



Kronik Hepatit B'li Hastalarda NTCP p.Ser267Phe Varyasyonun Prognostik Değeri

Prognostic Value of NTCP p.Ser267Phe Variant in Patients with Chronic Hepatitis B

İD Bülent ÇAKAL¹, İD Alp ATASOY², İD Mehveş PODA³, İD Bilger ÇAVUŞ², İD Mesut BULAKÇI⁴, İD Mine GÜLLÜOĞLU⁵, İD Filiz AKYÜZ²

¹*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

³*İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

⁴*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

⁵*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada hepatit B virüsün (HBV) ve hepatit D virüs fonksiyonel reseptörü sodyum taurokolat kotransporter polipeptidini (NTCP) kodlayan gendeki polimorfizmlerin tespiti amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 150'si kronik HBV (KHB) ve 143'ü farklı klinik endikasyonlar nedeniyle karaciğer parankim biyopsisi işlemi gerçekleştirilen toplam 293 hasta dahil edildi. Karaciğer biyopsi örneklerinden total DNA izole edildi. NTCP S267F varyasyonuna sebep olan *SLC10A1* genindeki rs2296651 polimorfizminin belirlenmesinde TaqMan SNP genotiplendirme yöntemi kullanıldı.

Bulgular: KHB hastaları ve kontrol grubunda NTCP-etkileşim domaini oldukça iyi korunmakta olup, hiçbir hastada NTCP S267F varyasyona sebep olan *SLC10A1* genindeki SNP rs2296651 varyasyonuna rastlanmadı.

Sonuç: KHB'li hastalarda NTCP S267F varyasyonunun HBV ilişkili hastalıkların progresyonu ile NTCP blokajını hedef alan anti-viral terapötiklerin tedavi etkinliğini üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virüs, kronik hepatit B, tek nükleotid polimorfizmi, sodyum taurokolat kotransporter polipeptidi

ABSTRACT

Aim: In this study, the aim is to detect polymorphisms in the gene encoding the sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP), the functional receptor for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis D virus.

Materials and Methods: The study included a total of 293 patients, with 150 diagnosed with chronic hepatitis B (CHB) and 143 undergoing liver parenchyma biopsy procedures due to different clinical indications. Total DNA was isolated from liver biopsy samples. The TaqMan SNP genotyping method was used to determine the rs2296651 polymorphism in the *SLC10A1* gene, which leads to the NTCP S267F variation.

Results: In patients with CHB and the control group, the NTCP-interacting domain was highly conserved, and no variation of the SNP rs2296651 in the *SLC10A1* gene leading to the NTCP S267F variation was detected in any of the patients.

Conclusion: It was thought that in patients with CHB, the impact of the NTCP S267F variation on the progression of HBV-associated diseases and its influence on the therapeutic efficacy of anti-viral agents targeting NTCP blockade may be limited.

Keywords: Hepatitis B virus, chronic hepatitis B, single nucleotide polymorphism, sodium taurocholate co-transporting polypeptide

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Bülent ÇAKAL, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 726 64 54 **E-posta:** bulentcakal@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1254-844X

Geliş tarihi/Received: 23.11.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 05.01.2024

©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



GİRİŞ

Hepatit B virüs (HBV) ilişkili olabildiği siroz ve karaciğer kanseri gelişimi, mevcut tedaviler ile önlenabilir olmasına karşın, tamamen viral klerensini sağlayacak bir tedavisinin henüz bulunmaması ve dünya genelinde her yıl yaklaşık bir milyon insanın yaşamını yitirmesine neden olabilmesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak güncelliğini korumaktadır¹. Kronik HBV (KHB) enfeksiyonları virüse ait viral föktörler ile enfekte bireye ait konak faktörleri ve ayrıca çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile şekillenen dinamik bir süreçtir. Dolayısıyla kronik viral hepatitlerin doğal seyri, siroz ve hepatosellüler karsinoma (HSK) gibi son dönem karaciğer hastalıklarının gelişmesi ve prognozu ile tedavi yanıtlarının şekillenmesinde genotip ve mutasyonlar gibi viral faktörler ile enfekte bireyin genetik ve immünolojik faktörleri ile çevresel faktörler kritik belirleyicidir^{2,3}.

Sodyum taurokolat kotransporter polipeptiti (NTCP) insan HBV ve onun satellit virüsü olan hepatit D virüs (HDV) için fonksiyonel bir reseptördür⁴. NTCP kromozom 14'de lokalize, çözülmüş madde taşıyıcı aile 10'un (sodium/bile acid cotransporter family, SLC10) bir numaralı üyesi *SLC10A1* geni tarafından kodlanan, hepatositler tarafından eksprese edilen safra tuzlarının enterohepatik sirkülasyonunda görev alan bir hücre yüzey glikoproteinidir⁵. Bu açıdan HBV enfeksiyonları için viral yüzey proteini (surface) PreS1 ile hepatosit yüzeyindeki PreS1'e spesifik reseptörü NTCP aracılığı etkileşimi ve sonrası endositoz yolu ile hücre içine transferini kapsayan giriş basamağı kritik öneme sahiptir. Dolayısıyla NTCP, anti-HBV tedavisi amacıyla virüsün hepatositlere bağlanması ve girişinin engellenmesine yönelik yeni terapötik hedeflerden birini oluşturmaktadır⁶⁻⁸.

Buna karşın *NTCP* geni üzerinde saptanan özellikle p.Ser267Phe (S267F) polimorfizminin (single nucleotide polymorphism; SNP), NTCP'nin fizyolojik fonksiyonunda değişime neden olarak, HBV'nin hücre içine girişi ve enfeksiyon yükünün azalmasına neden olabildiği bildirilmiştir. Dolayısıyla NTCP'nin bu genetik varyantlarının HBV enfeksiyonuna direnç ve HBV enfeksiyonu ile ilişkili karaciğer sirozu ve HSK gelişme riski ile ilişkili olabileceği hipotez edilmektedir. Ayrıca NTCP etkileşim domainindeki (HBV PreS1) sekans farklılıklarının NTCP'ye bağlanma afinitesinde değişikliğe neden olarak anti-HBV tedavisi amacıyla tasarlanan HBV giriş inhibitörlerine karşı tedavi yanıtlarını olumsuz yönde etkileyebileceği de öne sürülmektedir⁹⁻¹⁵.

Dolayısıyla bu çalışmanın amacı HBV ve HDV fonksiyonel reseptörü NTCP kodlayan gendeki polimorfizmleri saptamak ve NTCP S267 polimorfizminin varyasyonunun hastaların klinik sonuçları üzerindeki etkileri ile NTCP'yi hedef alan yeni terapötiklerin tedavi etkinliğinin öngörülmesinde prognostik etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 218S769 proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışmanın etik onayı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından verilmiştir (no: 2018/1251, tarih: 14.09.2018).

Olguların Seçimi ve Tanımlanması

Hasta Çalışma Grubu

Bu çalışmaya 6 aydan uzun süreli HBsAg seropozitifliği nedeniyle KHB enfeksiyonu tanımlanan ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Kliniği tarafından takip edilen, histolojik ve klinik değerlendirme amacıyla karaciğer parankim biyopsisi işlemi planlanan tedavi naif 150 KHB'li hasta dahil edildi (Tablo 1).

Kontrol Grubu

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Kliniği tarafından kronik hepatit C enfeksiyonu tanılı 63 ve viral hepatit etkenleri dışında (non-viral) farklı klinik endikasyonlar nedeniyle karaciğer parankim biyopsisi gerçekleştirilen 80, toplam 143 hasta dahil edildi (Tablo 1).

Klinik Materyal

Hastalardan karaciğer biyopsi örnekleri alındı. Karaciğer biyopsi işlemleri İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Kliniği ve girişimsel radyoloji birimlerinde gerçekleştirildi. Ticari bir kit (QIAamp DNA Mini kit, Qiagen GmbH, Hilden, Almanya) kullanılarak karaciğer biyopsi örneklerinden elde edilen total DNA örnekleri SNP genotipleme ve viral mutasyonların tespitine yönelik sekans analizleri için -20 °C'de muhafaza edildi.

SNP Genotiplendirme (SLC10A1/rs2296651)

Genotip Analizi

Hastaların karaciğer doku örneklerinden intrahepatik düzeyde izole edilen insan DNA örneklerinden SNP'lerin tanı ve analizi üretici firma tarafından sağlanan real-time-polimeraz zincir reaksiyonu cihazı ve yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi (Applied Biosystems, Foster City, CA, ABD). NTCP S267F varyantının (c.800G>A, SLC10A1/rs2296651) genotiplendirilmesi için TaqMan SNP genotiplendirme yöntemi kullanıldı. SNP analizleri için TaqMan SNP genotipleme deneyi elde edilen amplifikasyon eğrileri ve allel ayrımları için StepOne Software programları kullanıldı.

Demografik ve klinik laboratuvar verileri: Hastaların demografik, diğer klinik laboratuvar verileri ile patolojik verileri hasta dosyaları ve/ya hastanenin elektronik veri kayıt sisteminden elde edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (16.0 software, SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler arasındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi veya Fisher testleri, kategorik olmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U ve one-way ANOVA testleri kullanıldı. Sonuçlar ortalama ve standart sapmaları ile ifade edildi. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların Karakteristiği

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, klinik ve histolojik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Özetle bu çalışmaya 78'i erkek 72'si kadın yaş ortalaması $41,63 \pm 13,17$ olan 150 KHB hastası dahil edildi. Hastalar karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirmesi sonucu elde edilen histolojik aktivite indeksi baz alınarak elde edilen veriler uyarınca ortalama nekroenflamatuvar aktivite (grade), düzeyleri $4,96 \pm 2,8$ fibrozis evre (stage) düzeyleri ise $2,04 \pm 1,30$ olarak tespit edildi. Bu veriler çalışma grubuna dahil edilen hastaların genel olarak

aktif kronik hepatit ile uyumlu ve sınırlı düzeyde enflamatuvar aktivite ve fibrozise sahip olduğunu göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen 63'ü kronik hepatit C enfeksiyonlu ve 80'i non-viral karaciğer hastalığı olan 58'i erkek 85'i kadın toplam 143 kontrol grubu hastanın da demografik, klinik, klinik laboratuvar, virolojik ve histopatolojik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Kronik hepatit C'li hastaların histolojik olarak enflamasyon derecesi (grade) $6,00 \pm 2,10$, fibrosis evreleri (stage) ise $2,59 \pm 1,13$ idi. Viral hepatit dışında farklı klinik endikasyonlar nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastaların 32'sini (%40) karaciğer yağlanması tespit edilen hastalar oluşturmaktaydı.

SLC10A1/rs2296651 Polimorfizmi (S267F, NTCP Varyant)

Bu çalışmada 150 KHB hastası ile kontrol grubundaki 143 hastanın karaciğer dokusundan elde edilen total insan DNA'sında *SLC10A1/rs2296651* genindeki S267F (G/A) genotipi ve polimorfizmi araştırıldı. Gerek KHB gerekse kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde S267F (G/A) polimorfizmine rastlanmadı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm örneklerin moleküler analizlerinde *SLC10A1/rs2296651* geninin 267. aminoasitini (AA). kodlayan kodondaki allel

Tablo 1. Hastaların karakteristik özellikleri

	Kontrol grup			p
	KHB, n=150	KHC, n=63	Non-viral karaciğer hastalığı, n=80	
Yaş ort $\pm$ SS (yıl)	41,63 $\pm$ 13,17	56,08 $\pm$ 16,38	47,48 $\pm$ 13,86	N.S.
Cinsiyet (E/K)	78/72	21/42	37/43	N.S.
Klinik laboratuvar, ort $\pm$ SS				
AST (U/L)	51,68 $\pm$ 54,08	52,08 $\pm$ 42,13	96,68 $\pm$ 148,84	<0,05
ALT (U/L)	68,38 $\pm$ 89,46	69,03 $\pm$ 99,97	114,22 $\pm$ 141,29	<0,05
ALP (U/L)	74,62 $\pm$ 26,85	80,30 $\pm$ 27,46	171,40 $\pm$ 207,59	<0,05
GGT (U/L)	31,26 $\pm$ 34,44	56,84 $\pm$ 58,14	174,50 $\pm$ 246,13	<0,05
Viral faktörler				
Log HBV DNA (IU/mL)	7,29 $\pm$ 7,69	U	U	
Log HCV RNA (IU/mL)	U	8,08 $\pm$ 8,03	U	
Histoloji, ort $\pm$ SS				
Enflamasyon (grade)	4,96 $\pm$ 2,84	6,00 $\pm$ 2,10	U	<0,05
Fibrozis (stage)	2,04 $\pm$ 1,30	2,59 $\pm$ 1,13	U	<0,05
NASH	U	U	21	
NAFLD	U	U	11	
Non-spesifik değişiklik*	U	U	26	
Kolestatik karaciğer hastalığı**	U	U	12	
Cirrhosis	U	U	5	
Portal hipertansiyon/venopati	U	U	5	

*Histopatolojik tanıda yapısal olmayan değişiklikler, fibrozis yokluğu, minimal düzeyde portal ve lobüler enflamatuvar infiltratlar.

**Primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit.

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, NASH: Non-alkolik steatohepatit, NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, HBV: Hepatit B virüs, HCV: Hepatit C virüs, N.S.: Not significant, ort $\pm$ SS: Ortalama $\pm$ standart sapma, E/K: Erkek/kadın, U: Uygulanamaz

homozigot olacak şekilde G/G olarak tespit edildi. Hiçbir hastada G/A heterozigot veya A/A homozigot allelleri saptanmadı (Tablo 2).

TARTIŞMA

Son yıllarda NTCP'yi kodlayan *SLC10A1* genindeki genetik varyasyonların saptanması ve bunların NTCP'nin HBV ilişkili reseptör fonksiyonu üzerindeki etkilerinin araştırılması güncel bir yaklaşımdır. *SLC10A1* genindeki genetik varyasyonların tespiti amacıyla ağırlıklı olarak Asya populasyonu üzerinde yapılan bilimsel çalışmalarda en sık rastlanan NTCP ilişkili genetik varyantın; S267F polimorfizmi olduğu rapor edilmektedir. Bu amaçla gerçekleştirilmiş bilimsel çalışmaların bir kısmında *SLC10A1* geni üzerinde saptanan S267F polimorfizminin, NTCP'nin fizyolojik fonksiyonunda değişime neden olarak, HBV'nin hücre içine girişinin ve enfeksiyon yükünün azalmasına neden olabildiği bildirilmiştir. Dolayısıyla NTCP S267F genetik varyantının HBV enfeksiyonuna direnç ve HBV enfeksiyonu ile ilişkili karaciğer sirozu ve HSK gelişme riski ile ilişkili olabileceği hipotez edilmektedir^{10-13,16,17}.

NTCP geninin 4. ekzonunda yer alan ve yanlış anlamlı mutasyona (missense) sebep olan NTCP S267F(c.800G>A, rs2296651) varyantının, HBV'nin reseptör fonksiyonunda azalmaya neden olduğu bunun da HBV'nin reseptöre bağlanma kaybına, hücre içine giriş ve replikasyon kapasitesinin azalması ile sonuçlanabildiği de öne sürülmektedir⁹.

NTCP S267F varyantının HBV klerensi, HBV ilişkili siroz, HSK ve HBV enfeksiyonuna direnç ile ilişkisinin irdelenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada S267F (A allel) varyantı sağlıklı grupta HBV ile enfekte hastalara göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Dolayısıyla S267F varyantının HBV ilişkili siroz ve HSK gelişme riski ile hastalık progresyonunda azalma ile ilişkili olabileceği buna karşın spontan HBV klerensi ile ilişkili olmayabileceği rapor edilmiştir. S267F varyantının genel olarak HBV enfeksiyonu ve ilişkili hastalıklardan koruyucu niteliğe sahip olduğu, bununla birlikte bu varyantın sirozun HSK yönünde progresyonunu ise engellemediği belirtilmektedir¹⁰.

NTCP varyasyonlarının varyasyonların KHB enfeksiyonuna direnç ve klinik sonuçlarına etkisinin araştırıldığı Asya (Çin) populasyonunu kapsayan yaklaşık 2000 hasta ve 2000 sağlıklı kontrol grubu içeren bir çalışmada, NTCP Ser267Phe varyantının KHB'ye direnç ve HBV ilişkili karaciğer hastalıklarının insidansında azalmayla ilişkili olduğu rapor edilmiştir¹².

Ayrıca NTCP, HBV ve HDV enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla virüsün hepatositlere bağlanması ve girişinin engellenmesine yönelik yeni terapötik hedeflerden biridir. NTCP'nin reseptör fonksiyonun engellenmesi amacıyla HBV PreS1 domaininin NTCP bağlanma motifini içeren N-terminal bölgesindeki ilk 47 aa'nin (2-48 aa) ucuna (2. aa, lizin) miristik asitin (tetradekanoik asit) eklenmesi (Miristilasyon; Protein N-myristoylation) ile elde edilen sentetik bir lipoprotein tedavide kullanılması planlanmaktadır^{6,18}. Günümüzde HBV Pre-S1'in ilk 47 aa'ni baz alarak elde edilen sentetik bir lipoprotein olan Bulevirtide'nin (BLV) sentez edilmiş ve terapötik etkinliğinin test edilmesine yönelik pre-klinik ve klinik çalışmalar devam etmektedir¹⁹⁻²¹. Bu nedenle NTCP etkileşim domainindeki (HBV PreS1) sekans farklılıkları ve NTCP'deki tek nükleotid polimorfizmlerin (Single nucleotide polymorphism, SNP) tanımlanması, HBV enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla yakın gelecekte klinik kullanımı planlanan HBV hücre giriş inhibitörlerinin tedavi etkinliğinin öngörülmesinde yararlı olabilir.

Tayvanda NTCP Ser267Phe varyantının KHB enfeksiyonunun serostatüsü, HBV ilişkili siroz ve HSK gelişme riski ile ilişkisinin irdelendiği 3801'i KHB ve kontrol grubu olarak HBsAg negatif 3801 kişiyi kapsayan geniş çaplı bir çalışmada S267F varyantı kontrol grubunda %18,5, sirozlu olgularda %17,2, non-sirozik HSK'lılarda ise %13,2 oranında tespit edilmiştir. GG genotipli bireylerde GA ve AA genotipine göre HSK gelişme riskinin 25 kat daha yüksek olduğu, AA genotipinin istatistiksel olarak anlamlı oranda HBsAg seronegatifliği ile ilişkili olduğu rapor edilmiş. Sonuç olarak S267F varyantının KHB enfeksiyonuna direnç, HBV ilişkili siroz ve HSK gelişme riskinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiş, ayrıca hastalarda bu varyantın tespitinin HBV DNA düzeyleri ile birlikte analiz edilmesinin HBV ilişkili HSK riski düşük hastaları tanımlamada faydalı olabileceği öngörülmüştür²².

Buna karşın saptanan bu genetik varyantların NTCP'nin HBV ilişkili reseptör fonksiyonu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bazı bilimsel çalışmaların verileri ise bu çalışmadaki verileri doğrulamamaktadır²³⁻²⁵. HBV enfeksiyonu ile S267F (rs2296651) varyasyonu arasındaki ilişkinin irdelendiği bir çalışmada da gerek enfeksiyonlu gerekse kontrol gruplarının hiçbirinde rs2296651 varyantının tespit edilemediği, sonuç olarak bu SNP'nin Asya popülasyonuna spesifik olabileceği belirtilmiştir²⁶. Dolayısıyla bu varyantların HBV enfeksiyonuna direnç ve KHB ile ilişkili siroz, HSK gelişimi ayrıca anti-HBV tedavileri üzerindeki rolleri

Tablo 2. SLC10A1/rs2296651 polimorfizmi (S267F, NTCP varyant) sonuçları

Hastalar (n)	rs2296651 Allel			p
	G/G	G/A	A/A	
Kronik hepatit B (150)	150	0	0	-
Kontrol (143)	143	0	0	-

halen tartışmalıdır. Ayrıca NTCP SNP rs229665'nin prevelansı etnisite, coğrafya ve HBV endemisitesine göre farklılıklar gösterebilmektedir.

Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde HBV'nin fonksiyonel reseptörü NTCP'yi kodlayan *SLC10A1* genindeki S267F varyasyona sebep olan SNP rs2296651 tespit edilmedi. Bu nedenle bu çalışmada S267F varyasyonunun hastaların KHB'li özellikleri üzerindeki etkileri değerlendirilemedi. Dolayısıyla bu çalışmadan elde edilen veriler, *SLC10A* varyantlarının KHB ilişkili siroz ve HSK riski düşük kronik B hepatitli hastaların tanımlanmasında yardımcı yeni bir biyolojik belirteç olarak kullanılabilirliğinin sınırlı olduğuna işaret ettiği gibi, NTCP blokajını hedef alan anti-viral terapötiklerin tedavi etkinliğini azaltması yönündeki rolünün de oldukça sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu yüzden *SLC10A1* genindeki S267F varyasyonuna neden olan SNP rs2296651 saptanmasının prognostik değeri konusu belirsizliğini sürdürmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmaya dahil edilen hasta ve örneklem sayısının az olması ile *SLC10A1* genindeki S267F varyasyonun mRNA düzeyinde tespit edilemesi çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktaydı.

SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen veriler KHB'li hastalarda NTCP etkileşim domainin oldukça korunmuş olduğunu, dolayısıyla NTCP'yi kodlayan *SLC10A1* genindeki S267F varyasyonlarının HBV ilişkili karaciğer hasarlarının progresyonu ile NTCP'yi hedef alan antiviral terapötikler üzerinde potansiyel olumsuz etkisinin oldukça sınırlı olabileceğine işaret etmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın etik onayı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından verilmiştir (no: 2018/1251, tarih: 14.09.2018).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.Ç., A.A., B.Ç., M.B., F.A., Konsept: B.Ç., F.A., Dizayn: B.Ç., F.A., Veri Toplama veya İşleme: B.Ç., A.A., M.P., B.Çav., M.B., M.G., F.A., Analiz veya Yorumlama: B.Ç., M.P., M.G., F.A., Literatür Arama: B.Ç., F.A., Yazan: B.Ç., F.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 218S769 proje numarası ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B. Lancet. 2023;401:1039-52.
- Jose-Abrego A, Roman S, Laguna-Meraz S, Panduro A. Host and HBV Interactions and Their Potential Impact on Clinical Outcomes. Pathogens. 2023;12:1146.
- Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology. 2006;43:S173-81.
- Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. Elife. 2012;1:e00049.
- Muller M, Jansen PL. The secretory function of the liver: new aspects of hepatobiliary transport. J Hepatol. 1998;28:344-54.
- Lempp FA, Urban S. Inhibitors of Hepatitis B Virus Attachment and Entry. Intervirology. 2014;57:151-7.
- Goutam K, Ielasi FS, Pardon E, Steyaert J, Reyescorresponding N. Structural basis of sodium-dependent bile salt uptake into the liver. Nature. 2022;606:1015-20.
- Li Y, Zhou J, Li T. Regulation of the HBV Entry Receptor NTCP and its Potential in Hepatitis B Treatment. Front Mol Biosci. 2022;2:9:879817.
- Yan H, Peng B, Liu Y, Xu G, He W, Ren B, et al. Viral entry of hepatitis B and D viruses and bile salts transportation share common molecular determinants on sodium taurocholate cotransporting polypeptide. J Virol. 2014;88:3273-84.
- An P, Zeng Z, Winkler CA. The loss-of-function S267F variant in HBV receptor NTCP reduces human risk to HBV infection and disease progression. J Infect Dis. 2018;218:1404-10.
- Yang J, Yang Y, Xia M, Wang L, Zhou W, Yang Y, et al. A genetic variant of the NTCP gene is associated with HBV infection status in a Chinese population. BMC Cancer. 2016;16:211-7.
- Peng L, Zhao Q, Li Q, Li M, Li C, Xu T, et al. The p.Ser267Phe Variant in SLC10A1 Is Associated With Resistance to Chronic Hepatitis B. Hepatology. 2015;61:1251-60.
- Lin C-L, Kao J-H. Review article: the prevention of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48:5-14.
- Wu W, Zeng Y, Lin J, Wu Y, Chen T, Xun Z, et al. Genetic variants in NTCP exon gene are associated with HBV infection status in a Chinese Han population. Hepatol Res. 2018;48:364-72.
- Chuaypen N, Tuyapala N, Nutchapinjaroen N, Payungporn S, Tangkijvanich P. Association of NTCP polymorphisms with clinical outcome of hepatitis B infection in Thai individuals. BMC Med Genet. 2019;20:87.
- Lee HW, Park HJ, Jin B, Dezhbord M, Kim DY, Han KH, et al. Effect of S267F variant of NTCP on the patients with chronic hepatitis B. Sci Rep. 2017;7:17634.
- Pan W, Song IS, Shin HJ, Kim M-Y, Choi Y-L, Lim S-J, et al. Genetic polymorphisms in Na+-taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) and ileal apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT) and ethnic comparisons of functional variants of NTCP among Asian populations. Xenobiotica. 2011;41:501-10.
- Lampertico P, Degasperis E, Sandmann L, Wedemeyer H. JHEP Rep. 2023;5:100818.
- Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, Blank A, Voronkova N, Stepanova T, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2023;23:117-29.
- Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. N Engl J Med. 2023;389:22-32.
- Mateo R, Xu S, Shornikov A, Yazdi T, Liu Y, May L, et al. Broad-spectrum activity of bulevirtide against clinical isolates of HDV and recombinant pan-genotypic combinations of HBV/HDV. JHEP Rep. 2023;5:100893.

22. Hu HH, Liu J, Lin YL, Luo W-S, Chu Y-J, Chang C-L1, et al. The rs2296651 (S267F) variant on NTCP (SLC10A1) is inversely associated with chronic hepatitis B and progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Gut*. 2016;65:1514-21.
23. Casillas R, Tabernero D, Gregori J, Belmonte I, Cortese MF, González C, et al. Analysis of hepatitis B virus preS1 variability and prevalence of the rs2296651 polymorphism in a Spanish population. *World J Gastroenterol*. 2018;14;24:680-92.
24. Zhang Y, Li Y, Wu M, Cao P, Liu X, Ren Q, et al. Comprehensive assessment showed no associations of variants at the SLC10A1 locus with susceptibility to persistent HBV infection among Southern Chinese. *Sci Rep*. 2017;7:46490.
25. Su Z, Li Y, Liao Y, Cai B, Chen J, Zhang J, et al. Polymorphisms in sodium taurocholate cotransporting polypeptide are not associated with hepatitis B virus clearance in ChineseTibetans and Uygurs. *Infect Genet Evol*. 2016;41:128-34.
26. Ezzikouri S, Chihab, Elhabazi A, Wakrim L, Benjelloun S. Lack of Ser267Phe variant of sodium taurocholate cotransporting polypeptide among Moroccans regardless of hepatitis B virus infection status. *BMC Infect Dis*. 2017;17:99-101.