



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

VIRUS DE LA HEPATITIS C: UNA AMENAZA PARA LA SALUD

LUCÍA CABALLERO DELGADO



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

VIRUS DE LA HEPATITIS C: UNA AMENAZA PARA LA SALUD

AUTORA: Lucía Caballero Delgado

LUGAR DE PRESENTACIÓN: Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla

FECHA DE PRESENTACIÓN: Junio 2023

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA Y PARASITOLOGÍA

AREA: Microbiología

TUTOR/AS: Cristina Sánchez-Porro Álvarez y Antonio Ventosa Ucero

TIPOLOGÍA DEL TRABAJO: Revisión bibliográfica

1. RESUMEN

La infección producida por el virus de la hepatitis C establece un riesgo para el bienestar de la población mundial ya que se estima que 71 millones de personas en todo el mundo padecen esta enfermedad. El virus de la hepatitis C es capaz de producir infecciones agudas y crónicas, ésta última puede llegar a complicaciones como cirrosis, insuficiencias hepáticas e incluso cáncer hepático. La existencia de más de un genotipo de la enfermedad complica la elección del tratamiento contra la infección. En esta revisión bibliográfica trataremos conceptos básicos del virus de la hepatitis C como sus características, las proteínas que lo componen, su mecanismo de acción viral y su ciclo de multiplicación en el que veremos etapas claves para la obtención de dianas terapéuticas muy precisas para la creación de fármacos y posibles vacunas. También, conoceremos más a fondo su sintomatología, vías de transmisión, diagnóstico y su epidemiología. Así mismo, veremos los tratamientos para combatir esta enfermedad por orden cronológico desde los primeros y menos eficaces hasta los más nuevos y precisos. Según para que genotipo del virus de la hepatitis C han aumentado significativamente el número de pacientes curados por esta enfermedad. Pero a pesar de todos estos nuevos tratamientos y mejoras en la esperanza de vida en las personas que presentan hepatitis C, los tratamientos actuales no curan a todas las personas, en especial cuando la enfermedad se complica y se cronifica, por ello se siguen estudiando más fármacos para combatirla y también se están estudiando posibles vacunas para poder prevenirla.

Palabras claves: Hepatitis C, Genotipo, Antiviral de acción directa (AAD), Terapia, Vacuna.

2. ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. ÍNDICE	2
3. INTRODUCCIÓN	4
3.1 ¿Qué es un virus?	4
3.2. Descripción de hepatitis	4
4. OBJETIVOS	6
5. MÉTODOS	7
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
6.1. Estructura y morfología del virus de la hepatitis C	8
6.2. Ciclo de multiplicación del virus de la hepatitis C.....	12
6.3. Particularidades de la enfermedad.....	13
6.3.1. Sintomatología del virus de la hepatitis C.....	13
6.3.2. Control y causas de la enfermedad	13
6.3.3. Diagnóstico de la hepatitis C	14
6.4. Genotipos virus hepatitis C.....	15
6.5. Terapia y tratamientos de la hepatitis C.....	15
6.6. Abordaje hospitalario y extrahospitalario del virus de la hepatitis C	18
6.7. Casos de pacientes de hepatitis C con tratamientos y terapias excepcionales	20
6.8. Nuevas dianas terapéuticas.....	21
6.8.1. Inhibidores de la entrada viral.....	22
6.8.2. Inhibidores de la replicación viral	25
6.8.3. Inhibidores de la formación de partículas infecciosas	25
6.9. Vacunas para combatir la infección del virus de la hepatitis C	27
6.9.1. Respuesta inmunitaria contra una infección por el virus de la hepatitis C	28
6.9.2. Limitaciones que dificultan la producción de una vacuna contra el VHC	29
6.9.3. Tipos de vacunas contra el virus de la hepatitis C en estudios	31
7. CONCLUSIONES	35
8. BIBLIOGRAFÍA	37

ABREVIATURAS

AAD- Antiviral de acción directa

ADN- Ácido desoxirribonucleico

ARN- Ácido ribonucleico

ARNm- Ácido ribonucleico mensajero

ALT- Enzima alanina aminotransferas

AST- Enzima aspartato aminotransferasa

E1- Envelopment Protein 1 (Proteína de envuelta 1)

E2- Envelopment Protein 2 (Proteína de envuelta 2)

EGFR- Epidermal Growth Factor Receptor (Receptor del factor de crecimiento epitelial)

ELISA- Enzimoimmunoanálisis de adsorción

EphA2- Ephrin Receptor 2 tipo A

HVR1- Región Hipervariable 1

HDL- High Density Lipoproteins (Lipoproteína de alta densidad)

IFN- Interferón pegilado

IL-12- Interleucina 12

IRES- Internal Ribosome Entry Site

LDL- Low Density Lipoproteins (Lipoproteína de baja densidad)

LDLR- Low Density Lipoproteins Receptor (Receptor de lipoproteínas de baja densidad)

NS2- Nonstructural 2 Protein (Proteína no estructural 2)

NS3- Nonstructural 3 Protein (Proteína no estructural 3)

NS5A- Nonstructural 5A Protein (Proteína no estructural 5A)

NS5B- Nonstructural 5B Protein (Proteína no estructural 5B)

NK- Natural Killers

NPC1L1- Niemann- Pick C1- Like 1

PCR- Polymerase Chains Reaction (Reacción en cadena de la polimerasa)

P7- Proteína 7

RTK- Proteina quinasa

SR-B1- Scavenger Receptor Class B type 1

TNF-a- Factor de necrosis tumoral alfa

VIH- Virus de inmunodeficiencia humana

3. INTRODUCCIÓN

3.1 ¿Qué es un virus?

Un **virus** es un microorganismo que produce una infección formada por un fragmento de ácido nucleico (ADN o ARN) rodeado por una cubierta proteica. Los virus no pueden replicarse solos, deben infectar a las células y usar los elementos de esta para crear copias de sí mismo (Virus, 2022).

Normalmente, tienen un tamaño muy reducido. Su estructura está compuesta por el ácido nucleico (de cadena siempre o doble) ya mencionado junto con la cápside que es una cubierta proteica la cual está formada por muchas copias de una proteína, el capsómero. Así la nucleocápside que es la estructura formada por la cápside más el material genético. Y por último la envoltura (que no la presentan todos los virus), está compuesta por unas lipoproteínas de origen celular en la que también se pueden insertar glicoproteínas.

Los virus producen una enfermedad cuando consiguen superar al sistema inmunológico del hospedador produciendo unas respuestas inflamatorias e inmunitarias que dañaran al portador del virus. Para conocer la gravedad de la infección hay que tener en cuenta algunos factores víricos, pero también otros del hospedador. Los virus que tienen una patogenicidad importante presentan factores de virulencia que favorecen la replicación viral, así como su transmisión, su llegada y unión al tejido diana o también pueden presentar factores que hacen que sea posible neutralizar las respuestas inmunológicas del hospedador.

Los virus entran en los organismos de los hospedadores (plantas, animales, bacterias...) a través de cortes, picaduras o a través de las mucosas del tracto respiratorio, urogenital, gastrointestinal, la conjuntiva ocular y las mucosas orales (Galán-Sánchez et al., 2014).

El ciclo de multiplicación de un virus está dividido en varias etapas y son la entrada del virus, la traducción de proteínas, replicación del ácido nucleico, ensamblaje viral y por último liberación.

3.2. Descripción de hepatitis

La **hepatitis** es una enfermedad que produce inflamación en el hígado causando un fallo en la funcionalidad normal del órgano que a largo plazo puede producir una cirrosis hepática, hipertensión portal e incluso cáncer. Las hepatitis van a estar causadas por células inmunitarias que dañan al hígado, infecciones virales, por bacterias y parásitos, por daño hepático (alcohol o sustancias tóxicas) o también por hígado graso. Es una enfermedad de declaración obligatoria. En el presente TFG vamos a tratar sobre las hepatitis virales, y aunque existen 5 tipos de hepatitis, la A, B, C, D y E (Kools, 1992), nos vamos a centrar en el virus de la hepatitis C.

3.2.1. Historia del virus de la hepatitis C

Después de identificar a los virus de la hepatitis A y de la hepatitis B se observó que había un tercer virus que también causaba hepatitis y se transmitía a través de la sangre. Este es descubierto a finales de la década de 1980 por Harvey Alter, Michael Houghton y Charles Rice y se le llama virus de la hepatitis C.

Michael Houghton quien en ese momento trabajaba para la farmacéutica Chiron aisló la secuencia genética del virus, junto con sus colaboradores; elaboraron una colección de fragmentos de ADN que fueron encontrados en la sangre procedente de un chimpancé infectado. Dando por hecho que los anticuerpos contra el virus se encontrarían en la sangre de dicho primate entonces, usaron el suero del chimpancé infectado para estudiar y conocer estos fragmentos de ADN viral clonados que codifican las proteínas virales. Posteriormente se demostró que era un nuevo virus de ARN (The Nobel Prize in Physiology or Medicine, 2020).

Ya solo faltaba saber una cosa más después de este descubrimiento y era saber si el virus por sí solo podría causar hepatitis por ello, Charles M. Rice investigó si el virus podría replicarse y producir la enfermedad. Se observó que un segmento no conocido en el final del genoma del virus de la hepatitis C que podría tener importancia en la replicación de este mismo. Mediante ingeniería genética se creó una variante de ARN del VHC con las regiones conocidas del virus y sin variaciones genéticas que pudieran desactivarlo. Se administró este ARN en el hígado de los chimpancés a estudio y se observó como aparecían síntomas patológicos muy parecidos a los vistos en humanos con esta enfermedad crónica (The Nobel Prize in Physiology or Medicine, 2020).

4. OBJETIVOS

Los objetivos principales de esta revisión bibliográfica son la descripción actual del virus de la hepatitis C y el estudio de los tratamientos ya existentes para combatir la enfermedad, así como los tratamientos futuros y la prevención de la enfermedad con una futura vacuna. Los objetivos concretos que vamos a tratar son:

- I) Conocer las principales características del virus incluyendo su historia, sintomatología, transmisión y diagnóstico, así como su control y sus causas y también los genotipos que presenta
- II) Estudios del ciclo de multiplicación del virus y su morfología para conocer las posibles dianas terapéuticas en la investigación de terapias antivirales.
- III) Estudio cronológico las terapias existentes desde las iniciales hasta las más actuales como los antivirales de acción directa.
- IV) Investigación de las nuevas dianas terapéuticas y de ensayos clínicos de nuevas terapias antivirales.
- V) Análisis e investigación de una posible vacuna, así como un repaso de los tipos de vacunas existentes, la respuesta del organismo con una infección por el virus de la hepatitis C, los obstáculos existentes que hacen que todavía no haya una vacuna y los prototipos de posibles vacunas que se están investigando actualmente.

5. MÉTODOS

Para realizar esta revisión bibliográfica se empezó analizando información sobre las características del virus, su ciclo vital, historia, sintomatología, diagnósticos para poder comprender cuales son las dianas terapéuticas de los tratamientos existentes para combatir a la infección. También se realizó un estudio de los tratamientos contra el virus y se analizaron nuevas dianas terapéuticas para futuros tratamientos y por último los estudios y ensayos que existen para poder crear una vacuna para acabar con el virus de la hepatitis C.

La información que se extrajo de libros para realizar esta revisión bibliográfica pertenece al Catálogo de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla y la principal base de datos utilizada para obtener información de artículos fue PubMed.

Se estudiaron las fichas técnicas de los fármacos mencionados usados en la terapia contra la enfermedad procedentes de la web de la Agencia Europea del Medicamento y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

La información obtenida en la revisión data de artículos obtenidos desde el año 2000 hasta el año 2022.

Las principales palabras utilizadas para obtener información fueron: virus de la hepatitis C, hepatitis, tratamiento, vacuna, antiviral de acción directa, sintomatología, epidemiología, terapia y tratamiento.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Estructura y morfología del virus de la hepatitis C

La hepatitis C es una infección originada por el virus de la hepatitis C (VHC), es un virus de ARN monocatenario de pequeño tamaño que pertenece al género *Hepacivirus* y a la familia *Flaviviridae* (Collier et al., 2008).

Es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo con un genoma de 9,6 kb de longitud. Esta molécula de ARN presenta regiones no traducidas (UTR) 5' y 3', codificando así una lipoproteína que contiene 3000 residuos de aminoácidos que se va a dividir, por proteinasas del huésped y del virus, en proteínas estructurales y no estructurales (Adams et al., 2017). Concretamente se van a producir 10 proteínas con el orden: NH₂- NUCLEO-E1-E2-P7- NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH (Kato, 2001).

El genoma del VHC, presenta una gran variación de secuencia, sobre todo en la región hipervariable 1 de la región codificante de la proteína E2.

Se trata de un virus con envoltura, esférico y de unos 50 nm de diámetro. Los viriones que son maduros poseen dos proteínas de membranas codificadas por el virus que son la E1 y la E2 y también la cápside (*Figura 1*) (ViralZone, 2017).

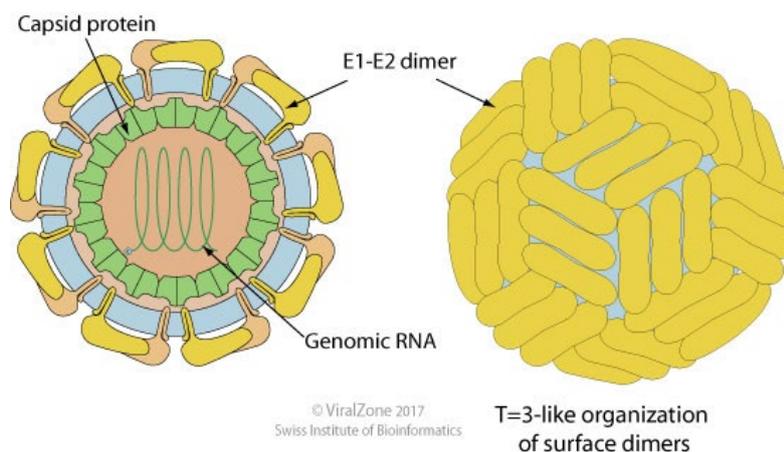


Figura 1. Representación del virus de la Hepatitis C (ViralZone, 2017).

El ciclo viral empieza cuando la cápside viral se une al hepatocito, se produce una endocitosis y a continuación el ARN viral comienza la traducción y la producción de las proteínas. Mediante el ribosoma del huésped se crea la lipoproteína ya mencionada para dividirse en elementos estructurales y no estructurales. Los elementos estructurales son el nuevo núcleo viral y las proteínas presentes en la cubierta E1 y E2. Las proteínas que no se incorporan a los nuevos virus

pero que son fundamentales para la replicación del virus son la p7 y NS2. Las demás proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B forman el complejo replicasa que es responsable de la producción viral. Una vez formados estos nuevos virus son empaquetados para ser liberados y propagados (Kish et al., 2017).

Antes de hablar más a fondo sobre el ciclo de multiplicación del virus conozcamos mejor a sus (i) proteínas estructurales y a las (ii) no estructurales (*Figura 2*).

- (i) Dentro de las proteínas estructurales podemos encontrar la proteína core y las proteínas E1 y E2.

- Core:

Esta proteína forma parte de la nucleocápside por lo que se trata de una proteína estructural y en el retículo endoplasmático es procesada por la peptidasa del péptido señal. Está formada por 191 residuos de aminoácidos ya que se escinde en este residuo por la peptidasa del péptido señal (SP) del huésped liberándose así de la lipoproteína precursora. Se forma un core inmaduro que se escinde otra vez más por la SP del huésped (SPP) en la región transmembrana C-terminal para formar el core maduro y el péptido escindido. Cuando está madura presenta 177 aminoácidos y está constituida por dos dominios. El primero está cargado positivamente y el segundo es el residuo hidrofóbico. En el primero abundan los residuos básicos y participa en la homooligomerización y la unión al ARN. El segundo es importante en las asociaciones de membranas del core y en el plegamiento y estabilidad propias (Li et al., 2014).

El core se encuentra en la membrana de los hepatocitos rodeada de gotas lipídicas, estas gotas actúan como orgánulos especializados en la señalización celular. De esta manera el core capta las proteínas no estructurales y los complejos de replicación en lugares próximos a estas gotas lipídicas que es el lugar donde se ensamblan los viriones (Koutsoudakis et al., 2013). Esto es importante ya que los viriones infecciosos se separan de los hepatocitos en forma de complejos lipoproteicos de baja densidad (VLDL) para poder reproducirse y la principal fuente de lípidos para que se formen las VLDL son precisamente estas gotas lipídicas (Filipe and McLauchlan, 2015).

Proteínas E1 y E2:

- Son glucoproteínas que están unidas a la membrana lipídica que proceden del retículo endoplasmático de la célula hospedadora. Se encargan de la entrada del virus y de su fusión vírica (Koutsoudakis et al., 2013). Contienen entre 5 y 11 sitios de glicosilación unidos a N respectivamente, al ser proteínas transmembranas se asocian entre sí para

formar un heterodímero unido de forma no covalente. Se cree que las glucoproteínas E1 y E2 participan activamente en las interacciones entre el virus y sus receptores (Takikawa et al., 2000).

- (ii) Dentro de las proteínas no estructurales encontramos a la proteína p7, proteína NS2, complejo NS3-4A, proteína NS4B, proteína NS5A y proteína NS5B.

Proteína p7:

- Es una proteína polipeptídica de membrana integral de 63 aminoácidos con dos hélices alfa transmembrana (Moradpour and Penin, 2013), es una viroporina por lo que actúa como canal iónico dependiente de calcio en el retículo endoplasmático. También está relacionada con la morfogénesis y con la secreción de partículas infecciosas (Koutsoudakis et al., 2013).

Las viroporinas modulan la permeabilidad de la membrana para ayudar en la entrada ensamblaje y la liberación del virus. La proteína p7 cruza dos veces la membrana (Atoom et al., 2014). Además, interacciona con la proteína NS2 siendo esto importante en la obtención de los viriones (Koutsoudakis et al., 2013).

Proteína NS2:

- Se trata de una proteasa con tres segmentos transmembrana que es necesaria para la escisión entre NS2/NS3 para poder liberar a la proteína NS3 y hacerla funcional. Esta proteasa actúa en el ensamblaje del virus ayudando a organizar los elementos virales (Moradpour and Penin, 2013). Además, produce interacciones con las proteínas p7 y E2 necesarias para el ensamblaje (Popescu et al., 2011).

Complejo NS3-4A:

- NS3 es una proteína multifuncional que presenta un dominio serina proteasa en el extremo amino-terminal y un dominio helicasa/ATPasa en el extremo carboxilo-terminal (Koutsoudakis et al., 2013). Forma un complejo no covalente entre NS3 y el cofactor NS4A. El complejo NS3-4A tiene un pliegue con dos subdominios de barril beta, esta estructura está estabilizada por un ión de Zn^{2+} coordinado por Cys 97, Cys 99, Cys 145 y His 149. Este complejo se encuentra en las membranas del retículo endoplasmático y en los complejos de replicación y también en una menor porción en las membranas mitocondriales, esta puede ser una explicación sobre porque este complejo puede escindir e inactivar la proteína huésped mitocondrial (Moradpour and Penin, 2013).

- El complejo es fundamental para el ciclo de vida del virus porque cataliza a las demás proteínas no estructurales en los sitios NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A y NS5A/NS5B (Koutsoudakis et al., 2013).

Proteína NS4B:

- Es una proteína integral de membrana formada por cuatro dominios cuya función principal es alterar las membranas intracelulares y crear una red de membranas que es necesaria para la obtención del complejo de replicación (Koutsoudakis et al., 2013).

Proteína NS5A:

Es una fosfoproteína dependiente de zinc que es imprescindible para la replicación del virus y para producir partículas infecciosas, en la interacción con muchas proteínas celulares y regula algunas vías de señalización (Koutsoudakis et al., 2013).

- Está compuesta por tres dominios, los dos primeros están relacionados con la replicación del ARN y el tercer dominio es necesario para el ensamblaje del virus. Es importante saber que el estado de fosforilación de NS5A modula la replicación del ARN del virus (Moradpour and Penin, 2013).

Proteína NS5B:

- Es una ARN polimerasa viral dependiente de ARN, su estructura es la típica de una polimerasa (estructura de mano derecha con dominios dedos palma y pulgar). Las interacciones entre los dominios dedo y pulgar establecen el centro catalítico en la base de la palma, lo cual posibilita la síntesis del ARN de cadena positiva y negativa del virus (Koutsoudakis et al., 2013).

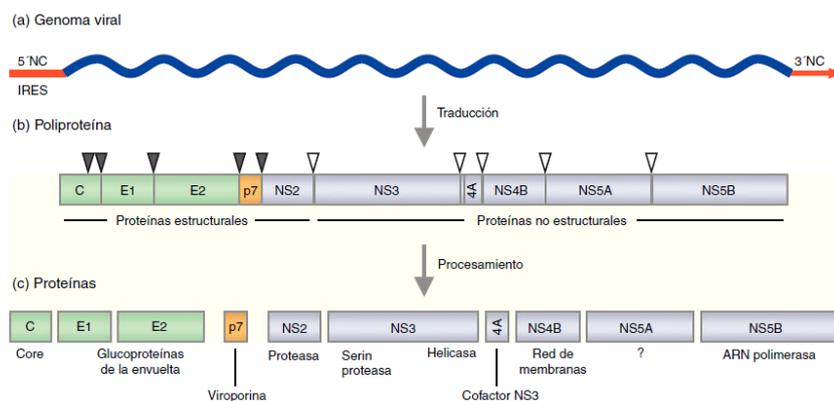


Figura 2. Esquema de la organización del genoma del virus de la hepatitis C y sus proteínas virales (Koutsoudakis et al., 2013).

6.2. Ciclo de multiplicación del virus de la hepatitis C

El ciclo de multiplicación del virus de la hepatitis C (*Figura 3*) empieza con la fusión del virus a las células, proteínas, lípidos y glicanos que promueven que entren partículas del virus en los hepatocitos, en el espacio de Disse (compartimento localizado en el hígado que efectúa el intercambio entre la sangre y los hepatocitos) los viriones entran en contacto directo con la superficie basolateral de los hepatocitos (Dubuisson and Cosset, 2014). El VHC se une en un principio a proteoglicanos de superficie como son el receptor BI y la tetraspanina CD81 (Li et al., 2021).

El virus interacciona de manera específica y secuencial con SR-B1, con la tetraspanina CD81 y con las proteínas de unión estrechas claudina-1 y ocludina (Koutsoudakis et al., 2013). Otros factores de entrada son el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) de tirosina quinasas (RTK), el receptor de efrina A2 (EphA2), el receptor de absorción de colesterol tipo 1 Niemann-Pick C1 (Kim and Chang, 2013). Estos receptores regulan la asociación correcta entre CD81 y la claudina-1 (NPC1L1) y la fusión de la envoltura del virus con la membrana plasmática (Koutsoudakis et al., 2013).

Después de que se haya producido la unión de todos los receptores, el virus penetra en los hepatocitos por un proceso de endocitosis que depende de clatrina (Koutsoudakis et al., 2013). Tras esto, el VHC sufre una fusión de membrana que depende del pH en un compartimento endosomal ácido en que se libera su genoma del ARN en el citoplasma. La traducción de la lipoproteína se produce en el retículo endoplasmático rugoso usando el ARN del virus de cadena positiva como su molde (Kim and Chang, 2013).

Las proteínas estructurales y la proteína p7 se procesan por la peptidasa señal del retículo endoplasmático, en cambio, las proteínas no estructurales se procesan por dos proteasas virales, la NS2/3 y la serina proteasa NS3/4A (Koutsoudakis et al., 2013).

- Tras la traducción, las proteínas virales se agrupan junto con las membranas que derivan del retículo endoplasmático. NS3/4A, NS4B, NS5A y NS5B se encargan del proceso de replicación. Se produce la replicación del genoma de ARN de cadena positiva mediante un intermediario de cadena negativa. La replicación del virus depende del microARN 122 (se tratan de moléculas de ARN no codificantes que frenan la expresión génica tras la transcripción), que es específico del hígado, para replicar el genoma el virus necesita un reordenamiento masivo de membranas intracelulares para crear la "red membranosa". La NS5A es fundamental en el paso de replicación a ensamblaje. Por último, después de ensamblarse el virus se libera por un proceso de secreción (Dubuisson and Cosset, 2014).

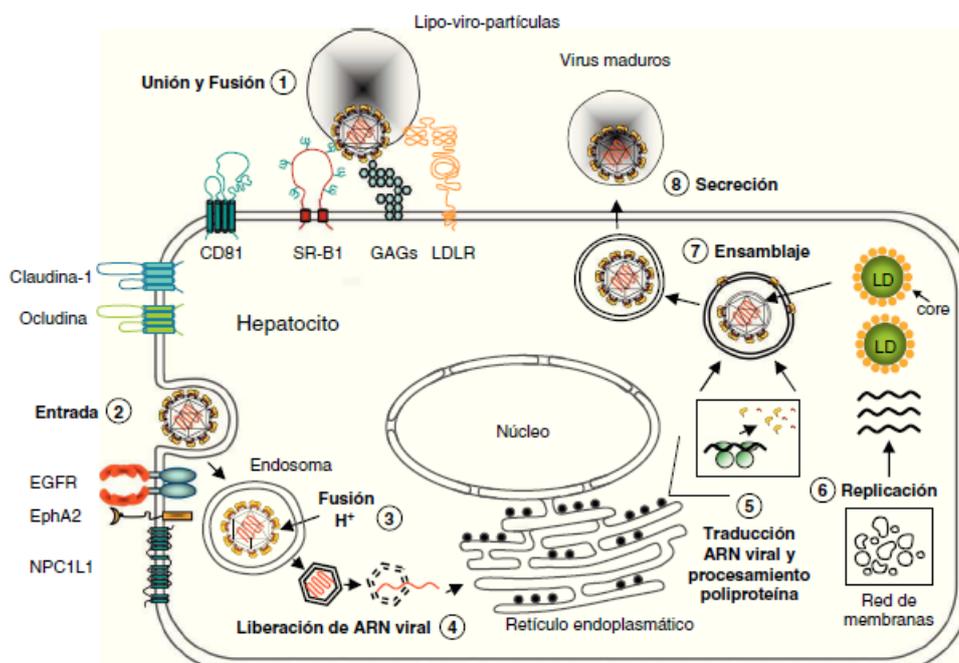


Figura 3. Ciclo de multiplicación del virus de la hepatitis C (Koutsoudakis et al., 2013).

6.3. Particularidades de la enfermedad

6.3.1. Sintomatología del virus de la hepatitis C

El periodo de incubación de la enfermedad es de 5-12 semanas. Tan solo el 25-30% de las personas que presentan la enfermedad manifiestan síntomas leves como pueden ser el cansancio, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor en la parte superior derecha del abdomen, fiebre y dolores articulares. Como síntomas más graves encontramos la ictericia hepática de la piel o del blanco de los ojos que desaparece a las pocas semanas. Como ya hemos mencionado la mayoría de los casos de hepatitis aguda se convierten en crónica inclusive cuando no se manifiestan ningún síntoma aparente y los síntomas de la enfermedad crónica son la cirrosis hepática, la insuficiencia hepática y el cáncer de hígado (Carretero Colomer, 2006).

6.3.2. Control y causas de la enfermedad

El virus de la hepatitis C muestra una prevalencia mundial y es uno de los principales motivos de mortalidad y morbilidad en la población. En los últimos 15 años se ha incrementado la presencia de personas con anticuerpos para esta enfermedad en un 2,8% más, lo que supone más de 185 millones de infectados en el mundo (Messina et al., 2015).

Se estima que dentro de la Unión Europea (UE) aproximadamente 5,6 millones de europeos presentan infección por este virus, en 2016 se celebró la primera Cumbre de Políticas de VHC a nivel de UE centrada en la eliminación del virus de la hepatitis C y se manifestó el deseo de acabar con la enfermedad en Europa para el año 2030 (Papatheodoridis et al., 2018).

En España, entre 2017-2018 el 0,22% de la población general tenía la enfermedad activa, lo que nos pone en un país con un bajo nivel de prevalencia (Molero García et al., 2021).

También hay datos que muestran que en torno al 85% de los enfermos acaban con hepatitis crónica después de una infección aguda producida por este virus (Salari et al., 2022).

La hepatitis C aguda es una infección que puede durar hasta 6 meses mientras que la crónica perdura en el tiempo y ocurre cuando el cuerpo no puede luchar contra la infección y por lo tanto el virus no desaparece. Su diagnóstico y tratamiento temprano puede prevenir daños más graves pero sin este tratamiento puede llegar a causar cirrosis, insuficiencia hepática y cáncer hepático como hemos comentado en el apartado anterior (Hepatitis C - NIDDK., 2017).

La transmisión del virus se produce de manera parenteral principalmente. Algunos factores de riesgo son el consumo de drogas intravenosas ilegales, las transfusiones de sangre y tatuajes (actualmente no tanto por los controles sanitarios), vidas sexuales de riesgo. También por vía vertical en el embarazo puede ocurrir la transmisión de la madre al feto (Preciado et al., 2014).

6.3.3. Diagnóstico de la hepatitis C

Cuando se sospecha que un paciente puede estar infectado por el VHC hay que intentar diagnosticarlo lo antes posible. El diagnóstico de hepatitis C consta de dos etapas en primer lugar se realiza una prueba de anticuerpos del virus (ELISA) si esta prueba da positivo indica que anteriormente se ha tenido hepatitis y puede que actualmente siga activa. También puede pasar que aun padeciendo hepatitis C crónica puede dar negativo el test de anticuerpos. Esto puede ocurrir porque el recuento de células CD4 sea bajo, lo que significa que el sistema inmunológico no estaría produciendo anticuerpos o que sea una infección aguda muy temprana ya que se necesita un periodo de incubación de 6-24 semanas para producir estos anticuerpos en nuestro organismo.

Para confirmar o descartar la enfermedad por infección crónica se realiza una PCR que es una prueba que diagnostica tanto cuantitativa como cualitativamente ya que se encarga de buscar la presencia de ARN del virus. Si presenta una gran carga viral significa que hay infección por VHC. Si en caso contrario esta prueba da negativo se realizará una segunda prueba a los seis meses para descartar definitivamente la enfermedad o por el contrario detectarla (Collins and Swan, 2008). También se puede realizar una biopsia para que aparte de diagnosticarlo, poder definir un pronóstico y planear el tratamiento lo antes posible (Lozano Mérida, 2004).

Otra manera de aproximarnos al diagnóstico de la enfermedad es a través de la prueba de las enzimas hepáticas ALT (alanino aminotransferasa) y AST (aspartato aminotransferasa), son

enzimas que realizan funciones específicas. Un aumento desproporcionado de ALT indica que hay daño hepático pero esta enzima realmente es un mal indicador para determinar el avance de la infección por el virus o para señalar en que cantidad el hígado va a estar dañado porque en las personas con hepatitis C los niveles de la enzima aumentan y disminuyen con frecuencia. La prueba de AST se utiliza para controlar el grado de inflamación y de daño producido en el hígado en combinación con más pruebas (Collins and Swan, 2008).

6.4. Genotipos virus hepatitis C

Un genotipo sirve para separar en diferentes rangos las similitudes genéticas que un organismo puedan tener. Este virus presenta una gran diversidad genética que se explica por la gran velocidad de replicación que posee y la mala funcionalidad de la enzima ARN polimerasa dependiente de ARN responsable de su replicación. Debido a esto existen variaciones regionales en las que prevalece un genotipo frente a otro. Las infecciones por los diferentes genotipos depende de la variedad de proteínas virales estructurales y no estructurales que van a entrar en contacto con las proteínas del huésped (Rabaan et al., 2020). Se observa que el genotipo más prevalente mundialmente es el 1 (*Tabla 1*) y casi todos los casos se establecen en el este de Asia, el segundo más prevalente en el mundo es el 3. Los genotipos 4 y 5 se observan con mayor frecuencia en países subdesarrollados (Messina et al., 2015).

Tabla 1. Prevalencia mundial de genotipos del virus de la hepatitis C elaboración propia basada en (Petruzzello et al., 2016).

CONTINENTES	G1(%)	G2(%)	G3(%)	G4(%)	G5(%)	G6(%)	MEZCLADO
África	26,3	23,7	6,3	28,1	12,2	-	3,4
Oriente medio	27,3	0,8	6,3	65,3	0,3	-	-
América	74,5	10,2	10,6	1,7	0,1	0,3	2,6
Asia	46,6	18,6	22,4	1	0,1	7	4,3
Australia	55	6,5	36	1,2	-	1,3	-
Europa	64,4	5,5	25,5	3,7	0,1	0,1	0,7
Total (excluye Oceanía)	49,1	11	17,9	16,8	2	1,4	1,8

6.5. Terapia y tratamientos de la hepatitis C

En este punto veremos de manera cronológica las terapias existentes para el virus de la hepatitis C desde las iniciales y menos específicas como el interferón pegilado y la ribavirina, los

antivirales de acción directa (AAD) y las nuevas dianas terapéuticas. Cabe destacar algunos de los efectos adversos que de manera general pueden causar los tratamientos contra el VHC como son la fiebre, dolores musculares, escalofríos, cefaleas entre otros. También es destacable el alto precio que tienen los tratamientos contra el VHC que hace que no sea accesible para toda la población mundial y por lo tanto supone un problema para la erradicación de la enfermedad. El tratamiento de la hepatitis C se ha modificado bastantes veces a lo largo del tiempo, los estudiaremos en orden cronológico:

Terapia con interferón: En 1986 se descubrió que el interferón podía producir cambios importantes en la enfermedad por hepatitis crónica no A, no B, que como vimos en la introducción, más tarde se relacionaría con la hepatitis producida por el VHC (Lozano Mérida, 2004). Su mecanismo consiste en que inhibe la replicación viral porque inducen moléculas antivirales, aumenta la expresión de proteínas en la parte superior de los hepatocitos que permiten que el sistema inmune reconozca a los antígenos del virus y activan a las células natural killer (NK) (Carretero Colomer, 2006). Los resultados del uso del interferón en monoterapia no fueron los esperados pero sus estudios fueron útiles para el diseño de nuevos tratamientos. Actualmente, el tratamiento en monoterapia con interferón no se usa a excepción de pacientes que no pueden recibir ribavirina (Lozano Mérida, 2004).

Terapia interferón + ribavirina: En 1998 se aprueba el tratamiento de interferón combinado con la ribavirina. A partir de 2001 se dispone de los interferones pegilados (son interferones a los que se le han añadido cadenas ramificadas de polietilenglicoles) por lo que prologa la actividad y eficacia del resultado antivírico lo que supone una ventaja. Añadir la ribavirina a esta terapia significó una disminución un menor número de recidivas (Diago, 2008). Se ha visto que los genotipos de VHC 2 y 3 responden mejor a la ribavirina que el 1, este fármaco, inhibe selectivamente la síntesis de ARN viral de las células infectadas y aumenta la respuesta del sistema inmunológico producida por las citoquinas (Reddy et al., 2009).

Debido a los efectos adversos que presentaban el interferón (cuadro pseudogripal, leucocitopenia, neutropenia, trombocitopenia...) y la ribavirina (anemia hemolítica, efecto teratogénico...) (Pisabarro Blanco et al., 2013) se decidió buscar otros tratamientos más efectivos y con menor efectos secundarios.

Todo esto, apoyó e impulsó el estudio y la utilización en terapia de nuevos fármacos antivirales de acción directa (AAD). Principalmente, existen tres clases de antivirales de acción directa, los inhibidores de la proteasa NS3/4A, los inhibidores de la ARN polimerasa NS5B y los inhibidores de la proteína NS5A.

Hasta el año 2011 la única terapia que había en el mercado para combatir a la hepatitis C era interferón pegilado con ribavirina combinados, este tratamiento duraba entre 24 y 48 semanas. Ese mismo año todo cambia cuando se descubre la primera generación de inhibidores de la proteasa NS3/4A, así boceprevir (marca Victrelis) y telaprevir (marca Incivek) fueron aceptados para el tratamiento de VHC de genotipo 1. La terapia consistía en usar uno de estos nuevos antivirales junto con el interferón y la ribavirina. El inconveniente de todo esto es que los efectos secundarios de esta terapia de tres fármacos producían mayores efectos adversos que con la biterapia de interferón y ribavirina por lo que se buscaron y se investigaron otros antivirales. Finalmente estos dejaron de usarse por la eficacia superior que presentaron los siguientes antivirales que se produjeron (Jiménez Galán et al., 2014).

Entre 2013 y 2015 se autorizaron otros AAD como simeprevir (marca Olysio) o paritaprevir que son también inhibidores de la proteasa en combinación también con el interferón pegilado y la ribavirina también contra el genotipo 1 (Rabaan et al., 2020).

En 2013, se aprueba sofosbuvir (marca Sovaldi) que es un inhibidor selectivo de la ARN polimerasa NS5B análogo de nucleótido. Es efectivo contra VHC de genotipo 1,2,3,4,5 y 6 (Rabaan et al., 2020). Este medicamento es un profármaco que se transforma dentro de los hepatocitos impidiendo la terminación de la replicación del virus (Jiménez Galán et al., 2014). Actualmente se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Rabaan et al., 2020).

En 2014, se usan en combinación sofosbuvir (inhibidor NS5B) y ledipasvir (inhibidor NS5A) (marca Harvoni) contra la hepatitis C de genotipo 1. Ese mismo año se propone un nuevo tratamiento basado en la combinación de ombitasvir (inhibidor de NS5A), paritaprevir (inhibidor de la proteasa) y ritonavir (inhibidor de CYP3A) junto con dasabuvir (inhibidor de NS5B) (marca Viekira Pak) también para la hepatitis C de genotipo 1.

En 2015, aparece la combinación de ombitasvir (inhibidor de la proteasa NS34A), paritaprevir (inhibidor de CYP3A) y ritonavir (inhibidor de la proteasa NS34A) que se usa en combinación con ribavirina, es eficaz contra el genotipo 4 y está indicado para infecciones crónicas de VHC de genotipo 4 sin cirrosis.

Entre 2015 y 2016 se comercializa daclatasvir (marca Daklinza) cuyo mecanismo era inhibir el complejo de replicación NS5A y es efectivo contra el VHC de genotipo 3 en combinación con sofosbuvir, también se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS.

En 2016 se introducen en el mercado elbasvir (inhibidor de NS5A) y grazoprevir (inhibidor de la proteasa NS34A) (marca Zepatier) que pueden usarse o no en combinación con Ribavirina y es eficaz contra los genotipos 1 y 4 de la hepatitis C.

En 2016 también, se propone el tratamiento conjunto de sofosbuvir (inhibidor NS5B) y velpatasvir (inhibidor de NS5A) (marca Epclusa) contra los genotipos de VHC 1,2,3,4,5 y 6. Está indicado para enfermos sin cirrosis o con cirrosis compensada en combinación con ribavirina.

En 2017, se estudia y se aprueba el tratamiento conjunto de sofosbuvir (inhibidor NS5B), velpatasvir (inhibidor NS5A) y voxilaprevir (inhibidor de la proteasa NS34A) (marca Vosevi) eficaz contra los genotipos de VHC 1,2,3,4,5 y 6 en pacientes anteriormente tratados con dosis que contuvieran un inhibidor de NS5A.

En 2017 también, se aprueban como tratamiento contra la enfermedad el uso de glecaprevir (inhibidor de la proteasa) en combinación con pibrentasvir (inhibidor de la NS5A) (marca Mavyret) contra los genotipos 1,2,3,4,5 y 6 del virus de la hepatitis C en pacientes tratados previamente con un inhibidor de la NS5A o un inhibidor de la proteasa NS34A pero no ambos (Rabaan et al., 2020).

El tiempo estimado de duración del tratamiento con estos fármacos AAD es entre 12 y 24 semanas para curar la enfermedad. Este tiempo se establece según el genotipo de hepatitis C que se padezca, cuánto daño presente el hígado y si en el pasado ya se había tratado con medicamentos para la hepatitis C o no (Hepatitis C - NIDDK, 2017). Pero gracias a los nuevos avances que se produjeron a partir de 2017 con los AAD pangenotípicos que tenían la capacidad de eliminar todos los genotipos del VHC, se combinaron dos o tres de estos fármacos en una misma forma farmacéutica y se pudo simplificar el tratamiento ya que ahora la duración está estipulada, no hay que escoger el tipo ni la duración en según qué genotipo tenga en enfermo, en resumen no es imprescindible determinar el genotipo del virus para tratar la enfermedad (Rodríguez Agulló, 2022).

En España, actualmente existe el 79,6% de pacientes enfermos por VHC que son tratados tienen pocas lesiones en el hígado y en casi todos los casos se llega a curar la infección. España además de tratar a los pacientes diagnosticados también se dedica a crear programas de cribados para disminuir las tasas de infecciones latentes (Calleja et al., 2019).

6.6. Abordaje hospitalario y extrahospitalario del virus de la hepatitis C

A partir de la institución hospitalaria y antes de empezar el tratamiento de una persona diagnosticada con hepatitis C, en primer lugar, se buscan las causas entre la infección por el virus

de la hepatitis C y la enfermedad hepática para así descartar la existencia de otras enfermedades relacionadas. Se realizan pruebas serológicas también para el virus de la hepatitis B y para el VIH, se cuantifica la cantidad de alcohol consumida del paciente para conocer el impacto evolutivo que tendrá en la enfermedad y en el tratamiento del VHC, se descartan las enfermedades metabólicas, genéticas o autoinmunes y se estudia la toxicidad hepática en relación con fármacos.

Como mencionamos anteriormente, se estudiaría que genotipo, subtipo y carga viral del paciente, pero hoy en día con los nuevos tratamientos pangenotípicos no son unas pruebas esenciales. También es importante saber si el paciente estuvo anteriormente con un tratamiento previo y el tipo de respuesta que se obtuvo con esta terapia.

Se estudia la presencia y la cantidad de fibrosis presente mediante varios métodos no invasivos. Mientras el paciente está siendo tratado es imprescindible determinar la carga viral al principio de empezar con el tratamiento y a la semana 12 posterior al tratamiento.

Cuando se termina con la terapia establecida, los enfermos con una respuesta viral constante o mantenida a las 12 semanas sin fibrosis avanzada son dados de alta, aunque se les hace un seguimiento en atención primaria. Los enfermos con un gran peligro de volver a infectarse tienen un seguimiento más estricto con estudios de su carga viral cada año. A los enfermos con fibrosis avanzada basal se les hacen cribados de hepatocarcinoma.

La farmacia hospitalaria es imprescindible, se encarga de unas acciones necesarias y primordiales para que el tratamiento contra el virus de la hepatitis C sea efectivo ya que se encarga del estudio de interacciones, del seguimiento y de la adherencia al tratamiento. El farmacéutico se encargará de investigar las posibles interacciones que ningún otro medicamento que el paciente esté tomando le vaya a quitar eficacia al tratamiento establecido contra el VHC. Las visitas normalmente se realizan cada 28 días para recoger la medicación y para evaluar posibles efectos adversos (Calleja et al., 2019).

A nivel extrahospitalario, es imprescindible la función de los sanitarios de atención primaria, en la prevención, detección rápida y seguimiento de la enfermedad. Se realizan cribados, se intentan comunicar con los grupos sociales predisponentes a padecer VHC para intentar reducir el número de transmisiones, fomentan la adherencia al tratamiento, el seguimiento clínico y la prevención de las reacciones adversas (Calleja et al., 2019).

Actualmente, existen múltiples estrategias para introducir una terapia u otra dependiendo del genotipo (Tabla 2) que presente un paciente con VHC además de esto, la durabilidad del tratamiento también varía si el paciente presenta cirrosis o no.

Tabla 2. Resumen de los genotipos del VHC con sus respectivas medicaciones de elaboración propia basada en (Calleja et al., 2018).

GENOTIPO	MEDICACIÓN
Genotipo 1a y 1b	<ul style="list-style-type: none"> - Elbasvir/ grazoprevir durante 12 semanas - Glecaprevir/ pibrentasvir durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en pacientes con cirrosis - Ledipasvir/sofosbuvir durante 8 semanas - Sofosbuvir/ velpatasvir durante 12 semanas
Genotipo 2	<ul style="list-style-type: none"> - Glecaprevir/ pibrentasvir durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en pacientes con cirrosis - Sofosbuvir/ velpatasvir durante 12 semanas
Genotipo 3	<ul style="list-style-type: none"> - Sofosbuvir/ velpatasvir durante 12 semanas - Glecaprevir/ pibrentasvir durante 8 semanas si el paciente no presenta cirrosis, si presenta cirrosis durante 12 semanas
Genotipo 4	<ul style="list-style-type: none"> - Elbasvir/ grazoprevir durante 12 semanas - Glecaprevir/ pibrentasvir durante 8 semanas si no presenta cirrosis y 12 semanas si presenta cirrosis - Ledipasvir/ sofosbuvir durante 12 semanas - Sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas
Genotipo 5 y 6	<ul style="list-style-type: none"> - Glecaprevir/ pibrentasvir durante 8 semanas si no presenta cirrosis y 12 semanas si presenta cirrosis - Ledipasvir/ sofosbuvir durante 12 semanas - Sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas

6.7. Casos de pacientes de hepatitis C con tratamientos y terapias excepcionales

Existen pacientes que padecen esta enfermedad en los que los tratamientos y terapias tal y como acabamos de ver no son efectivas o no son totalmente beneficiosas para su salud por lo que se cambian algunos medicamentos o se dosifican de manera distinta la que hemos visto con el objetivo de obtener la máxima eficacia en el tratamiento del enfermo.

A los enfermos cirróticos descompensados no se les puede prescribir ningún tratamiento con un antiviral que sea inhibidor de la proteasa por lo que se suele recomendar el uso de sofosbuvir/ velpatasvir con ribavirina durante un periodo de 24 meses. Como terapia de rescate se podría usar sofosbuvir/glecaprevir/ pibrentasvir si los enfermos presentan mala respuesta a lo anterior.

A los enfermos con fracaso de tratamiento con AAD, se les suele proporcionar un tratamiento de rescate que combina el sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir con 12 semanas de duración. Se usa en pacientes no cirróticos o con cirrosis compensada con tratamientos previos fracasados de manera independiente del tipo de terapia anterior o del genotipo.

Existen otras situaciones especiales, como puede ser la infección aguda en pacientes con VHC en el que en un principio se comienza usando AAD en concreto se usa ledipasvir/sofosbuvir y elbasvir/grazoprevir.

En pacientes con trasplantes que presentan recurrencia de VHC se utiliza como tratamiento ledipasvir/sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas, glecaprevir/pibrentasvir con monitorización de los niveles de inmunosupresores y sofosbuvir/velpatasvir sin ribavirina durante 12 semanas. Se aconseja en estos casos el uso de terapias con fármacos pangénóticos.

En pacientes coinfectados con VIH antes de establecer un tratamiento con AAD se deben de estudiar la interacción entre el tratamiento antirretroviral del paciente y los AAD.

En enfermos por VHC que presentan insuficiencia renal las únicas opciones de tratamiento posible son elbasvir/grazoprevir y glecaprevir/pibrentasvir, si la ribavirina es necesaria se recomienda empezar a dosis bajas e ir ajustándola según los niveles de hemoglobina. El uso de sofosbuvir no se recomienda porque se metaboliza por vía renal (Calleja et al., 2018).

6.8. Nuevas dianas terapéuticas

Gracias a los estudios y a los avances en los que se descubrieron las diversas fases del ciclo biológico del virus de la hepatitis C se desarrollaron terapias para combatir la enfermedad. Las nuevas terapias contra varios genotipos han aumentado la esperanza de vida de estos enfermos infectados pero este tratamiento no siempre es efectivo y algunas veces se contraindica esta terapia por los efectos adversos que aparecen. Con el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas se permitirá descubrir nuevos medicamentos más potentes, con mayor capacidad para curar a la gran mayoría de los enfermos, como aquellos que han sufrido un trasplante de hígado, pacientes infectados por más de un solo virus (como pueden ser la hepatitis B o el VIH), enfermos con complicaciones extrahepáticas secundarias por reacciones autoinmunes entre otros (Koutsoudakis et al., 2013).

Además, son tratamientos de larga duración y de alto coste que no todos los pacientes se pueden permitir, especialmente aquellos de países menos desarrollados. Por todo esto se investigaron nuevas dianas terapéuticas.

Para hacer estas nuevas investigaciones son necesarios los ensayos clínicos de medicamentos que según el Real Decreto 223/2.004 dice que es “toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y /o demás efectos farmacodinámicos, y/o detectar las reacciones adversas, y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia”.

Los nuevos fármacos que están siendo estudiados se encuentran en diferentes fases del ensayo clínico. Existe la **fase cero 0 preclínica** en la que se estudia las acciones farmacológicas del medicamento para definir su índice terapéutico y la **fase clínica** que se divide en **fase I** en la que los investigadores estudian un medicamento en un grupo reducido de personas con motivo de descubrir cual es la mejor dosis para el medicamento y conocer datos sobre su seguridad y efectos adversos. **La fase II** se estudia el medicamento en un grupo más grande de personas para estudiar la eficacia y seguir evaluando la seguridad, la **fase III** se vuelve a estudiar el medicamento en un grupo mucho más grande que el anterior para confirmar la eficacia, monitorizar las reacciones adversas y comparar el medicamento con tratamientos estándares o con un placebo con el fin de obtener información para permitir que esta nueva medicación se pueda usar de forma segura. Y por último, se encuentra la **fase IV** se comercializa el medicamento y se hace un seguimiento de su seguridad en la población y se intenta encontrar más información sobre los beneficios del medicamento (Ensayos clínicos - Como funcionan los ensayos clínicos | NHLBI, NIH, 2022).

A continuación, vamos a ver los distintos fármacos que actualmente se encuentran en investigación para combatir el VHC hablaremos de nuevos fármacos cuyas dianas terapéuticas van a ser la entrada viral, la replicación viral y aquellos que son inhibidores de la formación de partículas infecciosas procedentes del VHC (*Tabla 3*).

6.8.1. Inhibidores de la entrada viral

Dentro de los fármacos que inhiben la entrada viral se encuentran inmunoglobulina policlonal, ITX5061, erlotinib, ezetimiba. También veremos inhibidores de la entrada viral de origen vegetal como la rutina, deshidrorotenoide boeravinona H, epigallocatequina-3-galato. Y por último, veremos también que se pueden utilizar antihistamínicos como la fenotiazida, tióxanteno, flunarizina y clorciclizina.

Los AAD están dirigidos a la replicación y son muy efectivos, pero igualmente han aparecido variantes asociadas a resistencias. La entrada viral se inhibe bloqueando a la partícula viral y a partir de los factores celulares de la entrada. Se podría impedir el avance de la infección por

hepatitis C usando anticuerpos neutralizantes frente a las proteínas E1 y E2 de la envoltura del virus. Se ha demostrado que estos anticuerpos son efectivos *in vitro*, pero poco efectivos *in vivo*, esto puede ser por la variabilidad genética que presenta el VHC, debido a esto, harían falta anticuerpos neutralizantes de alto espectro para que fuesen verdaderamente efectivos. El bloqueo de los receptores de la entrada del VHC CD81, SR-B1 y claudina-1 son efectivos tanto *in vitro* como *in vivo* con independencia del genotipo de hepatitis C (Koutsoudakis et al., 2013).

Estos fármacos en estudio pueden tener una importante relevancia para la prevención de rechazos y de reinfecciones de injertos en pacientes que han sido trasplantados de hígado infectados por VHC como la **inmunoglobulina policlonal anti-VHC** (Civacir) cuyo objetivo es inhibir a E1/E2. Es capaz de neutralizar las variantes de todos los genotipos de VHC aislados antes del paciente y posteriormente del hígado trasplantado (Rabaan et al., 2020).

Otro fármaco de interés que está siendo estudiado es el **ITX5061** que inicialmente se desarrolló como un inhibidor de la proteína quinasa y se estudió inicialmente como fármaco para la artritis reumatoide y la psoriasis. Se trata de un antagonista del receptor Scavenger BI (SR-BI) el cual es un receptor de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y es un componente imprescindible en el sistema de transporte del colesterol (Rowe et al., 2016). Se hicieron ensayos en 23 pacientes trasplantados de hígado enfermos por el virus de la hepatitis C, este fármaco iba dirigido a enfermos infectados por VHC de genotipo 1 y el tratamiento con él se hacía antes y después del trasplante y una semana después, diariamente, se observaba una disminución mantenida de los niveles de ARN del virus en comparación con los pacientes control (Rabaan et al., 2020).

Identificando y estudiando proteínas muy importantes para el VHC se han visto y observado nuevos inhibidores como son el **erlotinib** (Tarceva) que se trata de un inhibidor de EGFR (inhibidor del factor de crecimiento epidérmico). Es un fármaco creado contra el cáncer con una buena seguridad que se encuentra en ensayos de fase II como ya hemos comentado, ataca al EGFR que consiste en un cofactor del huésped de la entrada del virus y también induce el bloqueo de la entrada viral que esta mediada por la lipoproteína de alta densidad (HDL) dependiente de SR-BI (Rabaan et al., 2020). Debido a esto erlotinib tiene una buena actividad antiviral y ejerce un efecto quimiopreventivo contra el cáncer ocasionado por el virus de la hepatitis C. Este fármaco se metabolizará en el hígado.

También está en desarrollo **ezetimiba** que es un inhibidor de NPC1L1 (gen Niemann-Pick tipo C1 like 1) que es a su vez una proteína clave en el ciclo enterohepático del colesterol ya que absorbe en el intestino el colesterol que proviene de los alimentos ingeridos. La ezetimiba es un fármaco anti colesterol (Figura 4) capaz de bloquear a este factor por lo que se deduce que podría

controlar los brotes de hepatitis C modulando los receptores relacionados con los lípidos (Del Campo et al., 2012).

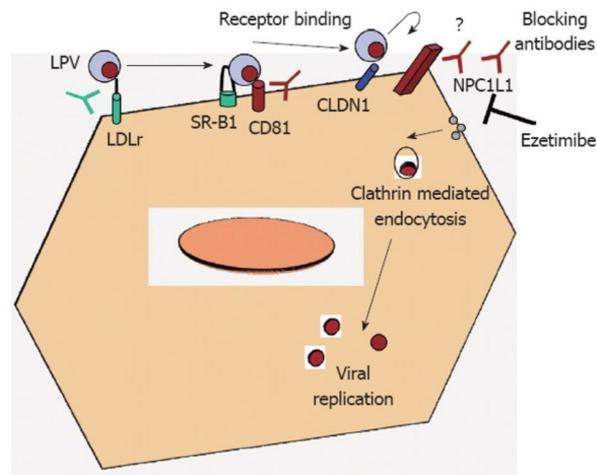


Figura 4. Representación esquemática de los receptores virales en los hepatocitos (Del Campo et al., 2012).

Existen también inhibidores de la entrada viral de origen vegetal. La **rutina**, un flavonoide procedente de *Prunus domestica* (ciruela) y el **deshidrorotenoide boeravinona H** procedente de *Boerhavia diffusa*, pueden inhibir la unión del virus de la hepatitis C. Son capaces de inhibir la unión del virus a las células y también son capaces de bloquear su entrada. Otro ejemplo es la **epigallocatequina-3-galato** (EGCG). Es un polifenol presente en el té verde que disminuye la entrada de VHC y aumenta la respuesta inmunitaria innata que se produce en los hepatocitos humanos en cultivos celulares (Rabaan et al., 2020).

Es de especial interés destacar que tanto los antihistamínicos de primera generación como los de segunda son posibles terapias contra el VHC y también los inhibidores de canales iónicos de calcio como la **fenotiazida** y el **tioxanteno** que son usados como neurolépticos para tratar enfermedades mentales y migrañas. El mecanismo de acción es el efecto directo que producen sobre los lípidos y el colesterol. En conclusión, afectan a la fusión de la membrana viral o la unión a sus dominios transmembrana por lo que atacan de forma indirecta al VHC. La **flunarizina** un antagonista de calcio, está indicada para las migrañas, pero se ha demostrado que, aunque inhibe el VHC especialmente el genotipo 2 presenta resistencias a los procesos mutacionales producidos en las proteínas E1 y E2. El antihistamínico **clorclizina** es capaz de bloquear al VHC inhibiendo la entrada viral y es capaz de actuar asociándose con otros AAD. Es efectivo también contra el genotipo 2a y 1b. Se hicieron derivados de este fármaco fáciles de sintetizar, en concreto seis compuestos, y el más importante de ellos fue la piperazina que es capaz de disminuir la carga viral producida por el virus de la hepatitis C y más en concreto del genotipo

1b capaz de disminuir la carga viral en cuatro semanas con bastante seguridad y eficacia (Rabaan et al., 2020).

6.8.2. Inhibidores de la replicación viral

En este apartado veremos fármacos en estudio como alisporivir y el oligonucleótido antisentido miravirsen que se encargan de inhibir al virus actuando sobre su ciclo de replicación.

Se están estudiando nuevos fármacos que intervienen en el ciclo viral afectando a algunos factores celulares que presentan buenas propiedades antivirales. Se podrían usar solos o en combinación con el interferón pegilado y la ribavirina o con los AAD. Concretamente del **alisporivir** que es un inhibidor de ciclofinas. Las ciclofinas son proteínas celulares que presentan actividad cis-trans-isomerasa, cuya función es facilitar el plegamiento de las proteínas expresadas en numerosos tejidos humanos y relacionadas con muchos procesos fisiológicos, pero también en la replicación del virus de la hepatitis C. Alisporivir es uno de los primeros inhibidores de ciclofinas concretamente es un análogo de ciclosporina A. Hay estudios que demuestran que este fármaco inhibe que el VHC se replique ya que impide la interacción que se produce entre la ciclofilina A y la proteína NS5A.

Otra diana antiviral podría ser miRNA-122 que es un ARN específico en el hígado y se une por el extremo 5' del VHC permitiendo la replicación y traducción del virus. Existen investigaciones que acreditan que el **oligonucleótido antisentido miravirsen** es un antagonista muy efectivo para combatir todos los genotipos del VHC porque es capaz de inhibir a este ARN. Se demostró mediante un estudio en chimpancés que estaban infectados por VHC que administrando este fármaco a estos animales se producía una bajada importante de la carga viral de manera constante y no hubo evidencias de ningún efecto adverso grave ni ninguna aparición de resistencias, solo una gran disminución de los niveles de colesterol en el suero (Koutsoudakis et al., 2013).

6.8.3. Inhibidores de la formación de partículas infecciosas

En este apartado veremos algunas moléculas en ensayos que se encargaran de la eliminación de las partículas infecciosas que produce el VHC. Estas moléculas van a ser los derivados del bencimidazol, cinaropicrina y grosheimol, saikosaponina b2, los anticuerpos monoclonales, la rimantadina y la naringenina.

La formación de estas partículas infecciosas por parte del VHC no es tan conocida, pero sí se sabe que son procesos relacionados con el metabolismo de los lípidos y las proteínas estructurales y las no estructurales del virus participan activamente en estos procesos.

Una de estas posibles dianas terapéuticas sería la proteína core ya que es imprescindible para la producción de la nucleocápside y consecuentemente, para la obtención de estas partículas infecciosas virales. Además, es la que menos variaciones genéticas presenta entre los distintos genotipos del VHC. Otra posible diana terapéutica podría ser la proteína p7, eliminando esta proteína se inhibe por completo la producción de estas partículas infecciosas. Un posible fármaco en estudio es la **rimantadina** pero aún no ha tenido resultados muy destacables (Li and De Clercq, 2017).

Las proteínas de la envoltura celular E1 y E2 son importantes para la entrada del virus, pero también para la formación de estas partículas infecciosas. Son proteínas altamente glicosiladas por lo que se investigaron inhibidores de la alfa-glicosidasa para convertirlos en antivirales que afectasen al periodo de ensamblaje del virión (Koutsoudakis et al., 2013). Se han ido desarrollando diversos fármacos que afectan a estas proteínas y son los **derivados de bencimidazol** que inhiben la introducción de las partículas infecciosas en los hepatocitos. La **ciaropricrina y grosheimol**, compuestos extraídos de la alcachofa, son lactonas sesquiterpénicas pero su mecanismo de acción es aún desconocido solo se sabe que afectan a la entrada del virus de la hepatitis C. **Saikosaponina b2** es un terpenoide que actúa sobre E2, por lo que actuará inhibiendo al virus en sus primeras etapas y además puede inhibir todos los genotipos del virus y por último los **anticuerpos monoclonales** pueden afectar a las proteínas E1 y E2 e inhibir a los genotipos 1, 2 y 3 (Li and De Clercq, 2017).

Como dijimos anteriormente, la producción de partículas infecciosas está muy relacionada con la biogénesis de VLDL por lo que inhibiendo a esta lipoproteína se conseguiría otro antiviral. Una de estas moléculas estudiadas es el flavonoide de **naringenina** que es capaz de impedir la secreción de VLDL in vivo e in vitro. Naringenina es capaz de inhibir las secreciones de ApoB (Koutsoudakis et al., 2013).

Tabla 3. Fármacos en estudios como posibles nuevas dianas terapéuticas contra el VHC (Elaboración propia)

INVESTIGACIÓN	FÁRMACO Y DIANA TERAPÉUTICA
Inhibición de la entrada viral	Inmunoglobulina policlonal anti VHC: E1 y E2 ITX5061: SRB1 Erlotinib: EGFR Ezetimiba: NPC1L1 Rutina y epigallocatequina-3-galato: penetración hacia los hepatocitos Fenotiazina: LDL Flunarizina: E1 Clorciclizina: penetración hepatocitos Piperazina: penetración hepatocitos

INVESTIGACIÓN	FÁRMACO Y DIANA TERAPÉUTICA
Inhibición de la replicación viral	Alosporivir: unión entre NS5A y ciclofilina A Oligonucleótido antisentido miravirsen: miRNA-122
Inhibición de la formación de partículas infecciosas	Rimantadina: p7 Derv benzimidazol: penetración hepatocitos Cinaropicrina y grosheimol: desconocido Saikosaponina b2: E2 Anticuerpos monoclonales: E1 y E2 Naringenina: VLDL

6.9. Vacunas para combatir la infección del virus de la hepatitis C

Las infecciones producidas por el virus de la hepatitis C siguen siendo notables a pesar de la existencia de los antivirales de acción directa contra el VHC la enfermedad hepática puede avanzar y producir un cáncer de hígado. Actualmente no hay ninguna vacuna frente al VHC. La existencia de una vacuna contra este virus evitaría las transmisiones de la enfermedad entre las personas a pesar de los factores de riesgo que pudieran tener lo cual reduciría mundialmente las enfermedades relacionadas con este virus. Existen impedimentos para poder crear una vacuna contra esta enfermedad debido a la gran diversidad de genotipos que presenta el virus, la limitación en modelos para investigar las vacunas y no conocer completamente las respuestas inmunitarias protectoras humanas (Bailey et al., 2019).

Para crear esta vacuna se necesitarían anticuerpos neutralizantes muy potentes y células T citotóxicas muy potentes también para que la inmunización frente al VHC sea efectiva. Gracias a las nuevas vacunas de ARNm se establecen nuevas fronteras en cuanto a la investigación de una posible vacuna pues esto supondría un gran avance (Bankwitz et al., 2022).

Antes de adentrarnos en describir los avances que existen respecto a la producción de una vacuna contra el VHC, recordaremos brevemente que es una vacuna, sus principales tipos y las clases de respuesta que nuestro organismo presenta frente a la vacunación.

Una vacuna es una suspensión de microorganismos que pueden estar vivos, atenuados, o muertos, de una de sus regiones o un producto procedente de ellos que se da con el fin de que se genere una respuesta similar a la de la infección natural, pero sin la producción de los síntomas perjudiciales que la enfermedad produciría y que proteja frente a posibles exposiciones de la enfermedad posteriormente.

Los tipos de respuestas de nuestro organismo frente a las infecciones pueden ser de dos clases, la innata que es inespecífica que va a reconocer a antígenos inespecíficos o la adquirida que si

es específica y tarda más en aparecer en ella se encuentra la memoria inmunológica y existe la inmunidad celular dependiente de los linfocitos T y la inmunidad humoral dependiente de los linfocitos B y los anticuerpos.

Los principales tipos de vacunas que hay actualmente comercializadas son:

- Vacunas de virus vivos atenuados. Ejemplo: triple vírica contra el sarampión, las paperas y la rubéola.
- Vacuna muertas o inactivas, que se crean a partir de una proteína u otros fragmentos pequeños procedentes de los virus o bacterias. Ejemplo: Vacuna de la tos ferina.
- Vacunas subunidad, que solo usan una parte del agente infeccioso para crearla. Ejemplo: vacuna meningitis meningocócica.
- Vacunas de toxoides, que se crean a partir de una toxina u otro producto químico producido por una bacteria o virus. Ejemplo: vacuna antitetánica.
- Vacunas biosintéticas, que se crean con elementos artificiales que intentan parecerse a partes de virus o bacterias. Ejemplo: vacuna contra la hepatitis B.
- Vacunas de ARNm, que poseen el código genético del virus que nuestro organismo usará para crear anticuerpos para luchar contra la enfermedad. Ejemplo: vacunas contra en SARS-CoV2 (Martínez-Mateo et al., 2012).

6.9.1. Respuesta inmunitaria contra una infección por el virus de la hepatitis C

Cuando el VHC entra en el cuerpo humano va hacia los hepatocitos para poder multiplicarse y desarrollarse. Esta introducción del virus en los hepatocitos, como ya hemos visto, depende de unas interacciones con sus células dianas mediante las proteínas de superficie celular, entre las más importantes mencionamos al receptor LDL, las proteínas CD-81 y SR-B1 y claudina-occludina.

En los primeros momentos después de que se active el sistema inmune innato se liberan muchas moléculas, citoquinas, interferones (INF- α , INF- γ), interleucina 12 (IL-12) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que se encarga de activar y traer a algunas células, las células del sistema inmune adaptativo. Se activan las células natural killer, pero el virus va a interferir con la vía principal de señalización que es usada por los INF- α y INF- γ . Estos interferones forman parte de las citoquinas más efectivas y ejercen su acción mediante la vía de señalización JAK-STAT cuya función es comunicar los mensajes dentro de las células en las que se ha producido la infección. La proteína core del virus va a inhibir la inducción de los genes que producen INF- α y INF- γ . Debido a esto se producen las resistencias en la terapia con INF-alfa.

Una vez se produce la respuesta inmune innata y no se ha eliminado el VHC entran en acción las células T CD4+. Estas células actúan de soporte de las células B (las que producen anticuerpos)

y células T CD8+ (atacantes de células infectadas) para conseguir eliminar al virus. Cuando se produce una alta respuesta de células T CD8+ citotóxicas es cuando se produce la eliminación del virus. Se ha visto que en los pacientes crónicos de VHC los epítomos mutados no son reconocidos por las células T CD8+ y este es el motivo por el que la enfermedad no puede ser erradicada.

El primer anticuerpo que detectamos cuando está presente el virus de la hepatitis C es el anti-NS3 y el anti-core, más tarde llegan anticuerpos para NS4 y para las proteínas de superficie E1 y E2 (Llanes et al., 2015).

La inmunidad adquirida humoral va a ser intervenida por los linfocitos B o anticuerpos neutralizantes. Se ha visto que se genera una respuesta humoral rápida que a pesar de que no consigue suprimir la enfermedad, disminuye la formación de fibrosis hepática. La finalidad principal que va a tener la respuesta humoral serán las proteínas E1 y E2 por lo que se establecen como posibles objetivos de interés para producir una vacuna, especialmente el E2 (Duncan et al., 2020).

6.9.2. Limitaciones que dificultan la producción de una vacuna contra el VHC

Existen varias limitaciones que están dificultando la creación de una vacuna frente al VHC como son (i), la gran diversidad genética, (ii) la estructura y función de las proteínas de la envoltura, (iii) la variabilidad de los péptidos virales y (iv) los tipos de cultivos celulares y los ensayos en animales.

i) **Gran diversidad genética:** como ya hemos mencionado, existen 7 genotipos del VHC conocidos y más de 67 subtipos que presentan una diversidad genética muy alta, la gran cantidad de variantes del virus hace que sea muy difícil generar una vacuna que inmunice contra cada una de estas versiones de VHC. La alta diversidad de este virus se genera mediante dos mecanismos, por un lado, el VHC posee una gran capacidad de replicación y los genomas de los virus son producidos por la polimerasa de ARN que posee una tasa de error bastante alta. Debido a esto es muy probable que se generen nuevas mutaciones por cada nuevo genoma de VHC que se genera. Estas variantes mutadas pueden escapar de las respuestas de células T y anticuerpos en los pacientes infectados lo que contribuye a que se genere una infección crónica. Se produce un gran espectro del virus mundialmente que es muy difícil de erradicar con una sola vacuna.

ii) **Estructura y función de las proteínas de la envoltura:** tanto la estructura como la función de estas proteínas suponen también un problema para la elaboración de la vacuna para el VHC. Estas proteínas son el objetivo principal de anticuerpos neutralizantes por lo que van a ser muy necesarias para que se desarrolle una vacuna. Pero se observó que los anticuerpos no se unían

bien o no se formaban correctamente para detener la reproducción del virus. Los motivos no se conocen con exactitud, pero se cree que el sitio de unión de CD81, la principal región diana de los anticuerpos, es estructuralmente muy flexible por lo que sería capaz de tener diferentes conformaciones lo cual, significaría una limitación importante en la inmunogenicidad de estos sitios proteicos. También, la parte N-terminal de la proteína E2 de la envoltura resulta ser muy inmunogénica generando un rechazo que produciría muchos anticuerpos en respuesta, pero se sabe que esta parte de la proteína es capaz de resistir las mutaciones que se producen. Conociendo estos dos puntos clave además se conoce que el genoma del virus es más variable en este lugar por encima de cualquier otro, de hecho, se la conoce como la región hipervariable 1 (HVR1). Gracias a esto, el virus es capaz de usar esta región para “engañar” al sistema inmunológico, por lo que se supone que HVR1 es capaz de proteger al virus. La solución ante esta circunstancia es incrementar los estudios e investigaciones para conocer mejor la estructura de estas proteínas de la envoltura para producir un antígeno que permita acceder a las partes claves del VHC y no se desvíe hacia la región HVR1 y así pueda producir los anticuerpos neutralizantes necesarios para detener al virus.

iii) **Variabilidad de los péptidos virales:** las proteínas no estructurales del virus NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B no constituyen a la partícula viral por lo que un anticuerpo contra estas proteínas no va a ser tan efectivo. En cambio, los péptidos de estas proteínas están en la superficie de las células y los reconocen las células T. Si son reconocidas se producirá su destrucción. Pero debido a la diversidad del virus, la protección inmunológica también estará limitada ya que los péptidos importantes también son distintos según el genotipo de VHC con el que se esté infectado. Además, no todos los enfermos van a tener los mismos péptidos de un mismo virus ya que las personas tienen diferentes alelos HLA (variantes de genes que dictaran las características del sistema de antígenos leucocitarios humanos) que van a presentar a los péptidos del virus.

iv) **Vacunas en cultivos celulares, modelos de animales y estudios clínicos:** El VHC solo es capaz de infectar a seres humanos y a los chimpancés por lo que la elección en cuanto a huéspedes de estudios es complicada. En un principio se realizaba en chimpancés, pero se dejó de usar durante muchos años por las complicaciones éticas. Por lo tanto, otro problema en cuanto a la producción de una vacuna para el VHC es la ausencia de animales inmunocompetentes para las pruebas preclínicas de las posibles vacunas. La solución que se le intentó dar fue usar ratones quiméricos hepáticos, que son capaces de infectarse por el VHC después de un trasplante de tejido hepático humano, pero tienen un uso limitado ya que son inmunodeficientes para conseguir que el organismo del animal acepte el tejido hepático humano, y con ellos lo que se consigue es una respuesta de inmunización pasiva así que las pruebas de vacunas activas no se

pueden realizar en estos animales. Actualmente, se están realizando estudios para crear ratones inmunocompetentes y capaces de infectarse por el VHC. Debido a que no poseemos animales inmunocompetentes para estas pruebas, los estudios preclínicos se desarrollan en cultivos celulares (Bankwitz et al., 2022).

6.9.3. Tipos de vacunas contra el virus de la hepatitis C en estudios

Se han estudiado una gran cantidad de posibles vacunas candidatas contra el VHC dispuestas a producir inmunidad humoral y/o celular en ensayos con animales preclínicos. Los estudios han sido de gran variedad desde inmunización tradicional con proteínas completas y elementos similares al virus hasta nuevos enfoques más innovadores como vectores virales recombinantes y ADN. Otros estudios se basaron en las glicoproteínas de la cubierta para la producción de anticuerpos neutralizantes o en las proteínas no estructurales que como ya mencionamos eran inductores de las respuestas de las células CD4 y CD8, aunque varios estudios se basaron en la combinación de dos de estos mecanismos para crear una vacuna (Hartlage and Kapoor, 2021).

Vamos a detallar los estudios basados en vectores virales, los estudios basados en partículas similares a virus, estudios de vacunas subunidad recombinantes, vacunas de proteínas, vacunas de péptidos, vacunas de ADN y nanopartículas:

Vacunas basadas en vectores virales: Los vectores virales (*Figura 5*) son capaces de inducir respuestas inmunitarias celulares muy efectivas. En concreto, el adenovirus humano 6 (HUAd6), el adenovirus de chimpancé 3 (ChAd3) y el virus vaccinia modificado Ankara (MVA) son de gran interés. Las únicas vacunas que son posibles candidatas creadas a partir de vectores virales contra el VHC que han sido probadas en humanos en fase I y fase I/II son en ChAd3, MVA y NS5B inactivado (NSmut). Se probaron en pacientes adultos con peligro de infección por VHC porque consumían drogas, se les administró ChAd3-NSmut y se reforzó ocho semanas más tarde con MVA-NSmut. Los resultados no fueron los esperados ya que a pesar de que se obtuvieron respuestas inducidas de células T CD4+ y CD8+, no se observó ningún cambio significativo en la incidencia de infección crónica por el virus. Este candidato ChAd3/MVA NSmut iba dirigido solo a epítomos de células T por lo que se entiende que el problema de esta terapia podría ser que la respuesta inmunitaria humoral es esencial y debe de tenerse en cuenta en los futuros candidatos a vacunas (Bankwitz et al., 2022).

Otro ensayo conocido es el TG4040, en el que se usaba también un vector viral, en concreto el virus de Ankara modificado (MVA) en el que se observó un descenso de la carga viral y una alta respuesta de células T CD8+, pero se vio que no producía protección frente a la infección crónica (Llanes et al., 2015).

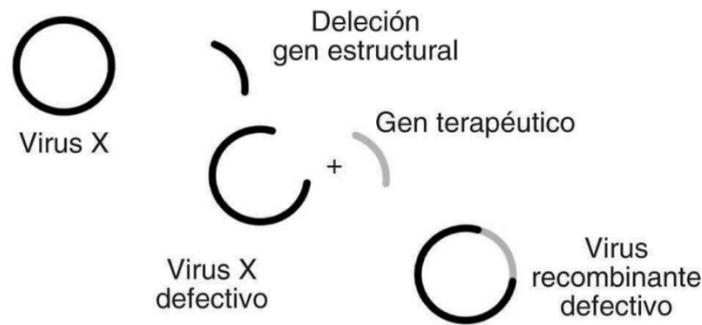


Figura 5. Vectores víricos recombinantes, se denominan así a los vectores provenientes del virus a los cuales se les corta o elimina una parte de su genoma, que conllevaría a que el virus se multiplicara por lo que, de esta forma se crean vectores recombinantes que no pueden replicarse dentro del huésped (Mazzolini et al., 2005).

Vacunas basadas en partículas similares a virus (VLP): Es una de las maneras de crear inmunidad muy prometedora porque ya existen vacunas creadas con esta técnica como la vacuna para el virus de la hepatitis B y el virus del papiloma humano. Su fundamento se basa en que las proteínas estructurales del virus se ensamblan con independencia del genoma en una partícula similar al virus, pero sin capacidad para la replicación.

Estas VLP creadas para buscar una vacuna contra el VHC se elaboraron en un primer momento en la línea celular de insectos Sf9 usando un baculovirus que codificaba las glicoproteínas E1 y E2. Las VLP produjeron una respuesta inmune humoral y celular específicas para el VHC en ratones y babuinos, pero cuando se intentó inmunizar a chimpancés, no se produjo respuesta humoral en tres de cuatro primates pese a que sí se vio una respuesta de células T CD4+ y CD8+ entonces, se decidió dejar de estudiar esta vacuna (Bankwitz et al., 2022).

Otra manera para producir VLP contra VHC consiste en la transducción de la línea celular de hepatoma humano Huh-7 con adenovirus recombinantes que codifican las proteínas estructurales del VHC. En un principio fue diseñado para Gt1a (H77) y posteriormente también se creó para las proteínas estructurales de los subtipos Gt1b, 2a y 3a, se creó una mezcla de las VLP y se pensó usar como un posible candidato de vacuna tetravalente. Se hicieron ensayos en ratones y se observó en la respuesta humoral una inducción de nAbs (anticuerpos neutralizantes) y la activación de células T CD4+ y CD8+ tanto en cerdos como en ratones. Por lo tanto, se ha visto la producción de una respuesta humoral positiva en esta vacuna ya que produce nAb con actividad contra cepas homologas, sin embargo, no hay ninguna información sobre neutralización heteróloga para este candidato a vacuna (Duncan et al., 2020).

Vacunas de subunidad recombinantes: el principal objetivo de este tipo de vacunas para combatir al VHC son las glicoproteínas E1 y E2. En las investigaciones y estudios realizados de

vacunas contra el VHC todos los intentos de vacunas subunidad que se han realizado iban dirigidos a E2 debido a la presencia de regiones lineales y discontinuas que posee esta glicoproteína a las cuales se pueden unir nAbs. Casi todos los epítomos se ubican en esta región de E2 a la que se conoce como “capa frontal” y posee subregiones importantes para la unión al receptor CD81.

La vacuna que se estableció como mejor candidata contra el VHC fue la E1E2 recombinante del VHC (rE1E2) que provenía de un aislado de Gt1a (H77), que, posteriormente de la inmunización en chimpancés acabo convirtiéndose en una inmunidad estéril contra una infección homóloga en cinco de los siete casos, en cambio, la de los dos animales que quedaban acabó siendo una infección aguda limitada. Combinando este inmunógeno con el adyuvante MF59 se observó que era bien admitido en un estudio de fase I en distintas dosis y se indujeron respuestas de células T CD4+ polifuncionales en pacientes y nAbs de reactividad cruzada en tres de dieciséis sujetos (Bankwitz et al., 2022). Se pudo demostrar mediante la extracción de sueros posteriores a la vacunación que la respuesta humoral se dirigió tanto a E1 como a E2 y al heterodímero E1E2. La capacidad de esta vacuna para producir inmunidad es muy alta, pero se tienen que realizar más estudios para mejorar la eficacia con la que se generan estos nAbs (Duncan et al., 2020).

Vacunas de proteínas: Se empleó la levadura *Saccharomyces cerevisiae* recombinante y que tiene la capacidad de expresar la proteína creada por la unión de core-NS3 (GI-5005). Reaccionando a esta terapia se vio un incremento de células dendríticas y un aumento también de la respuesta innata y celular específicas. Se le realizó un estudio clínico a GI-5005 en fase 1b como terapia única y se vio una disminución de la carga viral en los enfermos a los que se trató con esta vacuna. En un ensayo de fase 2 de GI-5005 se mezcló la terapia estándar usada contra el VHC y se le administró a 66 pacientes con VHC-1 crónica (Llanes et al., 2015).

Vacunas de péptidos: Un ejemplo es la vacuna IC41 que está formada por la combinación de 5 péptidos sintéticos de core, NS3 y NS4 junto con un adyuvante de poli-L-arginina con el que incrementar la respuesta de INF- γ que permanece en los genotipos 1 y 2. En ensayos de fase 2 realizados se vio que esta vacuna fue bien aceptada y muchos sujetos aumentaron sus respuestas Th1/Tc1 (INF- γ) específicas para el virus y un débil aumento de células T específicas. También, se vio que una tercera parte de los sujetos con esta vacuna puesta tuvieron una respuesta sostenida de células T que perduró un periodo de tiempo de hasta medio año después de la última vacunación. Esta vacuna junto con la terapia de INF con ribavirina eliminó con una alta eficacia gran cantidad del virus y en los enfermos en los que perduró la resistencia del virus se encontraron una alta respuesta de linfocitos T específicos (Llanes et al., 2015).

Vacunas de ADN: Las vacunas de ADN están creadas por plásmidos procedentes de bacterias que van a codificar el antígeno necesario bajo la supervisión de los promotores eucarióticos de control. Las ventajas que presentan frente al resto de vacunas es su rápido diseño, su simple manipulación y aislamiento, la capacidad de elaboración a alta escala, gran seguridad y no presenta dificultades en el empaquetamiento a diferencia de las vacunas proteicas y su bajo costo.

Actualmente, se están estudiando dos posibles vacunas candidatas basadas en ADN para acabar con el VHC y son CICGB-230 y ChronVac-C. CICGB-230 posee un plásmido que manifiesta los antígenos estructurales y la proteína core recombinante y se estudió en pacientes que no respondían a los tratamientos convencionales se vio en ellos la existencia de anticuerpos neutralizantes y una pequeña respuesta de células T específicas para core. Sin embargo, la viremia no disminuyó, pero si se consiguió mejorar la histología de sus hígados dañados.

ChronVac-C posee un plásmido que manifiesta a los antígenos NS3/4A y se valoró su eficacia en un ensayo de fase 1/2a en sujetos que no habían sido sometidos a ningún tratamiento anterior. Esta vacuna no presentó efectos adversos y la gran mayoría de sujetos que se sometieron a altas dosis de este tratamiento presentaron una disminución significativa de su carga viral (Llanes et al., 2015).

Nanopartículas: Se vio que con una vacuna subunidad de E2 soluble recombinante podía mejorar su inmunogenicidad produciendo una proteína de fusión entre la vacuna y ferritina que se autoensamblan en una nanopartícula en la superficie. Mediante estudios de inmunización en ratones se vio que la vacuna con ferritina era más potente en la producción de anticuerpos neutralizantes contra el VHC (Yan et al., 2020).

Como hemos visto hay muchos estudios encaminados a la búsqueda de vacunas contra el VHC, pero hasta la fecha no hay ninguna en el mercado, por lo que deben de seguir las investigaciones.

7. CONCLUSIONES

- 1.** La hepatitis C es una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C que causa síntomas desde algunos más leves como cansancio, náuseas, vómitos, fiebre, dolores articulares entre otros. Pero también algunos más graves como la ictericia hepática, la cirrosis hepática, insuficiencia hepática y hasta cáncer de hígado.
- 2.** Es un virus con una gran variabilidad genética debido a su alta capacidad de replicación y la mala funcionalidad de su enzima ARN polimerasa dependiente de ARN. Posee una gran cantidad de genotipos que van desde el genotipo 1 hasta el 6 repartidos en mayor y menor medida mundialmente.
- 3.** El conocimiento de todas las características principales del virus de la hepatitis C, todas las proteínas que lo componen (10 en total) así como su ciclo de multiplicación son necesarias para entender cuáles son las dianas terapéuticas claves para poder crear fármacos para combatir la enfermedad y conseguir algún día una profilaxis a través de una vacuna.
- 4.** Los primeros tratamientos frente a la hepatitis C se realizaban con interferón y ribavirina, pero por las reacciones adversas que este tratamiento producía, se buscaron otros tratamientos para conseguir una mayor eficacia y menores efectos secundarios que han dado paso a los antivirales de acción directa (AAD). Los AAD han supuesto un punto de inflexión en cuanto al tratamiento del virus ya que con ellos se ha podido aumentar la esperanza de vida de los pacientes que padecen la enfermedad gracias a que presentan actividad pangenotípica.
- 5.** Es importante ajustar el tratamiento de la hepatitis C en casos excepcionales como en pacientes cirróticos descompensados, pacientes con fracaso en tratamiento con AAD, pacientes trasplantados, coinfectados con VIH, pacientes con insuficiencia renal entre otros. También es importante hacer cribados en las poblaciones de riesgo para así poder obtener una detección precoz en el caso que la enfermedad este presente de manera asintomática. Así sería posible prevenir algunas de las cronificaciones de esta enfermedad.
- 6.** El estudio de nuevas dianas terapéuticas es imprescindible ya que gracias a ellas se pueden incrementar aún más las esperanzas de vida sobre todo en aquellos pacientes en los que los tratamientos existentes no son efectivos y abaratar los costes de estas nuevas medicaciones. Hay en marcha estudios para la búsqueda de fármacos que inhiban la entrada viral, la replicación viral y también para la inhibición de la formación de partículas infecciosas.

7. La obtención de una vacuna como tratamiento profiláctico de la enfermedad es el próximo objetivo que se quiere conseguir a pesar de los mecanismos que presenta el organismo para evadir al sistema inmunitario humano.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Asociación acceso justo al medicamento 2022. Actualización del tratamiento de la hepatitis C, los antivirales de acción directa pangenotípicos modifican el tratamiento de la hepatitis C: ¿A qué precio? [Consultado en Marzo 2013]. Disponible en: <https://accesojustomedicamento.org/actualizacion-del-tratamiento-de-la-hepatitis-clos-antivirales-de-accion-directa-pangenotipicosmodifican-el-tratamiento-de-la-hepatitis-ca-que-precio/>
- Adams RL, Pirakitikulr N, Pyle AM. Functional RNA structures throughout the Hepatitis C Virus genome. *Curr Opin Virol.* 2017; 24:79–86.
- Atoom AM, Taylor NGA, Russell RS. The elusive function of the hepatitis C virus p7 protein. *Virology.* 2014; 462–463:377–87.
- Bailey JR, Barnes E, Cox AL. Approaches, Progress, and Challenges to Hepatitis C Vaccine Development. *Gastroenterology.* 2019; 156(2):418–30.
- Bankwitz D, Krey T, Pietschmann T. Entwicklungsansätze für Impfstoffe gegen Hepatitis-C-Virus-Infektionen. *Bundesgesundheitsbl.* 2022; 65:183–91.
- Calleja JL, Bermúdez Á, Camacho Á, Cárdenas F, Fernández S, de Juan J, et al. Optimización en el abordaje multidisciplinar del paciente con hepatitis C en la era de los antivirales de acción directa. *Gastroenterol Hepatol.* 2019; 42:8–13.
- Calleja JL, Macías J, Fornés X, García F, Berenguer M, García Deltoro M, et al. Guía de tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C. Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). *Gastroenterol Hepatol.* 2018; 41(9):597–608.
- Carretero Colomer M. Hepatitis C. *Offarm.* 2006a; 25:110–2.
- Carretero Colomer M. PEG-interferón. *Offarm.* 2006b; 25:116–8.
- Collier L, Oxford L, Pipkin J, Domínguez A, Fernández Presas AM. *Virología humana : Texto para estudiantes de medicina, odontología y microbiología.* 3a ed. México. McGraw-Hill Interamericana, 2008.
- Del Campo JA, Rojas Á, Romero-Gómez M. Entry of hepatitis C virus into the cell: A therapeutic target. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(33):4481–5.
- Diago M. Tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C. Estado actual y perspectivas. *Gastroenterol Hepatol.* 2008; 31:596–605.

- Dubuisson J, Cosset F-L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: An update. *J Hepatol.* 2014; 61:53–13.
- Duncan JD, Urbanowicz RA, Tarr AW, Ball JK. Hepatitis C Virus Vaccine: Challenges and Prospects. *Vaccines (Basel).* 2020; 8(1):90.
- Filipe A, McLauchlan J. Hepatitis C virus and lipid droplets: finding a niche. *Trends Mol Med.* 2015; 21(1):34–42.
- Galán-Sánchez F, Fernández-Gutiérrez del Álamo C, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones víricas. *Medicine.* 2014; 11:2885–92.
- Grupo de Trabajo sobre tratamiento del VIH (gTt-VIH). Pruebas y seguimiento del VHC. 2008. [Consultado en Marzo 2023]. Disponible en: http://gtt-vih.org/aprende/enfermedades_y_sintomas/coinfeccion_por_vih_y_hepatitis_virales/pruebas_y_seguimiento_vhc
- Hartlage AS, Kapoor A. Hepatitis C Virus Vaccine Research: Time to Put Up or Shut Up. *Viruses.* 2021; 13(8):1596.
- Jiménez Galán R, Albacete Ramírez Á, Monje Agudo P, Borrego Izquierdo Y, Morillo Verdugo R. Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C. *Farm Hosp.* 2014; 38(3):231–47.
- Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. *Acta Med Okayama.* 2001; 55(3):133–59.
- Kim CW, Chang K-M. Hepatitis C virus: virology and life cycle. *Clin Mol Hepatol.* 2013; 19(1):17–25.
- Kish T, Aziz A, Sorio M. Hepatitis C in a New Era: A Review of Current Therapies. *P T.* 2017; 42(5):316–329.
- Kools AM. Hepatitis A, B, C, D, and E. Update on testing and treatment. *Postgrad Med.* 1992; 91(3):109–14.
- Koutsoudakis G, Fornis X, Pérez-del-Pulgar S. Biología molecular aplicada del virus de la hepatitis C. *Gastroenterol y Hepatol.* 2013; 36(4):280–93.
- Li G, De Clercq E. Current therapy for chronic hepatitis C: The role of direct-acting antivirals. *Antiviral Res.* 2017; 142:83–122.
- Li H-C, Ma H-C, Yang C-H, Lo S-Y. Production and pathogenicity of hepatitis C virus core gene products. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(23):7104–22.

- Li H-C, Yang C-H, Lo S-Y. Hepatitis C Viral Replication Complex. *Viruses*. 2021; 13(3):520.
- Llanes MS, Palacios NS, Piccione M, Ruiz MG, Layana C. Aspectos moleculares de la respuesta antiviral contra el virus de la hepatitis C importantes para el desarrollo de vacunas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33(4):273–80.
- Lozano Mérida JA. Hepatitis C crónica. Vías de transmisión, diagnóstico, clínica y tratamiento. *Offarm*. 2004; 23(3):104–9.
- Martínez-Mateo P, Bustos-Fonseca MJ, Gil-Díaz MJ. Actualización en vacunas. Teoría, realidades y mitos (I). *Semergen*. 2012; 38:160–6.
- Mazzolini G, Ruiz J, Prieto J. Posibilidades de la terapia génica en el sistema musculoesquelético. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2005; 49(3):202–13.
- Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015; 61(1):77–87.
- Molero García JM, Linares Rufo M, Pérez Escanilla F, representando al Grupo técnico de cribado de la infección por el VHC del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. -Guía de cribado de la infección por el virus de la hepatitis C en España, 2020 [Screening guide for Hepatitis C Virus infection in Spain, 2020]. *Aten Primaria*. 2021; 53(3):101964.
- Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013; 369:113–42.
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Hepatitis C-NIDDK. [en línea]. [Consultado en Marzo 2013]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-higado/hepatitis-viral/hepatitis-c>
- NHLBI, NIH. Ensayos clínicos - Como funcionan los ensayos clínicos. 2022. [Consultado en Marzo 2013]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/es/investigacion/ensayos-clinicos/como-funcionan>
- Nobel Media AB. The Nobel Prize. Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2020. 2020 [en línea] [Consultado en Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2020/rice/169385-rice-interview-march-2021/>
- Papatheodoridis GV, Hatzakis A, Cholongitas E, Baptista-Leite R, Baskozos I, Chhatwal J, et al. Hepatitis C: The beginning of the end-key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat*. 2018; 25 Suppl 1:6–17.

- Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J of Gastroenterol.* 2016; 22(34):7824–40.
- Pisabarro Blanco C, Álvarez Cuenllas B, Gutiérrez Torices C, Linares Torres P, Vivas Alegre S. Efectos adversos poco frecuentes tras interferón en pacientes con hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol.* 2013; 36(10):624–5.
- Popescu C-I, Callens N, Trinel D, Roingeard P, Moradpour D, Descamps V, et al. NS2 protein of hepatitis C virus interacts with structural and non-structural proteins towards virus assembly. *PLoS Pathog.* 2011; 7(2):e1001278.
- Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, Rahal P, Ruiz-Tovar K, Yamasaki L, et al. Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(43):15992–6013.
- Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Bazzi AM, Alfouzan WA, Alsuliman SA, Aldrazi FA, et al. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment. *J Infect Public Health.* 2020; 13(5):773–783.
- Reddy KR, Nelson DR, Zeuzem S. Ribavirin: current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2009; 50(2):402–11.
- Rowe IA, Tully DC, Armstrong MJ, Parker R, Guo K, Barton D, et al. Effect of scavenger receptor BI antagonist ITX5061 in patients with hepatitis C virus infection undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2016; 22:287–97.
- Salari N, Kazeminia M, Hemati N, Ammari-Allahyari M, Mohammadi M, Shohaimi S. Global prevalence of hepatitis C in general population: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2022; 46:102255.
- Takikawa S, Ishii K, Aizaki H, Suzuki T, Asakura H, Matsuura Y, et al. Cell fusion activity of hepatitis C virus envelope proteins. *J Virol.* 2000; 74(11):5066–74.
- Virus. Genome.gov 2022. [Consultado en Febrero 2023]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Virus>
- Yan Y, Wang X, Lou P, Hu Z, Qu P, Li D, et al. A Nanoparticle-Based Hepatitis C Virus Vaccine With Enhanced Potency. *J Infect Dis.* 2020;221(8):1304–1314.
- Viralzone. Hepacivirus [en línea]. [Consultado en Marzo 2023]. Disponible en: <https://viralzone.expasy.org/37>

