

# C-hepatiitti-infektion lääkehoito: kohti viruksen hävittämistä elimistöstä

C-hepatiittivirus lisääntyy tehokkaasti elimistössä ja aiheuttaa kroonisen infektion. Nykyinen hoito pegyloidulla interferonilla ja ribaviiriinilla tehoaa vain osaan potilaista. Viruksen genomi koodittaa vain kymmentä proteiinia, joista useat ovat kuitenkin osoittautumassa sopiviksi pienimolekyylisten estäjien kohteiksi. Kaksi proteaasimestäjä on hyväksytty hoitokäyttöön, ja lukuisia muita molekyylijä on loppuvaiheen kliinisissä kokeissa. Alustavat tulokset ennakoivat uusien lääkeaineiden hyvää tehoa joko yhdistettynä vanhaan hoitoon tai uusien estäjien yhdistelmillä. Pienikokoisestakin viruksesta löytyy siis lukuisia kohteita lääkeaineille, joiden avulla virus voitaneen hävittää useimmilta potilailta.

**Maailmassa** arvioidaan olevan 180 miljoonaa C-hepatiittiviruksen (HCV) kantajaa ja Suomessa 20 000–30 000. HCV-infektioista kroonistuu jopa 90 %. Infektio aiheuttaa maksakirroosia ja altistaa maksasyövälle. HCV tarttuu lähes yksinomaan veren välityksellä; länsimaissa useimmiten suonensisäisten huumaiden käytössä, joten ehkäisevät toimet ovat myös olennaisia. Diagnoosi perustuu HCV-vasta-aineiden ja HCV-RNA:n määrittämiseen (Färkkilä 2010). C-hepatiittihoidon tavoitteena on eliminoida virus elimistöstä. Tämä ei ole aivan helppoa, sillä kroonisen infektion aikana potilaan elimistö tuottaa noin  $10^{12}$  uutta viruspartikkelia joka päivä (Neumann ym. 1998). RNA viruksille tyypillisesti HCV:n replikaatiokoneisto ei ole kovin tarkka, minkä vuoksi virus esiintyy potilaissa lukuisina erilaisina geneettisinä muunnoksina.

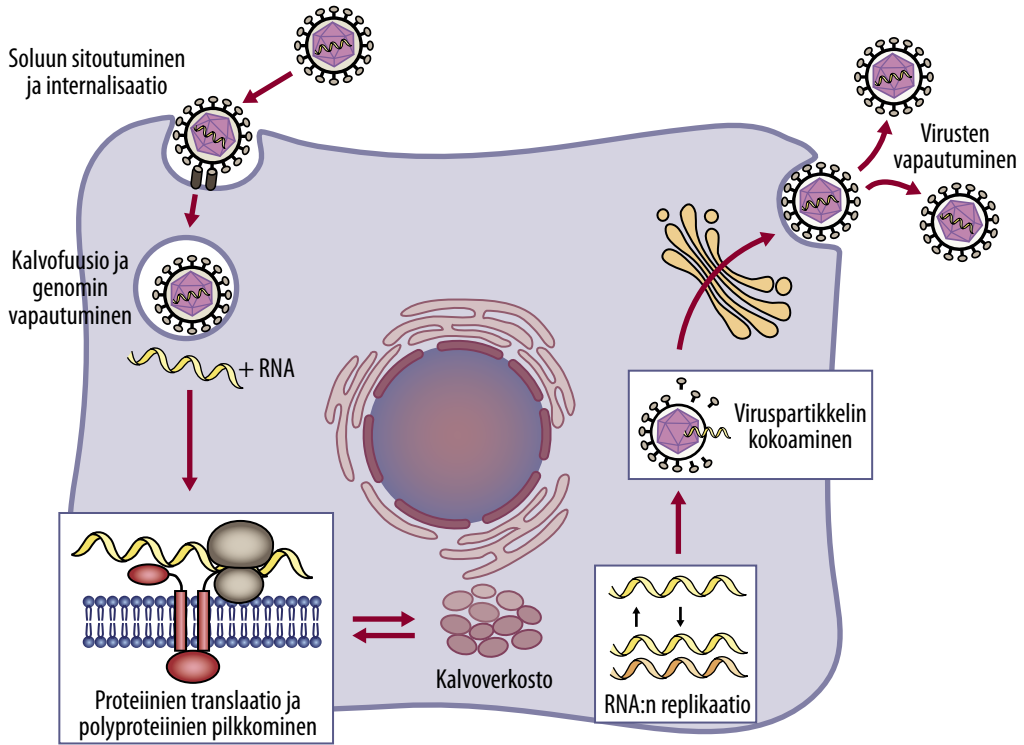
## Nykyinen hoitotilanne

Tällä hetkellä C-hepatiittipotilaita hoidetaan pegyloidun interferoni- $\alpha$ :n ja ribaviiriin yhdistelmällä (PR-hoito) 12–72 viikon ajan viruksen genotyypistä ja hoitovasteesta riippuen (Färkkilä 2010). Käytössä olevaan PR-hoitoon liittyy voimakkaita haittavaikutuksia, muun muassa flunssankaltaisia oireita, masennusta ja anemiaa. Viruksen genotyypistä riippuen 20–50 % potilaista jää vaille pysyvää hoitovastetta. Lisäksi hoidon pitkä kesto ja kalleus puoltavat tehokkaampien ja paremmin siedettyjen lääkkeiden kehitystyötä. Viime vuonna EU:ssa ja Yhdysvalloissa hyväksytyjen uusien spesifisten proteaasimestäjien uskotaan parantavan erityisesti hankalan genotyyppi 1:n potilaiden hoitotuloksia. HCV voidaan luokitella ainakin kuuteen genotyyppiin, joista Suomessa esiintyvät 3a (tartunnoista 46 %), 1a ja 1b (37 %) ja 2 (17 %) (Färkkilä 2010).

## Viruksen rakenne ja lisääntyminen

HCV on yksijuosteinen (+)-säikeinen RNA-virus, jonka elinkierto alkaa viruksen tarttumisella solun pinnan reseptoreihin (KUVA 1) (Moradpour ym. 2007). Viruksen RNA vapautuu endosytoosin jälkeen solun sytoplasmaan, jossa se toimii lähetti-RNA-molekyylinä viruksen proteiinien tuotannossa ja mallina virusgenomin replikaatiossa. Viruksen proteiinit tuotetaan endoplasmiselle kalvostolle polyproteiinina, jonka viruksen ja solun proteaasit pilkkovat neljäksi rakenneproteiiniksi (E1, E2, p7 ja kapsidi) ja kuudeksi replikaatioproteiiniksi (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NSSA ja NSSB) (KUVA 2A). Virusgenomin replikaatio tapahtuu kalvoverkostossa (Gosert ym. 2003)

1911



**KUVA 1.** HCV:n elinkierto maksasolussa. Kaikki kierron vaiheet ovat potentiaalisia lääkeaineiden vaikutuskohteita. Genomin replikaatio tapahtuu sytoplasmassa erityisessä viruksen indusoimassa kalvoverkostossa (kuvan alaosa), joka on syntynyt endoplasmisesta kalvostosta. Replikaatio on tiiviissä yhteydessä viruksen proteiini-synteesin ja myös uusien viruspartikkelien kokoamisen kanssa.

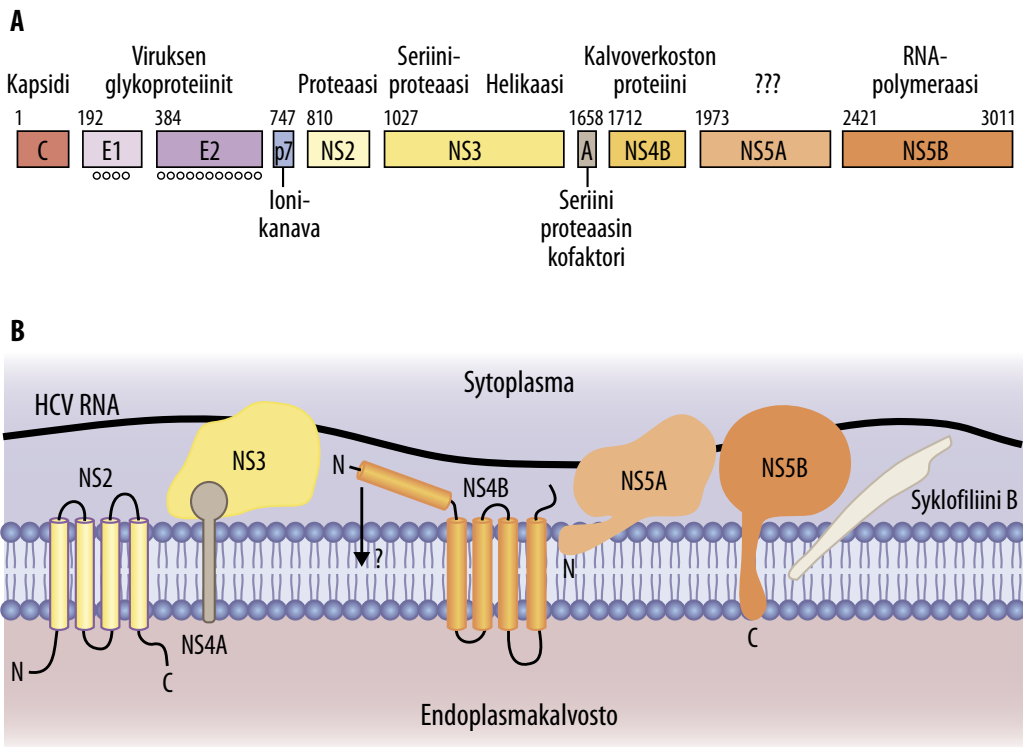
(**KUVA 2B**). Rakenneproteiineista ja RNA:sta muodostuvat uudet virukset kuljetetaan vesikkeleissä solun pinnalle, josta ne vapautuvat solun ulkoiseen tilaan.

HCV:n kohdalla ongelmana oli pitkään se, että virusta ei voitu kasvattaa soluviljelmissä. Näin ollen potentiaalisten estäjien laajamittaiseen seulontaan tai estäjien tehon alustavaan varmennukseen ei ollut kunnollisia työkaluja. Ongelma ratkaistiin aluksi siten, että soluihin viettiin keinotekoisesti viruksen RNA:n osia, jotka ovat lisääntymiskykyisiä solun sisässä, mutta viruksen rakenneproteiineja ei ilmennetä lainkaan (Lohmann ym. 1999). Työssä auttoi viruksen muuntelukyky: voitiin valikoida muunnoksia, jotka johtivat RNA:n tehokkaampaan monistumiseen. Myöhemmin kokonaiset viruksetkin saatiin lisääntymään soluissa, jolloin kaikki elinkierron vaiheet olivat tutkittavissa myös lääkekehityksen kannalta (Lindenbach ym. 2005, Wakita ym. 2005).

Nykyään prekliinisissä tai kliinisissä tutkimuksissa on yli 50 lääkeainetta HCV-infektioiden hoitamiseksi (Halfon ja Locarnini 2011). Pääasiassa ollaan viruksen genomien replikaatiota estävien lääkkeiden tutkimuksessa, jossa suurin mielenkiinto on kohdistunut NS3/4A- ja NSSB-proteiineihin. Näiden proteiinien rakenteiden selvittäminen ja niiden entsymaattisten aktiivisuuksien mittaamiseen perustuvat menetelmät ovat auttaneet uusien inhibiittoreiden seulonnassa.

### Viruslääkkeiden kehitys

**Proteasiinestäjät.** NS3-proteiinilla on monia tärkeitä tehtäviä viruksen elinkierron aikana. Se muodostaa kompleksin NS4A:n kanssa, jolloin syntyy aktiivinen seriiniproteaasi NS3/4A. Se pilkkoo HCV-polyproteiinia yksittäisiksi proteiineiksi, mikä on oleellinen tapahtuma replikaatiokompleksin syntymiselle.



**KUVA 2.** HCV:n proteiinit. **A)** HCV:n koodittamat proteiinit sekä niiden tärkeimmät tehtävät. C = kapsidi, E = vaippaproteiini ja NS = nonstruktuurainen eli replikaatioproteiini. **B)** HCV:n genomin replikaatioon osallistuvat viruksen ja solun proteiinit toimivat kalverekostossa.

Uudet lääkkeet estävät proteaasin toiminnan ja siten replikaatiokompleksin muodostumisen. Proteaasinestäjillä voi olla kahdenlainen vaikutus, koska NS3/4A toimii infektoituneessa solussa myös interferonin antagonistina. NS3/4A pilkkoo erään soluissa olevan adaptoriproteiinin, jonka seurauksena  $\alpha/\beta$ -interferonien synteesiin johtava signaalintireitti häiriintyy ja luontaisen immunitetin aktivoituminen estyy. Tehokkaalla proteaasinestäjällä voisi teoriassa olla additiivinen tai peräti synergistinen vaikutus virusta vastaan; se estäisi viruksen replikaatiota ja samalla ylläpitäisi luontaisen immunitetin aktivaatiota hepatosyyteissä (Halfon ja Locarnini 2011).

Viime vuonna EU:ssa ja Yhdysvalloissa hyväksyttiin ensimmäiset spesifiset lääkkeet C-hepatiitin hoitoon. Kolmoisterapialla, jossa proteaasinestäjät telapreviiri tai bosepreviiri yhdistettiin perinteiseen PR-hoitoon genotyyppin 1 potilailla, saavutettiin suurempi pysyvä

hoitovaste lyhyemmässä ajassa kuin pelkästään PR-hoidolla. Aiemmin PR-hoitoa saaneet potilaat (esimerkiksi relapsipotilaat) hyötyivät myös uusien proteaasinestäjien käytöstä. Parantuneista hoitotuloksista huolimatta telapreviiri ja bosepreviiri aiheuttivat kuitenkin enemmän haittavaikutuksia ja hoidon keskeytymisiä kuin pelkkä PR-hoito. Uusia proteaasinestäjiä suositellaan vain genotyyppin 1 potilaiden hoitoon, sillä muiden genotyyppien potilaille niistä ei ole selkeää hyötyä (Ghany ym. 2011).

Tällä hetkellä ainakin kymmenen toisen sukupolven NS3/4A-proteaasinestäjää on kliinissä tutkimuksissa, ja kaksi edennyt vaiheen III kokeisiin (TMC435 ja BI201335) (Asseleh ja Marcellin 2012). Uusien lääkkeiden tehokkuuden lisäksi lääkkeille resistenttien virusmuunnosten ilmaantumista tutkitaan paljon. Geneettinen kynnys saada aikaan resistenttejä muunnoksia riippuu viruksen muta-

## YDINASIAIAT

- ▶▶ HCV-infektion nykyinen hoito epäspesifisillä viruslääkkeillä, ribaviriinillä ja pegyloidulla interferonilla, tehoaa vain osaan potilaista.
- ▶▶ Uusia virusspesifisiä proteaasineestäjiä on hyväksytty kaksi, ja muidenkin kohteiden estäjiä on loppuvaiheen kliinisissä tutkimuksissa.
- ▶▶ Kahdenkymmen vuoden intensiivisen tutkimuspanostuksen tuloksena lähes kaikki viruksen koodittamasta kymmenestä proteiinista sekä muuttamat isäntäsolun tekijät ovat alkuvaiheen kokeellisten lääkeaineiden kohteita.
- ▶▶ Toisin kuin HIV-infektio, krooninen HCV-infektio voitaneen tulevaisuudessa parantaa useimmilta.

tiokyvyn lisäksi molekyylytason interaktioiden yksityiskohdista. Yhden aminohapon vaihto proteaasissa voi jo saada aikaan resistenssin inhibiittoria kohtaan. Koska HCV muuntautuu tehokkaasti, resistenttejä muunnoksia syntyy helposti, ja ne runsastuvat viruspopulaatiossa antiviraalihoidon aikana, mikäli hoito ei estä riittävän tehokkaasti replikaatiota (Halfon ja Locarnini 2011).

Viruksen toinen proteaasi, kysteiniiproteaasi NS2/3, toimii autoproteaasina pilkkoen NS2:n ja NS3:n erilleen toisistaan. NS2 on keskeinen proteiini HCV:n elinkierrossa ja kiehtova kohde virusterapialle, mutta toistaiseksi sitä on tutkittu vähän. NS2 toimii todennäköisesti dimeerinä, ja se osallistuu muun muassa viruksen kokoonpanoon ja viruksen vapautumiseen solusta (Yi ym. 2009).

**NSSB RNA -polymeraasi-inhibiittorit.** NSSB RNA -polymeraasille on kehitetty kahdentyyppisiä inhibiittoreita, jotka ovat nukleosidi- ja ei-nukleosidirakenteisia. Polymeraasi tunnistaa nukleosidirakenteiset inhibiittorit ja liittää ne osaksi monistuvaa viruksen RNA:ta, jossa ne estävät RNA-ketjun jatkamisen. Einnukleosidirakenteiset inhibiittorit ovat rakenteellisesti keskenään erilaisia ja sitoutuvat eri kohtiin NSSB-polymeraasissa (Powdrill

2010). Alustavat tulokset osoittavat, että monet niistä ovat lupaavia lääkeaineita, sillä ne saavat aikaan PR-hoitoon yhdistettynä pysyvän vasteen jopa yli 90 %:lla genotyyppi 1–3-potilaissa. Ainakin 12 polymeraasi-inhibiittoria on tällä hetkellä vaiheen II tutkimuksissa, ja yksi nukleosidianalogi (GS-7977) on edennyt vaiheen III kokeisiin. Tuloksia pidempiaikaisesta seurannasta tarvitaan, koska useiden yhdisteiden tehosta on saatavissa tietoa vasta lyhyen ajan hoidon päättymisen jälkeen. Nukleosidianalogit ovat tehokkaita eri HCV-genotyyppijä vastaan, ja resistenssiä syntyy harvemmin kuin proteaasineestäjillä.

**NSSA-säätelyproteiinin inhibiittori dactalasiiri.** NSSA-proteiinilla on tärkeitä tehtäviä viruksen replikaation ja kokoonpanon aikana, mutta sen toimintamekanismeja ei ymmärretä. Koska NSSA:lle ei tunneta entsymaattista aktiivisuutta, se on ollut vähemmän kiinnostava kohde virustutkimuksessa. Pari vuotta sitten löydettiin dactalasiiri, joka osoittautui erääksi tehokkaimmista HCV-inhibiittoreista soluviljelmäkokeissa ja toimii hämmästyttävän pienissä pitoisuuksissa (Gao ym. 2010). Sen inhibitiomekanismia ei tunneta, mutta se voi vaikuttaa NSSA-dimeerin rakenteeseen ja fosforylaatioon, joka säätelee NSSA-proteiinin toimintaa. Daclatasviiri on nyt vaiheen III kokeissa, ja myös muita NSSA-estäjiä tutkitaan kiivaasti. Mielenkiintoista kyllä, nämä seulonnan kautta sattumalta löydetty NSSA:han sitoutuvat molekyylit ovat avanneet uuden reitin myös tämän proteiinin toiminnan ymmärtämiselle.

## Muut kohteet C-hepatiitin hoidolle

**NS4B** indusoi muutoksia solun sisäisillä kalvoilla ja muodostaa erityisiä kalvoverkostoja, jotka toimivat replikaatiopaikkoina (KUVA 1). NS4B vastaa myös replikaatiokompleksin rakentumisesta kokoamalla replikaatioon osallistuvat virusproteiinit yhteen. Biokemiallisessa seulonnatutkimuksessa on löydetty useita NS4B-proteiiniin vaikuttavia yhdisteitä (Cho ym. 2010). H1-histamiinireseptorin vastavai-kuttaja klemitsolin todettiin estävän NS4B:n sitoutumista viruksen genomiin ja hidastavan

viruksen replikaatiota soluviljelmässä (Einav ym. 2010). Klemitsoli on nyt vaiheen I kokeissa HCV:tä vastaan.

**Kapsidi.** Kapsidiproteiinin tehtävänä on suojata viruksen RNA:ta ja pakata se nukleokapsidiksi. Optimaalinen kapsidi-inhibiittori voisi toimia monia genotyyppejä vastaan, sillä aminohappotasolla siinä on vähiten eroa HCV-genotyyppien välillä. Pienimolekyylisten yhdisteiden seulontatutkimuksessa löydetty yhdiste sitoutui HCV:n kapsidiproteiiniin ja esti viruksen kasvua soluviljelmässä (Kota ym. 2012). Yhdisteen toimintamekanismeja ei tunneta, mutta se voi esimerkiksi estää RNA:n vapautumista kapsidin sisältä jo infektion alkuvaiheessa tai nukleokapsidin kokoonpanoa pakkausvaiheessa.

**p7-ionikanava.** p7 muodostaa oligomeroituessaan ionikanavan endoplasmiselle kalvostolle, minkä seurauksena membraanin läpäisevyys ioneille ja muille pienille molekyyileille muuttuu. p7:llä on tärkeä tehtävä viruksen kokoonpanossa ja solusta vapautumisessa, mutta sen toimintamekanismeja tunnetaan erittäin huonosti (Khaliq ym. 2011). p7-ionikanavan toimintaa estävää lääkeainetta BIT225 on testattu HCV-genotyyppin 1 potilailla, ja alustavissa tuloksissa sen yhdistäminen PR-hoitoon paransi hoitotulosta.

**Syklofiiliini A.** HCV:n replikaatioon osallistuvat solun proteiinit saattavat olla myös lupaavia kohteita viruslääkeaineiden kehittämiseksi. Niiden toimintamekanismi on hyvin erilainen kuin viruksen replikaatioproteiineihin kohdistuvilla lääkeaineilla, joten ristiresistenssin syntymisen vaaraa ei ole. Lisäksi solun proteiineihin kohdistuvilla lääkeaineilla on usein ajateltu olevan korkea geneettinen kynnys virusresistenssin kehittymiselle, josta tämä ei aina pidä paikkaansa. Pisimmälle on edetty syklofiiliini A -inhibiittorin DEB025 (alisoriviiri) kliinisissä tutkimuksissa (vaihe III) (Tang 2010). Tämä tutkimus on kuitenkin keskeytetty, koska yksi potilas kuoli haimatulehdukseen. Syklofiiliini A on peptidyyli-propyyli-isomeraasi, jota tarvitaan NSSA-säätelyproteiinin toiminnassa ja ehkä koko HCV-replikaatiokompleksin muodostumisessa. Alisoriviiri sitoutuu syklofiiliini

A:han ja estää entsyymaattisen aktiivisuuden sekä NSSA:n toiminnan.

## Viruksen elinkierron alku- ja loppuvaiheiden estäjät

C-hepatiittiviruksen sisäänmeno soluihin on monimutkainen tapahtuma, johon liittyy lukuisten solun reseptoreiden, kinaasien ja solun organellien (solukalvo, endosomit) yhteistoimintaa. Nykyisen käsityksen mukaan virus, joka on verenkierrossa assosioitunut lipoproteiinien kanssa, tarttuu solun pinnan glykosaminoglykaaneihin ja LDL-reseptoreihin, jonka jälkeen tietyt solupinnan reseptorit toimivat viruksen sisäänotossa (Wong-Staal ym. 2010). Viruksen kalvolla on kaksi glykoproteiinia E1 ja E2. E1-proteiinin toimintamekanismeja ei tunneta kovin hyvin, mutta E2 proteiini on vuorovaikutuksessa ainakin scavenger-reseptoriluokan b-tyyppi 1:n (SR-BI) ja CD81-reseptoreiden kanssa. Kaksi virusta neutraloivaa anti-E1/E2 vasta-ainetta on edennyt vaiheen II kokeisiin.

Viruksen sisäänmenoa estävistä pienimolekyyllisistä yhdisteistä on vähemmän tietoa, mutta ainakin SR-BI- ja CD81-reseptorien inhibiittorit ovat olleet tehokkaita HCV:tä vastaan soluviljelmissä (Zeisel ym. 2011). Viruksen tarttumista soluun estävä yhdiste voisi teoriassa suojata infektoitumattomia soluja, ja rajoittaa viruksen leviämistä ja pysyvän infektion muodostumista jo alkuvaiheessa. Samoin viruksen kokoamisen ja vapautumisen estäjien tutkimus on alussa. Eräiden syöpälääkkeiden (pterostilbeeni ja torimefeeni) on havaittu toimivan myös viruksen elinkierron loppuvaiheen estäjinä, mutta niiden soveltuvuutta C-hepatiitin hoitoon ei ole vielä tutkittu (Gastaminza ym. 2010).

## Hoito ilman interferonia ja ribaviiriä

C-hepatiitin hoidossa käytettävä PR-hoito pääasiassa stimuloi immuunipuolustusta. Alfa-interferoni aktivoi soluissa useiden antiviraalisten proteiinien tuotantoa, ja ne estävät monin eri tavoin virusten kasvua. Ribaviiriin

1915

toimintamekanismi virusinfektiossa on epäselvä, mutta sen tiedetään vähentävän resistenttien virusten syntymistä ja relapsien todennäköisyyttä. Telapreviiriä ja bosepreviiriä ei voi käyttää ilman PR-hoitoa, koska terapia yhdellä tai molemmilla lääkeaineilla ei ole tehokas vaan johtaa nopeasti adaptiivisten mutaatioiden syntyyn ja resistenttien viruskantojen ilmaantumiseen. Tällä hetkellä interferonia ja ribaviriiniä ei siis voi korvata millään toisella hoitokäytännöllä (Ghany ym. 2011). Tulevaisuudessa tilanne voi olla toinen, sillä meneillään on useita vaiheen II tutkimuksia ilman interferonia, joissa HCV-potilaita hoidetaan erilaisilla lääkeyhdistelmillä. Näissä tutkimuksissa selvitetään kahden yhdisteen (proteaasimestäjän ja polymeeraasi-inhibiittorin tai proteaasimestäjän ja NSSA-inhibiittorin) aikaansaamaa vastetta C-hepatiittipotilailla (Gane 2011).

Kehitteillä olevien toisen sukupolven proteaasimestäjien ja muiden uusien lääkkeiden myötä hoitotulosta pyritään parantamaan edelleen ja hoitoaikaa lyhentämään ottaen huomioon viruksen eri genotyypit ja niiden erilaiset vasteet. **TAULUKKON** on koottu lupaavimmat yhdisteet lääkeaineen vaikutuskohteen mukaan. Jatkossa kiinnitetään enemmän huomiota uusien lääkkeiden haittavaikutuksiin, jotta niiden toksisuus ja tehokkuus olisivat paremmin tasapainossa. Realistinen tavoite C-hepatiitin hoidossa on spesifisten lääkeaineiden yhdistelmä, joka pureutuu viruksen elinkierron eri vaiheisiin. Tällöin viruksen replikaatio pystytään painamaan mahdollisimman matalalle tasolle ja estämään resistenttien virusten syntymistä. Tämänkaltainen lääkkeiden yhteistoiminta on ollut menestyksellä HIV-potilaiden HAART-yhdistelmähoidossa (Sutinen ja Ristola 2012).

**Lopuksi**

HI-virus tunnistettiin vuonna 1981. HIV-infektion hoidossa varsinainen läpimurto saavutettiin vuonna 1996, kun käyttöön otettiin kolmen tehokkaan spesifisen lääkkeen yhdistelmähoido (Sutinen ja Ristola 2012). HIV-lääkkeitä on kliinisessä käytössä yli kaksikym-

**TAULUKKO.** Lupaavimmat kliinisissä tutkimuksissa olevat yhdisteet lääkeaineen vaikutuskohteen mukaan.

Lääkeaineen kohde	Molekyyli / lääke	Vaihe
NS3/4A	telapreviiri	4
	bosepreviiri	4
	B1201335	3
	TMC435	3
NS5B	GS-7977	3
NS5A	dactalasviiri	3
p7	BIT225	2
NS4B	klemitsoli	1
Syklofiiliini A	alisporiviiri	3
SR-BI	ITX-5061	1

mentä, ja yhdistelmähoido toteutetaan yleensä kolmella lääkeaineella, joiden kohteina ovat tyypillisimmin viruksen käänteiskopioijaentsyymi ja proteaasi. HCV:n kohdalla suhteellisen epäspesifisiin antiviraalisiin mekanismeihin perustuva – mutta silti merkittävään osaan potilaista tehoava – hoito saatiin ensimmäisessä muodossaan käyttöön vuonna 1998, alle kymmenessä vuodessa viruksen tunnistamisen jälkeen (1989) (Ranki ja Ebeling, 1990). Sen sijaan viruskohtaisiin mekanismeihin perustuvat hoidot ovat tulossa käyttöön vasta nyt. Aikaskaalaa näiden kahden viruksen vertailussa ei kuitenkaan voi pitää valtavan erilaisena, sillä HI-virukseen on kohdistunut paljon intensiivisempi tutkimus ja toisaalta HCV:n kasvatus soluviljelmässä oli pitkään vaativaa ja haittasi kehitystyötä.

Molempien virusten tutkimukseen liittyy sama tarina: perustutkimuksen ja siihen nojaavan lääkekehityksen tuloksena pienestäkin viruksesta, joka koodittaa vain kymmenkuntaa proteiinia, löytyy useampia kohteita, joihin pienimolekyyliset estäjät voivat hyvin pureutua. Molekyylibiologian ja lääkekemian ongelmat ovat ratkaistavissa, ja kaikkien virusten lisääntyminen on periaatteessa estettävissä riittäväällä panostuksella. Estäjät ovat kuitenkin viruskohtaisia tai korkeintaan sukulaisviruksiin tehoavia (esimerkiksi eri herpesvirukset). Yleisemmistä estäjistä ei ole hyviä esimerkkejä, vaikka niiden mahdollisuus on spekulatiivisempien tutkimusten kohteena. Infektion biologia organismin tasolla asettaa omat rajoituksensa. Vaikka HIV-lääkkeet tehoavat

hyvin, virus integroi genominsa myös joihinkin pitkäikäisiin soluihin, eikä sitä näin voida häätää elimistöstä, vaan hoitoa on jatkettava. Sen sijaan HCV:n kohdalla tilanne vaikuttaa

lupaavalta: koska käytössä oleva hoito tehoaa jo nyt moniin potilaisiin, tulevaisuudessa tämä krooninen infektio lienee kokonaan parannettavissa useimmilta potilailta. ■

**TERO AHOLA, FT, dosentti**

**PASI KAUKINEN, FT**

Helsingin yliopisto, Biotekniikan instituutti

**SIDONNAISUDET**

**Tero Ahola:** Ei sidonnaisuuksia

**Pasi Kaukinen:** Ei sidonnaisuuksia

#### **KIRJALLISUUTTA**

- Asselah T, Marcellin P. Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. *Liver Int* 2012;32 Suppl 1:88–102.
- Cho N-J, Dvory-Sobol H, Lee C, ym. Identification of a class of HCV inhibitors directed against the nonstructural protein NS4B. *Sci Transl Med* 2010;2:1–8.
- Einav S, Dvory-Sobol HD, Gehrig E, Glenn JS. The hepatitis C virus (HCV) NS4B RNA binding inhibitor clemizole is highly synergistic with HCV protease inhibitors. *J Infect Dis* 2010;202:65–74.
- Färkkilä M. C-hepatiitin hoito: miten ja milloin? *Duodecim* 2010;126:41–8.
- Gane E. Future hepatitis C virus treatment: interferon-sparing combinations. *Liver Int* 2011;31 Suppl1:62–7.
- Gao M, Nettles RE, Belema M, ym. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 2010;465:96–100.
- Gastaminza P, Whitten-Bauer C, Chisari FV. Unbiased probing of the entire hepatitis C virus life cycle identifies clinical compounds that target multiple aspects of the infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:291–6.
- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, ym. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American As-

- sociation for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433–44.
- Gosert R, Egger D, Lohmann V, ym. Identification of the hepatitis C virus RNA replication complex in Huh-7 cells harbouring subgenomic replicons. *J Virol* 2003;77:5487–2.
- Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J Hepatol* 2011;55:192–206.
- Khaliq S, Jahan, S, Hassan, S. Hepatitis C virus p7: molecular function and importance in hepatitis C virus life cycle and potential antiviral target. *Liver Int* 2011;31:606–17.
- Kota S, Takahashi V, Ni F, ym. Direct binding of a hepatitis C virus inhibitor to the viral capsid protein. *PLoS ONE* 2012;7:e32207.
- Lindenbach BD, Evans MJ, Syder AJ, ym. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science* 2005;309:623–6.
- Lohmann V, Körner F, Koch J, ym. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 1999;285:110–3.
- Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nature Rev Microbiol* 2007;5:453–63.
- Neumann AU, Lam NP, Dahari H, ym. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon- $\alpha$  therapy.

*Science* 1998;282:103–7.

- Powdrill MH, Bernatchez JA, Götte M. Inhibitors of the Hepatitis C Virus RNA-Dependent RNA Polymerase NS5B. *Viruses* 2010;2:2169–95.
- Ranki M, Ebeling F. Verensiirrot ja hepatiitti: Hepatiitti C -virus on löytynyt. *Duodecim* 1990;106:147–9.
- Sutinen J, Ristola M. HIV – tappavasta taudista krooniseksi sairaudeksi. *Duodecim* 2012;128:37–46.
- Tang H. Cyclophilin inhibitors as a novel HCV therapy. *Viruses* 2010;2:1621–1634.
- Wakita T, Pietschmann T, Kato T, ym. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nature Med* 2005;11:791–6.
- Wong-Staal F, Snyder AJ, McKelvy, JF. Targeting HCV entry for development of therapeutics. *Viruses* 2010;2:1718–33.
- Yi M, Ma Y, Yates J, Lemon SM. Trans-complementation of an NS2 defect in a late step in hepatitis C virus (HCV) particle assembly and maturation. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000403.
- Zeisel MB, Fofana I, Fafi-Kremer S, Baumert TF. Hepatitis C virus entry into hepatocytes: Molecular mechanisms and targets for antiviral therapies. *J Hepatol* 2011;54:566–76.

## Summary

### **Treatment of hepatitis C infection: towards eradication of chronic virus**

Hepatitis C virus multiplies efficiently in the body and causes a chronic infection. The current treatment with pegylated interferon and ribavirin is effective only in some patients. The viral genome codes for no more than ten proteins, several of which are, however, proving to be suitable targets for small-molecular inhibitors. Two protease inhibitors have been approved for therapeutic use. Preliminary results anticipate good efficiency for the new drugs either combined with previous therapy or by using combinations of the new inhibitors.