nồng độ HBV RNA trung bình luôn cao hơn đáng kể so với nồng độ HBV DNA trong suốt quá trình điều trị. Trong phác đồ điều trị bằng Peg-IFN và adefovir, nồng độ HBV pgRNA ở những bệnh nhân HBeAg dương tính có đáp ứng phối hợp sau khi điều trị giảm mạnh hơn so với những bệnh nhân không có đáp ứng. Tuy nhiên, những sự khác biệt đáng kể của HBV pgRNA chỉ từ 30 tuần đầu điều trị. Ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính, nồng độ HBV pgRNA huyết tương thấp có liên quan với một đáp ứng tổ hợp đã xảy ra trước khi bắt đầu điều trị. Một điều thú vị là ở những bệnh nhân có HBeAg dương tính mà không có sự giảm của HBeAg khi được điều trị bằng Pre-IFN thì tải lượng HBV pgRNA giảm mạnh hơn so với những bệnh nhân được điều trị bằng NA. Điều này hoàn toàn phù hợp với những báo cáo trước đây cho rằng, IFN có tác dụng mạnh trong việc kháng virus, chẳng hạn như sửa đổi cccDNA ngoại sinh và ngăn cản sự hình thành của capsid chứa pgRNA [24].

Việc loại bỏ hoàn toàn virus HBV hiếm khi tìm thấy trong những nghiên cứu của bệnh nhân viêm gan B mạn tính với những phương pháp điều trị có

sẵn hiện nay, và sự tái phát của bệnh thường xảy ra sau khi điều trị [25, 26]. Vì vậy, những dấu ấn của virus có khả năng phản ánh mức độ hoạt động của cccDNA trong gan là rất cần thiết, để có thể theo dõi bệnh nhân hoặc tiên lượng đáp ứng điều trị chuẩn xác hơn. Nghiên cứu của Louis và CS đã cho thấy rằng dấu ấn phân tử HBV PGRNA huyết tương có thể là một dấu ấn huyết tương đầy triển vọng, có khả năng bổ khuyết cho các dấu ấn virus đang được sử dụng phổ biến hiện nay.

Mối liên quan giữa nồng độ HBV pgRNA huyết tương với chuyển đảo HBeAg huyết thanh

Đáp ứng về huyết thanh đối với HBeAg áp dụng với mọi bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính, được định nghĩa là sự mất HBeAg và chuyển đảo huyết thanh sang anti-HBe [26]. Chuyển đảo huyết thanh HBeAg là một dấu mốc quan trọng trong quá trình điều trị bệnh nhân viêm gan B mạn tính.

HBV pgRNA được đánh giá là một yếu tố dự báo sớm sự chuyển đảo HBeAg trong thời gian điều trị bằng các thuốc NAs và IFN [16]. Một nghiên cứu của tác giả Bömmel và CS trên 158 bệnh nhân đơn nhiễm HBV mạn tính điều trị bằng NAs ở viện Đại học Charité, Berlin từ năm 2002 đến năm 2008 đã cho thấy nồng độ HBV pgRNA huyết tương có mối liên quan với sự chuyển đảo HBeAg huyết thanh ở những bệnh nhân viêm gan B mạn tính được đơn trị liệu bằng NAs hoặc phối hợp với IFN.

Không có sự khác biệt đáng kể về nồng độ HBV pgRNA ban đầu ở những bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính, trái lại sự biến đổi của HBV pgRNA trong quá trình điều trị có liên quan chặt chẽ với sự chuyển đảo HBeAg huyết thanh sau đó. Nhóm bệnh nhân có sự chuyển đảo huyết thanh sau đó cho thấy sự suy giảm mạnh đánh kể về nồng độ HBV PGRNA trong 6 tháng điều trị đầu tiên so với nhóm bệnh nhân không có sự chuyển đảo huyết thanh. Nhóm bệnh nhân viêm gan B mạn tính có

HBeAg âm tính cũng quan sát thấy có sự suy giảm về nồng độ HBV FRNA tương tự nhóm viêm gan B mạn tính chuyển đảo HBeAg huyết thanh [16]. Trong khi đó, nồng độ ban đầu và sự biến động nồng độ tại tháng thứ 3 và thứ 6 của HBV DNA và HBsAg không có sự khác đáng kể trên hai nhóm có và không có chuyển đảo HBeAg huyết thanh. Như vậy, so với nồng độ HBV PGRNA, dự báo chuyển đảo HBeAg huyết thanh bằng nồng độ HBV DNA hoặc HBsAg ít hiệu quả hơn tại thời điểm ban đầu và tại tháng điều trị thứ 3 hoặc thứ 6.

Mối liên quan giữa nồng độ HBV pgRNA với sự tái phục hồi của virus trong theo dõi sau điều trị thuốc NA

Trong khi các NAs như Entecavir và Tenofovir có thể ức chế đáng kể sự tái bản của HBV và làm giảm HBV DNA huyết tương tới nồng độ không thể phát hiện được, thì việc điều trị khỏi viêm gan B mạn tính vẫn gặp rất nhiều khó khăn do sự tồn tại dai dẳng của cccDNA trong nhân của các tế bào gan bị nhiễm HBV [27]. Do vậy, khi ngừng điều trị người ta lại quan sát thấy sự phục hồi của nồng độ HBV DNA ở những bệnh nhân điều trị NAs. Vì vậy, bệnh nhân viêm gan B mạn tính cần phải trải qua thời gian điều trị lâu dài. Hạn chế của điều trị dài hạn bằng NAs là rào cản di truyền kháng thuốc, như là lamivudine, có thể dẫn tới các đột biến kháng thuốc của virus và nguy cơ bùng phát viêm gan nghiêm trọng tiếp theo [3]. Câu hỏi đặt ra là, làm thế nào và khi nào thì điều chỉnh phác đồ trong quá trình điều trị viêm gan B mạn tính. Liên quan đến vấn đề này, HBV PGRNA huyết thanh được báo cáo như một nhân tố dự báo tiềm năng của đột biến kháng tyrosine-methionineaspartate-aspartate (YMDD) [17], hiệu quả và tiên lượng điều trị viêm gan B mạn tính [19]. Nồng độ HBV PGRNA huyết tương có thể dùng như một dấu ấn tiềm năng để dừng trị liệu với NAs một cách an toàn [18].

Tác giả Tsuge và CS trong một nghiên cứu thuần

tập trên 36 bệnh nhân kết thúc điều trị NAs năm 2013 đã cho thấy rằng nồng độ HBV DNA và RNA ở tháng thứ 3 của quá trình điều trị có liên quan đáng kể với sự phục hồi của HBV DNA và ALT sau kết thúc điều trị 24 tuần ($P = 0.043$, odds ratio (OR) 9.474, 95 % confidence interval (CI) 1.069–83.957). Tuy nhiên, nồng độ HBV DNA, HBsAg, HBeAg trong suốt quá trình điều trị và tại thời điểm kết thúc điều trị không phải là một yếu tố dự báo có ý nghĩa [19].

Jie Wang và CS trong một nghiên cứu công bố năm 2016 ở 33 bệnh nhân Viêm gan B mạn tính được trị liệu bằng NA trong hơn 3 năm tại Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University và sau đó đã ngừng điều trị nhận thấy HBV pgRNA đều phát hiện được ở 33/33 bệnh nhân trong quá trình điều trị. Tại thời điểm ngừng điều trị, tất cả 33 bệnh nhân đều không phát hiện được HBV DNA trong huyết tương, 21/33 bệnh nhân này có HBV pgRNA dương tính và sự phục hồi của virus đã xảy ra ở 21/21 bệnh nhân này sau 24 tuần theo dõi. Trái lại trong số 12 bệnh nhân viêm gan B mạn tính mà HBV pgRNA không phát hiện được, chỉ có 3 bệnh nhân xảy ra sự phục hồi của virus sau 24 tuần theo dõi [18]. Những kết quả trên cho thấy HBV pgRNA có thể là một dấu ấn tiềm năng trong việc quyết định ngừng điều trị thuốc NAs một cách an toàn hay dự báo đáp ứng virus bền vững.

Một số ứng dụng tiềm năng của HBV RNA trong điều trị và tiên lượng ở các thể lâm sàng nhiễm HBV mạn tính

Sự biến động về nồng độ HBV pgRNA có liên quan chặt chẽ với đáp ứng điều trị bệnh VGVRBMT, phối hợp với yếu tố nồng độ HBV DNA có ý nghĩa cao trong dự báo đáp ứng virus sớm và đáp ứng duy trì trong thời gian điều trị bằng NA. Thông qua đó giúp quá trình đánh giá đáp ứng điều trị hiệu quả hơn, hạn chế nguy cơ tiến triển thành các biến chứng xơ gan và HCC.

Sự biến động nồng độ HBV pgRNA là một yếu tố dự báo mạnh mẽ sự chuyển đảo HBeAg huyết thanh sau đó - một dấu hiệu rất có ý nghĩa trong điều trị và tiên lượng bệnh VGVRBMT. Chuyển đảo HBeAg huyết thanh là điều kiện đầu tiên cho chuyển đảo HBsAg huyết thanh cũng như sự đáp ứng bền vững sau khi kết thúc điều trị.

Sự phát hiện HBV pgRNA trong máu BN tại thời điểm kết thúc điều trị (theo hướng dẫn hiện hành) có liên quan chặt chẽ với sự tái hoạt động của virus sau đó. Điều này gợi ý một vai trò vô cùng quan trọng của dấu ấn HBVpgRNA trong việc giúp các nhà lâm sàng đưa ra quyết định về thời điểm dừng thuốc một cách an toàn và hạn chế kháng thuốc.

ABSTRACT

Overview: role of hbv pgRNA on the management of chronic hepatitis B

Many studies have shown that Vietnam is one of the countries has the highest rate of HBV infection among the world. The prevalence of HBsAg-positive in adults is between 15 and 21%, even in up to 26%, and it is estimated that we have more than 10 million people infected with chronic HBV (CHB). Moreover, the current clinical treatment for HBV remains ineffective due to the persistent presence of cccDNA (convalent closed circular DNA) in infected liver cells. Because cccDNA quantification is difficult in routine testing, it is necessary to study a new circulating biomarker that can reflect the concentration of intrahepatic cccDNA. Recent studies have shown that HBV RNA is a new potential marker in monitoring treatment efficiency as well as determining the safe discontinuation of antiviral drugs for CHB patients. In this review, we will summarize the overall role of HBV pregenomic RNA (pgRNA) or HBV RNA in the viral life cycle as well as the origin and the clinical significance of this new marker for the management of CHB in Vietnam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Perz, J.F., et al.**, *The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide.* J Hepatol, 2006. **45**(4): p. 529-38.
2. **Wang, J., et al.**, *Dual gRNAs guided CRISPR/Cas9 system inhibits hepatitis B virus replication.* World J Gastroenterol, 2015. **21**(32): p. 9554-65.
3. **Zoulim, F.**, *Hepatitis B virus resistance to antiviral drugs: where are we going?* Liver Int, 2011. **31 Suppl 1**: p. 111-6.
4. **Block, T.M., H. Guo, and J.T. Guo**, *Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians.* Clin Liver Dis, 2007. **11**(4): p. 685-706, vii.
5. **Kock, J., et al.**, *Hepatitis B virus nucleic acids associated with human peripheral blood mononuclear cells do not originate from replicating virus.* Hepatology, 1996. **23**(3): p. 405-13.
6. **Nassal, M.**, *Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way.* Virus Res, 2008. **134**(1-2): p. 235-49.
7. **Yoffe, B., et al.**, *Hepatitis B virus DNA in mononuclear cells and analysis of cell subsets for the presence of replicative intermediates of viral DNA.* J Infect Dis, 1986. **153**(3): p. 471-7.

8. **Gu, J.R., et al.**, *State of hepatitis B virus DNA in leucocytes of hepatitis B patients.* J Med Virol, 1985. **17**(1): p. 73-81.
9. **Hadchouel, M., et al.**, *Detection of mononuclear cells expressing hepatitis B virus in peripheral blood from HBsAg positive and negative patients by in situ hybridisation.* J Med Virol, 1988. **24**(1): p. 27-32.
10. **Mei, S.D., et al.**, *Detection of HBV RNA in peripheral blood mononuclear cells in patients with and without HBsAg by reverse transcription polymerase chain reaction.* Hepatol Res, 2000. **18**(1): p. 19-28.
11. **Jansen, L., et al.**, *Hepatitis B Virus Pregenomic RNA Is Present in Virions in Plasma and Is Associated With a Response to Pegylated Interferon Alfa-2a and Nucleos(t)ide Analogues.* J Infect Dis, 2016. **213**(2): p. 224-32.
12. **Rokuhara, A., et al.**, *Hepatitis B virus RNA is measurable in serum and can be a new marker for monitoring lamivudine therapy.* J Gastroenterol, 2006. **41**(8): p. 785-90.
13. **Hacker, H.J., et al.**, *Patterns of circulating hepatitis B virus serum nucleic acids during lamivudine therapy.* Ann N Y Acad Sci, 2004. **1022**: p. 271-81.
14. **Huang, Y.W., et al.**, *Differential effects of interferon and lamivudine on serum HBV RNA inhibition in patients with chronic hepatitis B.* Antivir Ther, 2010. **15**(2): p. 177-84.
15. **Huang, Y.W., et al.**, *On-treatment low serum HBV RNA level predicts initial virological response in chronic hepatitis B patients receiving nucleoside analogue therapy.* Antivir Ther, 2015. **20**(4): p. 369-75.
16. **van Bommel, F., et al.**, *Serum hepatitis B virus RNA levels as an early predictor of hepatitis B envelope antigen seroconversion during treatment with polymerase inhibitors.* Hepatology, 2015. **61**(1): p. 66-76.
17. **Hatakeyama, T., et al.**, *Serum HBV RNA is a predictor of early emergence of the YMDD mutant in patients treated with lamivudine.* Hepatology, 2007. **45**(5): p. 1179-86.
18. **Wang, J., et al.**, *Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound.* J Hepatol, 2016. **65**(4): p. 700-10.
19. **Tsuge, M., et al.**, *Serum HBV RNA and HBeAg are useful markers for the safe discontinuation of nucleotide analogue treatments in chronic hepatitis B patients.* J Gastroenterol, 2013. **48**(10): p. 1188-204.
20. **Sarin, S.K., et al.**, *Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update.* Hepatol Int, 2016. **10**(1): p. 1-98.
21. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e.e. and L. European Association for the Study of the, *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection.* J Hepatol, 2017. **67**(2): p. 370-398.
22. **Terrault, N.A., et al.**, *AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B.* Hepatology, 2016. **63**(1): p. 261-83.
23. **Chinese Society of Hepatology, C.M.A., et al.**, *[The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update].* Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2015. **23**(12): p. 888-905.
24. **Wieland, S.F., et al.**, *Interferon prevents formation of replication-competent hepatitis B virus RNA-containing nucleocapsids.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(28): p. 9913-7.
25. **Lok, A.S. and B.J. McMahon**, *Chronic hepatitis B: update 2009.* Hepatology, 2009. **50**(3): p. 661-2.
26. European Association For The Study Of The, L., *EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection.* J Hepatol, 2012. **57**(1): p. 167-85.
27. **McMahon, B.J.**, *The natural history of chronic hepatitis B virus infection.* Hepatology, 2009. **49**(5 Suppl): p. S45-55.