

El interferón en el tratamiento de la hepatitis C crónica Inmunobiología básica e inmunopatología del hígado

JS Mazana

Servicios Médicos. CP Castellón II, Paraje Mascarell

RESUMEN

Este artículo revisa los principales aspectos de la hepatitis C crónica (epidemiológicos y genómicos, relacionados con un mejor conocimiento molecular del ciclo vital del virus de la hepatitis C, VHC) y de modo notable la terapia estándar con interferón α pegilado y ribavirina. El énfasis se ha puesto especialmente en los aspectos biológicos de la respuesta inmunológica del hígado frente al VHC y en la valoración del grado de fibrosis hepática mediante la elastografía de transición.

Palabras clave: Hepatitis C crónica; Interferón alfa; Ribavirina; Hígado; Cirrosis Hepática; España; Prisiones; Hepacivirus.

INTERFERON TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C. BASIC IMMUNOBIOLOGY AND IMMUNOPATHOLOGY OF THE LIVER

ABSTRACT

This article reviews the main aspects of chronic hepatitis C (epidemiological, genomic related to enhanced molecular understanding of the life cycle of the hepatitis C virus, HCV) especially standard therapy with pegylated interferon α and ribavirin. Emphasis is also placed on the immune response of the liver to HCV and the assessment of liver fibrosis via transient elastography.

Key words: Hepatitis C, Chronic ; Interferon-alpha; Ribavirin; Liver; Liver Cirrhosis; Spain; Prisons; Hepacivirus.

Fecha recepción: 07-11-2011

Fecha aceptación: 19-09-2012

LAS HEPATITIS VIRALES POR EL VHC. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y GENÉTICA DE LA SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCIÓN POR EL VHC

Las hepatitis virales siguen siendo un problema de salud pública de primer orden a nivel mundial¹ donde la prevalencia en la población oscila entre el 1.5% y el 3%, y son las responsables actualmente del 90% de las hepatitis crónicas. En el caso de la hepatitis C crónica (HCC) se considera la primera causa de hepatitis postransfusional, de enfermedad hepática terminal, de indicación de trasplante (35%) y de carcinoma hepatocelular (CHC). Se estima en 170 millones la prevalencia de individuos con hepatitis C crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) de los que el 20% evolucionará a cirrosis y anualmente entre el 1% y el 4% desarrollará CHC. El tratamiento estándar de la HCC con inter-

ferón (IFN) pegilado y ribavirina (RBV) produce una respuesta viral sostenida (RVS) en cerca del 50% de los infectados por el VHC genotipo 1 (que representa el causante de la HCC en el 75% de los infectados). Se entiende por RVS la presencia de niveles de RNA VHC indetectable 24 semanas después de la interrupción del tratamiento. En el caso del VHC se logran curaciones entre el 50% y el 80%. La distribución porcentual de los genotipos del VHC en la población española infectada muestra un predominio muy acentuado del genotipo 1, singularmente del 1b, que viene a representar más del 70% de todos los casos. El genotipo 3 sería el segundo en cuanto a frecuencia, representando entre el 12 y el 17% de los casos. Los genotipos 2 y 4 se dan con una frecuencia mucho menor², entre el 1 y el 3% el genotipo 2 y entre el 2 y el 7% el genotipo 4.

Hoy en día se dispone de tratamientos eficaces para erradicar el virus causal hepatotrofo. Se encuen-

tran en fase de investigación activa en numerosos ensayos clínicos fármacos prometedores que han surgido del mejor conocimiento del ciclo vital del VHC cuyo RNA codifica 10 proteínas distintas³, de su genética y genómica, la susceptibilidad individual a los fármacos antivirales específicos, y el manejo de la resistencia viral a estos medicamentos⁴. Los polimorfismos alélicos del gen que codifica para la interleuquina 28 (IL28) modulan la cinética de la respuesta viral⁵ pero es la respuesta viral rápida (RVR) el factor decisivo para predecir la RVS (respuesta viral sostenida). La RVR se establece por la existencia de VHC indetectable a la 4^a semana de tratamiento y mantenida hasta el final. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) mediante polimorfismos de nucleótido simple (SNP) han demostrado la presencia de un alelo C en un SNP próximo al gen IL28B en el cromosoma 19 que está asociado a la RVS⁶, describiéndose diferentes respuestas según el grupo racial (Figura 1).

EL INTERFERÓN, UNA CITOQUINA PLEITRÓPICA, ANTIVIRAL, ANTITUMORAL E INMUNOMODULADORA

En 1957 se descubre el IFN como una proteína de inhibición viral en las células de embrión de pollo expuestas al virus de la gripe inactivado⁷. La década de 1960 vio un renovado interés en el IFN cuando Ion-Gresser (1928-), un investigador americano en París, descubrió que la proteína ralentizaba el crecimiento de tumores en ratones y también estimulaba la producción de linfocitos destructores de tumores. Gresser y el virólogo finlandés Karl Cantell pusieron a punto un método para producir suficiente IFN α partir de célu-

las de la sangre humana. Los anticuerpos monoclonales generados por primera vez en 1975, permitieron la purificación a gran escala de IFN. En las Navidades de 1979 el científico suizo Charles Weissmann a partir de *E. coli* produjo IFN recombinante. En 2005 un grupo de investigadores de la firma Hoffman-La Roche caracterizaron la estructura tridimensional y las propiedades biofísicas del interferón pegilado 2 α mediante espectroscopia RMN, ultracentrifugación analítica, difracción circular, espectroscopia de fluorescencia y calorimetría diferencial de barrido⁸.

Entre los sistemas que han permitido el descubrimiento y la implementación de nuevos fármacos a partir de análisis genéticos y bioquímicos tenemos los replicones RNA del VHC, pseudopartículas para estudiar los mecanismos de entrada del VHC y modelos animales generalmente cepas inmunodeficientes en las que se ha inducido quimeras⁹. Otro campo apasionante de investigación básica tiene que ver con los antagonistas de los microRNA (antagomirs) que contienen oligonucleótidos modificados de unas 20 unidades o ribonucleótidos conjugados con compuestos lipofílicos como el colesterol que estimulan el trasiego a través de la membrana bilipídica unitaria robertsoniana de las células eucariotas. Desde el punto de vista informacional a partir de bases de datos se han diseñado algoritmos para predecir las secuencias dianas de ataque de los antagomir. El miR-122 se expresa particularmente en los hepatocitos y es esencial en el ciclo replicativo de los replicones del VHC. La terapia con antagomir ha resultado eficaz en el tratamiento de la hepatitis C crónica en modelos experimentales¹⁰.

La pegilación es un proceso químico que utiliza polietilenglicol para unirse covalentemente a una molécula (un fármaco o un péptido o una proteína)

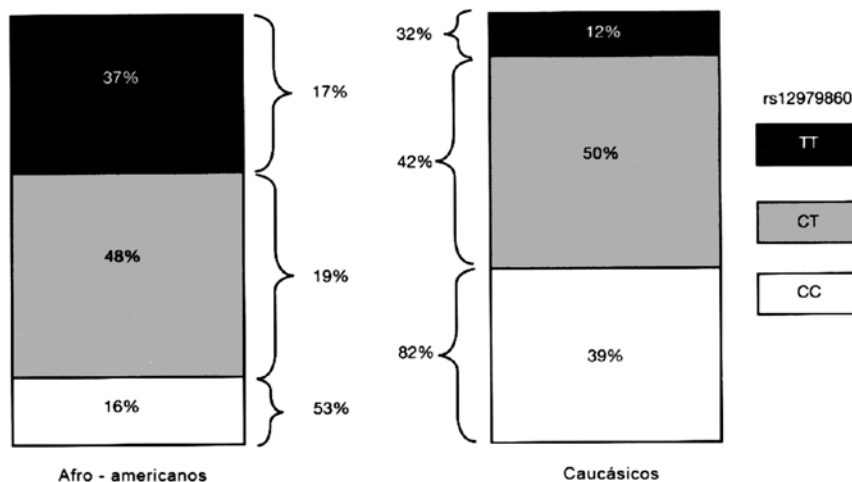


Figura 1. Respuesta viral sostenida (RVS) en función del grupo étnico y el genotipo del huésped.

umentando su eficacia terapéutica, su vida media plasmática, haciéndola más soluble si es hidrofóbica y disminuyendo su toxicidad. La RBV también conocida como virazole es un nucleósido sintético en el que la base nitrogenada es la tiazolcarboximida que actúa como antiviral. La RBV se puede administrar por vía oral, vía tópica y vía inhalatoria. La rivabirina inhibe in vitro el crecimiento de virus tanto DNA como RNA, tales como mixovirus, paramixovirus, arnavirus, bunyavirus, virus del herpes, adenovirus y poxvirus. La RBV sufre un proceso de fosforilación en las células infectadas utilizando enzimas tisulares como la adenosinquinasa. La RBV monofosfato inhibe la síntesis de guanosín monofosfato, reduciendo sus niveles intracelulares. La RBV trifosfato inhibe la enzima RNA-guanililtransferasa reprimiendo la síntesis de RNA mensajero vírico y también la RNA polimerasa. In vitro a concentraciones altas también inhibe la transcriptasa inversa del VIH.

Pauta de tratamiento en la HCC

Genotipo 1-4

- Interferónpegilado $\alpha 2a$ (180 μ gr una vez por semana)
- Ribavirina, RBV (comprimidos 200 mgr):
- si peso <75 Kg: cinco comprimidos al día (2-0-3)
 - si peso >75 Kg: seis comprimidos al día (3-0-3)
- 48 semanas

Genotipo 2-3

- Interferónpegilado $\alpha 2a$ (180 μ gr una vez por semana)
- Ribavirina (comprimidos 200 mgr):
- cuatro comprimidos al día (2-0-2)
- 24 semanas

Las directrices actuales de tratamiento en la HCC recomiendan que los enfermos con genotipos 2 y 3 deberían recibir IFN pegilado $\alpha 2a$ ó 2b en combinación con RBV a una dosis basal de 800 mg durante 24 semanas. Los pacientes delgados con recuento de plaquetas normal y 4 semanas de RNA VHC indetectable presentan un bajo riesgo de recaída tras un breve periodo de tratamiento; sin embargo, los enfermos con genotipos 2 y 3 que recaen tras un breve periodo de tratamiento tienen un 70% de probabilidades de lograr una RVS después de un retratamiento de 24 semanas.

En el marco del VII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria, celebrado en Sevilla del 11 al 13 de noviembre de 2010, se comunicaron los resultados de dos estudios españoles RibaDOT y Epiband, que han analizado el tratamiento de la hepatitis C en población penitenciaria. En las XV Jornadas de la Sociedad Española de Sanidad Peniten-

ciaria celebradas en Ourense el 21 y 22 de octubre de 2011, se presentó el análisis conjunto de los estudios RibaDOT y EPIBAND poniendo de manifiesto la elevada tasa de curación de estos enfermos en el medio penitenciario^{11,12}. La prevalencia de la infección por el VHC en el medio penitenciario es la más alta entre las enfermedades infecciosas crónicas. En cuanto a los genotipos, el 1 es el más prevalente con un 65%, el 3 entre un 20% y 22%, con una mayor prevalencia en UDIs (Centros Penitenciarios), el genotipo 4 entre el 8 y el 12% y el genotipo 2 entre el 2% y el 8%, más prevalente en coinfectados por el VIH.

LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN Y EL FIBROSCAN® EN LA HEPATITIS C CRÓNICA

En la evolución de las formas crónicas de hepatitis C, el progreso hacia la fibrosis hepática es un elemento muy importante particularmente en pacientes coinfectados, VIH+/VHC+ en los que la progresión es analizada por Fibroscan® -elastografía de transición-¹³ (Figura 2). Hacia el año 2004, el doctor Xavier Fornes del Servicio de Hepatología del Hospital Clinic de Barcelona, conoció esta técnica en un congreso americano de hígado, y contactó con la compañía Echosense, sita en París, que en esos momentos estaba compuesta por dos o tres personas. Disponían de una pequeña oficina en el centro de París, y tras visitarla acordaron la cesión de una máquina al Hospital Clinic para iniciar los estudios que llevarían con posterioridad a su difusión por toda España (Xavier Fornes, comunicación personal). Echosens® logró la aprobación de la Comunidad Europea para el FibroScan® 502 en 2003. En la actualidad, hay más de 1000 unidades de FibroScan instaladas en todo el mundo (Aurélie Houet, Marketing & Communication Manager, Echosens, comunicación personal). El rendimiento de la elastografía de transición controlada por vibración ha sido demostrado por estudios clínicos en muchas etiologías. Existen una serie de índices séricos indirectos para la valoración no invasiva de la fibrosis en la hepatitis viral crónica que incluyen la combinación de dos o más de los siguientes parámetros: el recuento de plaquetas, el hialuronidato, la $\alpha 2$ -macroglobulina, colesterol, índice de protrombina, AST, albúmina, apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total (Fibrotest, Índice de Fornes, FibroSpect, Hepascore, etc.). La relación AST: ALT da resultados inconsistentes, el Índice de la relación AST: recuento de plaquetas (APRI) no supera el valor informativo de la biopsia hepática, el Fibrometer (basado en el recuento de plaquetas, el índice de protrombina, los niveles de AST, $\alpha 2$ macroglobulina, hialuronato; nitrógeno ureico en sangre y la edad) es un sistema con

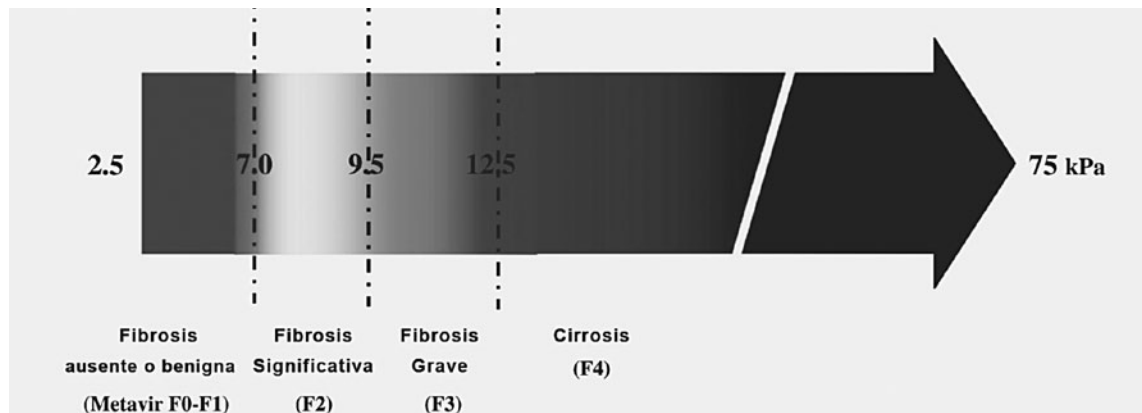


Figura 2. Valores de la elastografía de transición y su correlación con el grado de cirrosis hepática.

una buena capacidad predictiva de la fibrosis en la hepatitis viral crónica, el ActiTest incorpora al Fibrotest el nivel de ALT, con objeto de reflejar la fibrosis hepática y la actividad necroinflamatoria.

CONTROL ANALÍTICO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC

Aproximadamente un tercio de los individuos infectados por el VIH en los Estados Unidos están coinfectados con hepatitis C (VHC). La enfermedad hepática por VHC se ha convertido en la principal causa de mortalidad entre las personas infectadas por el VIH, en parte porque las personas con VIH viven más tiempo debido a la disponibilidad de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). El tratamiento estándar para pacientes con infección crónica por VHC sin coinfección por el VIH es una combinación de interferón pegilado (peginterferón) y ribavirina. Este régimen ha demostrado ser superior al "estándar" con IFN más ribavirina. Peginterferón/ribavirina da lugar a respuestas virológicas sostenidas en el 50-60% de los pacientes infectados con VHC sin VIH. Sin embargo, no se ha determinado la seguridad y la eficacia de este régimen en individuos infectados con VIH, y los primeros estudios (en gran medida de observación) de IFNpeg/RBV en enfermos coinfectados no fueron alentadores. Debido a los prometedores resultados con IFNpeg/RBV en pacientes infectados con VHC sin infección por el VIH, y la necesidad de gestionar mejor el VHC en pacientes coinfectados, varios grupos han estudiado a fondo el tratamiento de IFNpeg/RBV en estudios aleatorizados o randomizados. Dos estudios recientes de VHC-VIH en individuos coinfectados, publicado en la revista *New England Journal of Medicine*, encontraron que el IFNpeg/RBV dio lugar a una respuesta virológica sostenida en una pro-

porción significativa de pacientes y fue relativamente bien tolerado. En ambos estudios, la terapia antiviral frente al VHC no parecía tener efectos adversos sobre el control de la enfermedad por el VIH.

En el mayor de los estudios de 2004, Torriani y sus colegas, analizaron 868 pacientes coinfectados por el VHC y VIH en 19 países. Entre otros criterios de inclusión, los pacientes mostraban carga viral basal del VHC >600 UI/mL y los resultados de la biopsia hepática eran compatibles con infección crónica por VHC en los últimos 15 meses. Los pacientes fueron tratados con uno de los tres regímenes del VHC durante 48 semanas y se monitorizaron durante 24 semanas más. El objetivo principal fue alcanzar una respuesta virológica sostenida, definida como un nivel sérico de RNA del VHC <50 UI/mL al final del período de seguimiento. Los pacientes se asignaron a uno de los tres grupos de tratamiento para el VHC: peginterferón $\alpha 2a$ (180 μ g por semana) más ribavirina (800 mg/d); peginterferón $\alpha 2a$ más placebo, o interferón $\alpha 2a$ (3 millones de UI tres veces por semana) más ribavirina.

La tasa global de respuesta virológica sostenida (RSV) fue del 40% entre los pacientes tratados con peginterferón $\alpha 2a$ más ribavirina frente al 12% entre aquellos que recibieron interferón- $\alpha 2a$ más ribavirina ($p < 0,001$). El peginterferón $\alpha 2a$ más placebo también fue superior al tratamiento con interferón- $\alpha 2a$ más ribavirina (40% vs 20%, $p < 0,001$). Entre los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC, las tasas de respuesta virológica sostenida fueron del 29% con peginterferón más ribavirina $\alpha 2a$, el 14% con peginterferón- $\alpha 2a$ más placebo, y un 7% con interferón $\alpha 2a$ más ribavirina. Las tasas correspondientes entre los pacientes infectados por VHC genotipo 2 o 3 fueron 62, 36 y 20%, respectivamente. Los autores del estudio señalan que el espectro y la frecuencia de eventos adversos fueron similares a los publicados en el tratamiento de la infección por VHC en ausencia de infección por VIH.

Neutropenia y trombocitopenia fueron más comunes entre los pacientes tratados con regímenes que contenían peginterferón $\alpha 2a$, y la anemia fue más habitual entre los pacientes tratados con regímenes que incluían ribavirina. Los investigadores encontraron que los pacientes que no lograron una respuesta virológica temprana (nivel de RNA del VHC <50 UI/ml ó una disminución de 2 log ó más en la semana 12^a lo que significa que el VHC es detectable en la semana 4^a pero indetectable en la 12^a) es poco probable que logren una respuesta virológica sostenida. En un segundo estudio en la misma edición de la revista *New England Journal of Medicine*, Chung y sus colegas (2004) incluyeron a 133 individuos VHC coinfectados por el VIH y se asignaron aleatoriamente a recibir 180 mg de interferón $\alpha 2a$ semanales durante 48 semanas o bien 6 millones de UI de interferón $\alpha 2a$ 3 veces por semana durante 12 semanas, seguido de 3 millones de UI tres veces por semana durante 36 semanas. Ambos grupos recibieron ribavirina de acuerdo con un calendario de dosis creciente. El tratamiento con peginterferón/ribavirina se asoció con una tasa significativamente mayor de respuesta virológica sostenida, un nivel de RNA-VHC <60 IU/mL a las 24 semanas tras la finalización del tratamiento, frente al tratamiento con interferón/ribavirina (27% vs 12%, $p=0,03$). En el grupo tratado con interferón pegilado/ribavirina, sólo el 14% de los pacientes con infección VHC genotipo 1 tuvieron una respuesta virológica sostenida en comparación con el 73% de los sujetos con un genotipo distinto de 1 ($p < 0,001$). Se observaron respuestas histológicas en el 35% de los sujetos sin respuesta virológica que se sometieron a una biopsia hepática, por lo que los autores señalan que los regímenes proporcionarían un beneficio clínico incluso en ausencia de eliminación del virus. Al igual que en el estudio publicado por Torriani y sus colegas, la ausencia de marcadores de una respuesta virológica temprana uniforme predijo la inutilidad del tratamiento del VHC, y Chung y sus colegas recomiendan que la interrupción del tratamiento se considerará a las 12 semanas en pacientes con fibrosis mínima. Sin embargo, sugieren que la terapia se continúe en los pacientes con enfermedad más avanzada y con respuesta similar a la terapia contra el VHC, ya que el objetivo del tratamiento es disminuir la progresión de la enfermedad en el hígado en lugar de erradicar el virus. A pesar de los datos alentadores obtenidos en estos dos estudios, las tasas de éxito del tratamiento en pacientes coinfectados VHC/VIH fueron menores que los observados en estudios a gran escala de los pacientes VHC sin VIH. Además, se necesitan estrategias para mejorar los resultados en las personas infectadas con resistencia al tratamiento de los genotipos del VHC. En pacientes con

hepatitis C crónica con nula respuesta al tratamiento estándar, ya están disponibles los antivirales de acción directa Boceprevir y Telaprevir para el retratamiento en triple terapia¹⁴ junto con nuevos fármacos antivirales en fase I+D¹⁵, lográndose en los ensayos clínicos implementados una RVS por encima del 60%. Algunos datos experimentales sugieren un mecanismo sinérgico en la coinfección VIH-VHC entre la regulación de la expresión de Fas en células T CD4+ inducida por el VIH y los niveles elevados de FasL tanto celular como soluble. En conjunto, ambos efectos contribuyen en los coinfectados a la apoptosis de las células T CD4+. Aunque su mecanismo de acción no está claro en animales de experimentación, la escisión proteolítica de la proteína NS2/3 del VHC es crítica para la persistencia de la infección viral. Se trata de una proteína singular al carecer de homología de secuencia en la escala filogenética convirtiéndose de este modo en una diana muy apetecible para la industria farmacéutica como potencial terapia antiviral.

La respuesta virológica durante la terapia del VHC se ha asociado asimismo al mantenimiento de elevadas concentraciones de sTNF-RI (receptor soluble del TNF tipo I). En otros casos la apoptosis en hepatocitos implica a otras vías de señalización bioquímica. A nivel de ciclo celular del hepatocito se ha publicado que la detención del ciclo celular por el VHC se produce en la interfase G2 bloqueando la entrada en la mitosis¹⁶. Parece ser que la apoptosis que existe en la infección crónica por el VHC está mediada por unas enzimas denominadas caspasas y que su bloqueo funcional puede enlentecer la progresión a fibrosis hepática. En el hígado, el IFN- γ es capaz de inducir la apoptosis de los hepatocitos o inhibir la progresión del ciclo celular del hepatocito. Se han descrito también asociaciones del fenotipo NK (natural killer) con el genotipo IL28B y patrones de expresión génica, así como el papel de las células NK mediando la eliminación del virus de la hepatitis C crónica inducida por IFN. Trabajos recientes han demostrado una disfunción mitocondrial en la hepatitis C crónica implicando una patogenia inmunológica a través de un mecanismo redox.

LA RESPUESTA BIOLÓGICA DEL HÍGADO A LA AGRESIÓN VIRAL

El hígado humano adulto normal contiene 10^{10} células linfoides, localizadas en los tractos portales o dispersas en el parénquima. Las células linfoides en la sangre y el hígado humanos se distribuyen según se indica (Figura 3). Tal vez una de las funciones clave de este órgano esté relacionada con la generación y maduración extratímica de linfocitos, un fenómeno aún debatido y

de importantes implicaciones para el mantenimiento de un sistema inmunológico funcional a lo largo de la vida, sobre todo tras la involución o deterioro de las estructuras encargadas de esta función, fundamentalmente el timo y la médula ósea. Se conoce el papel del hígado durante la embriogénesis del sistema inmunológico, con algunas peculiaridades: la población progenitora linfoide con competencia para dar lugar también a células mieloides, la ausencia de reordenamientos en los genes del receptor de células T (TCR), la actividad de la enzima Deoxinucleotidiltransferasa y de la expresión de moléculas del Complejo Principal de Histocompatibilidad (CPH) de clase II. En el adulto esta función generadora podría estar conservada.

Tipos de linfocitos	Sangre periférica (%)	Hígado (%)
T $\alpha\beta$	72,0	37,0
NK	13,0	31,0
B	10,0	6,0
T $\gamma\delta$	3,0	14,0
NKT	2,0	12,0

Figura 3. Distribución de las células de la estirpe linfoide en la sangre y el hígado humanos.

Las células T responden a citoquinas proinflamatorias sintetizadas por los hepatocitos y las células de Kupffer, liberando interferón γ (IFN γ), factor de necrosis tumoral α (TNF α) e IL-2. El TNF α o cachetina actúa como factor de regulación autocrina en la síntesis de IL-2 a través del factor de transcripción nuclear NF- κ B^{17,18}. El 5% de las células T produce citoquinas del perfil Th2 y IL-4 pero no IL-5; otras sintetizan al mismo tiempo IL-4 e IFN γ , por lo que se clasifican como Th0. Una vez son estimuladas con citoquinas, son capaces de generar células asesinas activadas por linfoquinas (células LAK, del inglés Lymphokine-Activated Killer) de gran potencia citolítica. Entre un 15% y un 35% de los linfocitos T son del tipo T $\gamma\delta$, lo que convierte al hígado en una de las fuentes más ricas de esta subpoblación en todo el organismo. De las funciones que se les ha atribuido, además de la eliminación de antígenos, la reparación y regeneración del tejido hepático y la regulación de los linfocitos T $\alpha\beta$, se ha postulado un papel regulatorio en la diferenciación Th1/Th2 dada su capacidad para secretar IL-4 e IFN γ . Este último aspecto es de relevancia capital para el control de las hepatitis virales. Una tercera subpoblación se halla constituida por las células T naturales, caracterizadas por la expresión simultánea de los marcadores CD3 y CD56. Las tres subpoblaciones mencionadas infiltran y rechazan tumores. La primera descripción de las células

NK se realizó precisamente en el hígado, aunque de otra especie, la rata. Supondrían entre 30% y 50% de los linfocitos hepáticos. Si se tiene en cuenta que los hepatocitos expresan bajos niveles de CPH de clase II, las células NK resultarían importantes en el control de infecciones hepatotrópicas virales. Existe un balance o equilibrio dinámico en la respuesta inmunológica gracias a la existencia de células T supresoras descubiertas por el prontamente malogrado Richard ("Dick") K. Gershon (1932-1983). A nivel experimental se han diseñado péptidos que inhiben la IL-10 siendo capaces de estimularla respuesta inmunológica frente al VHC mediada por las células dendríticas¹⁹.

El riesgo de infección crónica por el VHC es alto. Entre el 80% y 100% de los pacientes siguen teniendo el RNA del VHC positivo después de la hepatitis C aguda. En la mayoría de éstos persiste la elevación de las enzimas del hígado. Por definición, la hepatitis C se considera crónica cuando se prolonga más de seis meses. Una vez que la infección crónica se ha establecido, hay una tasa de eliminación espontánea mínima. Existen factores genéticos poco conocidos aun que podrían explicar la cronicidad de esta infección viral. La diversidad del virus VHC y su facilidad para generar mutaciones le permiten el "escape" de los sistemas moleculares de reconocimiento inmunológico. Los factores del huésped podrían estar involucrados en el aclaramiento espontáneo del virus. La erradicación del VHC corre a cargo de células T CD4 específicas del VHC, habiéndose encontrado títulos elevados de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra las proteínas estructurales del VHC y restringidos a HLA-DRB1 y DQB1.

La infección por VHC en la infancia parece asociarse con un menor riesgo de infección crónica, aproximadamente entre el 50% y el 60%. Ciertos grupos étnicos exhiben un menor riesgo de cronicidad sin que se sepa porqué. Están implementándose en voluntarios sanos y pacientes infectados ensayos clínicos en fase I-II de una vacuna eficaz contra el VHC, incluyendo péptidos, proteínas recombinantes de DNA y también vacunas basadas en vectores virales²⁰. En un modelo chimpancé se han empleado vacunas profilácticas con las glicoproteínas de envoltura gpE1/gpE2 recombinantes como adyuvante o regímenes de inmunización con adenovirus defectivos y plásmidos de DNA que expresan genes no estructurales²¹.

Actualmente existe en marcha un nuevo proyecto conjunto europeo llamado HCVAX, implicado en la producción de una vacuna contra el VHC basada en la nanotecnología. El consorcio trasnacional del que forma parte un grupo de investigadores alemanes, franceses y suizos, está ensayando nanogeles biocompatibles

innovadores, que permiten que la información genética del virus sea transportada al organismo, a través de los denominados “replicones de RNA”. Los nanogeles sintéticos tienen un diámetro de apenas unos pocos nanómetros y están compuestos por una matriz de un material biopolimérico. Las células inmunitarias se ocuparán de los nanogeles que contienen la información genética y elaborarán unos componentes del VHC que resultan inofensivos para el organismo. De este modo las células del sistema inmunitario responderán frente a estas estructuras extrañas y producirán un pool de células de memoria. De ser así, la vacuna resultaría efectiva protegiendo frente a una posible infección por el VHC patógeno.

CORRESPONDENCIA

Dr. Javier S. Mazana
Doctor en Medicina
Especialista en Inmunología
Académico de la RAM de Valencia y
Académico de la RAM de Cádiz
Diplomado en Redes Informáticas y Bases de Datos
en Biología Molecular
javiermazana@telefonica.net

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González SA, Keeffe EB. Chronic viral hepatitis: epidemiology, molecular biology, and antiviral therapy. *Front Biosci* 2011; 16: 225-50.
2. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127(3): 113-7.
3. Tang H, Grisé H. Cellular and molecular biology of HCV infection and hepatitis. *Clinical Science* 2009; 117: 49-65.
4. Chevalieza S, Asselahb T. Mechanisms of non-response to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2011; 35: S31-S41.
5. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al: Genetic Variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009 (461): 399.
6. Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, et al. Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in interleukin 28B with antiviral response. *Hepatology*. 2012; 55(1): 20-9.
7. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferón. *Proc Roy Soc, Ser. B*, 1957; 147: 258-267.
8. Dhalluin C, Ross A, Leuthold LA, Foser S, Gsell B, Müller F. et al. Structural and bio physical characterization of the 40 kDa PEG-interferon-alpha2a and its individual positional isomers. *Bioconjug Chem*. 2005; 16(3): 504-17.
9. Lerat H, Higgs M, Pawlotsky JM. Animal models in the study of hepatitis C virus-associated liver pathologies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 5(3): 341-52.
10. Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, Persson R, Lindow M. Munk ME, et al Therapeutic Silencing of MicroRNA-122 in Primates with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Science* 2010; 327: 198-201.
11. Saiz de la Hoya P, Marco A, García-Guerrero J, Rivera A. Hepatitis C and B prevalence in Spanish prisons. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30 (7): 857-62.
12. De Juan J, Faraco I, Saiz de la Hoya P, Marco A, Yllobre C, Da Silva A, et al. Reasons for not initiating HCV treatment in prison: a subanalysis of the EPIBAND study]. *Rev Esp Sanid Penit*. 2011; 13 (2): 44-51.
13. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 835-47.
14. Jensen, D. A New Era of Hepatitis C Therapy Begins. *N Engl J Med*. 2011; 364 (13): 1272-3.
15. Fernández-Montero, JV., Soriano V. Perspectivas futuras en el tratamiento de la hepatitis C crónica. *Rev Esp Sanid Penit* 2011; 13: 21-9.
16. Kannan RP, Hensley LL, Evers LE, Lemon SM, McGovern DR. Hepatitis C virus infection causes cell cycle arrest at the level of initiation of mitosis. *J Virol*. 2011; 85(16):7 989-8001.
17. Pimentel F, Mazana J, Fresno M. Regulation of interleukin-2 receptor α chain expression and nuclear factor- κ B activation by protein kinase C in T lymphocytes. Autocrine role of tumor necrosis factor α . *Journal of Biological Chemistry* 1994; 269 (39): 24424-29.
18. Pimentel F, Mazana J, Fresno M: Biphasic control of nuclear factor- κ B activation by the T cell receptor complex: Role of tumor necrosis factor α . *European Journal of Immunology* 1995; 25: 179-86.
19. SwainMG. Natural killer T cells within the liver: Conductors of the hepatic immune orchestra. *Dig Dis* 2010; 28: 7-13.
20. Halliday J, Klenerman P, Barnes E. Vaccination for hepatitis C virus: closing in on an evasive target. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10 (5): 659-72.
21. Houghton M. Prospects for prophylactic and therapeutic vaccines against the hepatitis C viruses. *Immunol Rev*. 2011; 239(1): 99-108.