



OTRI

Universidad Complutense de Madrid

OFICINA DE TRANSFERENCIA DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

Unidad de Información Científica y
Divulgación de la Investigación

Nuevas terapias para tratar la hepatitis C

La infección por el virus de la hepatitis C es un importante problema sanitario que afecta a cerca de 200 millones de personas en todo el mundo. No existe una vacuna preventiva contra este virus, por lo que los enfermos que presentan síntomas han de ser tratados siguiendo diferentes terapias que dependen del tipo de virus con el que han sido infectadas. En la [Universidad Complutense de Madrid](http://www.ucm.es) (UCM) se investiga desde hace más de dos décadas sobre este virus, su tratamiento y la búsqueda de una vacuna.

El virus de la hepatitis C (HCV) es la principal causa de hepatitis aguda y enfermedad hepática crónica, incluyendo cirrosis y cáncer hepático, así como la causa más frecuente de trasplante hepático en América, Europa y Japón. Fue descubierto en 1989. Es un virus que pertenece al género *Hepacivirus*, dentro de la familia *Flaviviridae*, con una envoltura de naturaleza lipídica. Se han descrito hasta 7 genotipos diferentes, lo que supone una complicación adicional en cuanto al tratamiento que debe aplicarse en cada caso.

Según la Organización Mundial de la Salud, en la actualidad hay, en todo el mundo, entre 170 y 200 millones de personas infectadas con el virus de la hepatitis C, aproximadamente un 3% de la población, apareciendo cada año entre 3 y 4 millones de nuevos casos. Un número considerable de esas personas con infección crónica desarrollarán cirrosis o cáncer de hígado. Anualmente mueren más de 350.000 personas por enfermedades hepáticas relacionadas con el HCV, y no existe una vacuna eficaz que permita la prevención de esta enfermedad.

Una vez que se produce la infección por HCV, el periodo inmediatamente posterior a la misma se considera la *fase aguda* de la hepatitis C, que suele durar de 50 a 150 días. Cuando la infección persiste más de seis meses seguidos, se pasa a la *fase crónica*. La mayor parte de las personas que están en esta fase no presenta síntomas, por lo que el virus puede permanecer silente durante décadas, de tal forma que en los próximos años podría multiplicarse el número de personas con hepatitis C crónica que en este momento desconocen que están infectadas. La forma más común de contagio es el contacto directo con sangre infectada, principalmente mediante transfusiones de sangre no testada y por reutilización de agujas y jeringuillas que no han sido adecuadamente esterilizadas. No se transmite a través de la leche materna, los alimentos o el agua, ni a través del contacto ocasional. Un 75-85% de las infecciones por HCV se hacen crónicas, y de éstas, aproximadamente el 10-20% desarrolla cirrosis y un 1-5% carcinoma hepatocelular en un periodo de 20 a 30 años. Aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas logran eliminar el virus de forma espontánea gracias a la actuación de su sistema inmune en un plazo de seis meses, sin necesidad de tratamiento alguno. Cuando es necesario el tratamiento, éste va a depender del tipo de virus de que se trate y del momento en el que se inicia el mismo.

En la actualidad, el tratamiento seguido es la terapia combinada de ribavirina, un agente antiviral inespecífico que se suministra oralmente, e interferón- α (IFN- α), que activa el sistema inmune e impide la replicación viral y es administrado por inyección subcutánea. Sin embargo, sólo un 30-40% de los pacientes responde a esta terapia, y la eficacia del tratamiento depende del genotipo del virus, siendo el 50% de los tratamientos diseñados para los pacientes con genotipo 1, que es el más prevalente. Además, el tratamiento es muy prolongado y el interferón provoca muchos efectos



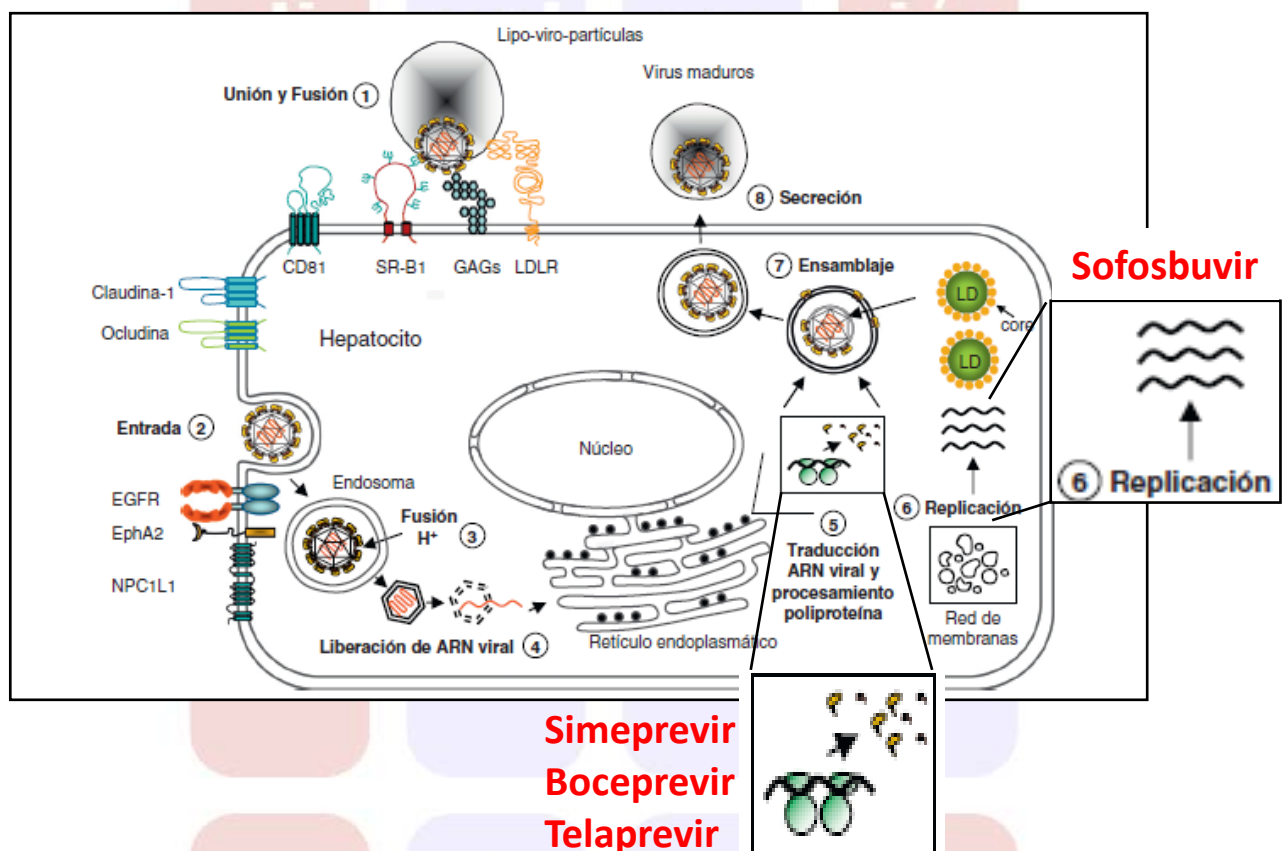
OTRI

Universidad Complutense de Madrid

OFICINA DE TRANSFERENCIA DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

Unidad de Información Científica y
Divulgación de la Investigación

adversos desde la fatiga y síntomas típicos de la gripe, hasta anemia y depresión severa e incluso insuficiencias cardiacas. Por ello, se intentan conseguir nuevos fármacos antivirales con una acción más específica contra el virus, que reduzcan la duración del tratamiento y lo simplifiquen. De esta manera, han surgido nuevas terapias combinadas con el interferón y la ribavirina en las que se añaden medicamentos que actúan en diferentes puntos del ciclo infectivo del HCV como el Simeprevir, Boceprevir o Telaprevir, que son inhibidores selectivos de una proteína no estructural del virus (NS3/NS4). Sin embargo, esta terapia resulta ser efectiva únicamente para el genotipo 1, quedando el resto de genotipos sin tratar.



Ciclo infectivo del virus HCV. Tras la unión y entrada del virus en la célula (1, 2), el RNA viral es liberado (3, 4) y se comienza la traducción del mismo obteniéndose una poliproteína que es procesada por las proteasas celulares y virales como la NS3/4. Esta enzima es inhibida por los fármacos antivirales Simeprevir, Boceprevir y Telaprevir (5). Tras este proceso, se produce la replicación del virus, etapa inhibida por el fármaco Sofosbuvir (6). Imagen adaptada de Koutsoudakis et al. *Gastroenterology and Hepatology* (2013), **36**(4): p. 280-293.

Recientemente, el Ministerio de Sanidad español ha aprobado además la utilización de Sofosbuvir, que parece conseguir altas tasa de curación en todos los genotipos y con un periodo de tratamiento más reducido, de 12-24 semanas. Pero la comercialización de este medicamento está generando polémica, ya que se trata de un fármaco altamente costoso. El tratamiento de 12 semanas supone un gasto de entre 50.000 y 60.000 euros, difícilmente asumible para un sistema de salud público. La farmacéutica que lo distribuye defiende este alto precio por su eficacia (más del 96%) y por el coste de su desarrollo. Es de esperar que los Gobiernos español y europeos



OTRI

Universidad Complutense de Madrid

OFICINA DE TRANSFERENCIA DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

Unidad de Información Científica y
Divulgación de la Investigación

activen protocolos de negociación con la industria farmacéutica que recorten el precio de estos antivirales.

Sin embargo, esta mejora en la duración y eficacia en los tratamientos no significa que no sea necesario seguir investigando para buscar una vacuna preventiva contra el HCV, ya que la hepatitis C continúa siendo un grave problema de salud: la mortalidad y la aparición de enfermedades relacionadas con esta enfermedad sigue aumentando. Además, el alto coste de producción de los nuevos fármacos antivirales de los que se ha hablado anteriormente hace muy difícil el acceso a los mismos y su sostenibilidad dentro de un sistema de salud público. A esto hay que sumar el hecho de que hay muchos pacientes que desconocen que están infectados por HCV y no reciben ningún tratamiento, pudiendo ser foco de nuevas infecciones. La búsqueda de una vacuna se ha visto limitada por la falta de un modelo animal apropiado y un sistema de cultivo celular *in vitro* que sea capaz de reproducir el ciclo replicativo completo del virus, incluyendo la producción de nuevas partículas virales infecciosas. Desde hace más de dos décadas, el grupo de Proteínas Virales dirigido por el Dr. Francisco Gavilanes, en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I de la Facultad de Ciencias Químicas de la UCM, se dedica al estudio de la relación estructura-función de las proteínas estructurales E1 y E2 de la envoltura del virus de la hepatitis C, que en la actualidad son los principales candidatos para la elaboración de una vacuna contra este virus.

Estas proteínas participan en el proceso de reconocimiento, unión y entrada del virus en los hepatocitos, ya que interaccionan con varias proteínas receptoras que se encuentran en la membrana de la célula huésped. La investigación se basa en la clonación, expresión y purificación de diferentes formas recombinantes de E1 y E2, utilizando sistemas de expresión como células de insecto infectadas con baculovirus recombinantes que portan el gen que codifica estas proteínas. La idea es obtener estas proteínas en cantidades suficientes para llevar a cabo su caracterización estructural, así como analizar su funcionalidad mediante estudios de interacción con sistemas modelo de membrana y en estudios de unión a células susceptibles de infección por los virus. Una vez caracterizadas estas proteínas, podrían incluirse como antígenos en la preparación de vacunas que estimulen una respuesta inmune efectiva como así ocurre, de forma espontánea, en aquellas personas infectadas que eliminan al virus sin necesidad de tratamiento alguno.

Tratar a todos los enfermos con los nuevos medicamentos es importante, y seguir investigando para conseguir una vacuna es fundamental.

Autoras: Laura Lombana y Belén Yélamos.

Grupo de Proteínas Virales

Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular I.

Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Complutense de Madrid

mbyelamos@quim.ucm.es; 913944258