



ARTÍCULO ESPECIAL

Resumen de congreso: 20 años después del primer Simposium Internacional sobre el virus de la hepatitis C y otros virus relacionados

Elena Carnero^a, Juana Díez^b, Purificación Fortes^a, Pablo Gastaminza^c,
Pedro Majano^d, Miguel Angel Martínez^{e,f}, Sofía Pérez-del-Pulgar^{g,h}, Josep Quer^{f,h,i},
F. Xavier López-Labrador^{j,k,l,*} y Grupo de Estudio de Hepatitis Víricas de la Sociedad
Española de Virología

^a Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona, España

^b Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

^c Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Nacional de Biotecnología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CNB-CSIC), Madrid, España

^d Unidad de Biología Molecular, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Madrid, España

^e Fundació IrsiCaixa, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^f Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

^g Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España

^h Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

ⁱ Laboratorio de Enfermedades Hepáticas, Unidad de Hepatología/Medicina Interna, Vall d'Hebron Institut Recerca-Hospital Universitari Vall d'Hebron (VHIR-HUVH), Barcelona, España

^j Laboratorio de Virología, Área de Genómica y Salud, Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Generalitat Valenciana, Valencia, España

^k Universitat de València, Valencia, España

^l Centro de Investigación Biomédica en Red en Epidemiología y Salud Pública (CIBER-ESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 22 de mayo de 2013; aceptado el 3 de junio de 2013

Disponible en Internet el 5 de septiembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Hepatitis crónica;
Antivirales;
Epidemiología;
Patogenia;
Vacuna

Resumen La primera conferencia sobre el virus de la hepatitis C (VHC) y otros virus relacionados se celebró en Venecia en 1992, poco después de su descubrimiento en 1989 por el equipo de Michael Houghton en la Chiron Corporation. Esta conferencia se planteó con el objetivo de avanzar en los conocimientos sobre el entonces misterioso virus responsable de la mayoría de las hepatitis «no A, no B». Durante estos 20 años desde la primera conferencia, su nivel científico ha ido incrementándose proporcionalmente a los avances en la investigación básica, epidemiológica y clínica. Lo que comenzó siendo un pequeño simposio sobre un nuevo virus del

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: F.Xavier.Lopez@uv.es, lopez_fralab@gva.es (F.X. López-Labrador).

que se conocía bien poco, se ha convertido en el congreso de referencia: un punto de encuentro de investigadores básicos, clínicos, epidemiólogos y expertos en salud pública, y miembros de la industria donde se presentan los avances más importantes y su aplicación al tratamiento y control de la infección. El pasado mes de septiembre de 2012 se celebró la decimonovena edición, de nuevo en Venecia.

© 2013 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Chronic hepatitis;
Antivirals;
Epidemiology;
Pathogenesis;
Vaccine

Meeting Report: 20 years after the First International Symposium on hepatitis C virus and related viruses

Abstract The hepatitis C virus (HCV) was discovered by the team of Michael Houghton at Chiron Corporation in 1989 and the first symposium on HCV and related viruses was held in Venice, Italy, shortly after, in 1992. This conference was organized to advance knowledge on what then was a mysterious virus responsible for most cases of «non-A, non-B» hepatitis. During the 20 years since the first conference, the scientific quality of presentations has steadily increased, together with the tremendous advances in basic and clinical research and epidemiology. What started as a small conference on a new virus, about which there were very few data, has today become a first-in-class congress: a meeting place for basic researchers, clinicians, epidemiologists, public health experts, and industry members to present the most important advances and their application to HCV treatment and control. The nineteenth HCV symposium was held in September 2012, once again in Venice.

© 2013 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

La conferencia de apertura corrió a cargo de Michael Houghton (Edmonton), repasando aquellos avances que hacen pensar que el control de la infección por virus de la hepatitis C (VHC) es posible. Aunque muchos pacientes con hepatitis crónica C todavía no están diagnosticados como infectados y muchos otros están a la espera de tratamiento, las nuevas terapias y descubrimientos de los últimos años han llevado hacia el objetivo factible de alcanzar tasas de curación de la hepatitis crónica C mayores del 85% con futuras combinaciones de antivirales específicos. Le siguieron 3 conferencias plenarias sobre autofagia y su relación con los lípidos (Andrea Ballabio, Nápoles), respuesta inmunitaria celular (Antonio Lanzavecchia, Bellinzona) y células madres tumorales (Piergiuseppe Pellicci, Milán). En las sesiones siguientes, se presentaron y revisaron los avances más importantes sobre virología básica, patogenia, inmunología e inmunoprofilaxis, epidemiología molecular y desarrollo de nuevos tratamientos en 7 conferencias plenarias, 61 comunicaciones orales y 358 pósters, cuyos resúmenes están disponibles en la página web del congreso (www.hcv2012.org).

Patogenia

Los mecanismos asociados a la patogenia del VHC están todavía escasamente definidos, y el tema fue objeto de 2 sesiones y 2 conferencias plenarias donde se analizaron los mecanismos moleculares que facilitan la inflamación, el desarrollo de cirrosis, hepatocarcinoma, o incluso diabetes tipo 2 en pacientes infectados, y su potencial traslación clínica.

Massimo Pinzani (Londres) repasó los mecanismos moleculares de fibrogénesis hepática y la clasificación patofisiológica de los diferentes estadios de inflamación y fibrosis

en la hepatitis crónica. Ashwin Balagopal (Baltimore) mostró, en un estudio de microdissección con láser (scLCM), que la proporción media de hepatocitos infectados es de 20-45%, con una cantidad de RNA viral de 1-50 U/célula, y que los hepatocitos infectados están agrupados, indicando transmisión célula-célula. Garrick Wilson (Birmingham), explicó cómo uno de los receptores del VHC, el *scavenger receptor* BI (SRB1), presenta en hígado normal una mayor expresión en la zona periportal, pero cambia en el hígado infectado, y aumenta con la hipoxia en modelos de cultivo celular, señalando una posible intervención en el daño por isquemia-reperfusión tras el trasplante hepático (la sobreexpresión de SRB1 podría potenciar la transmisión intracelular del virus en el injerto). Deng Ling (Kobe) mostró que la inducción de diabetes tipo 2 en pacientes infectados podría deberse a un aumento de MAP-cinasa fosfatasa 3 (MKP3) provocado por el virus. Hibner Urszula (Montpellier) propuso que la proteína viral NS5A coopera en la estimulación onco génica que da lugar a la formación de células tumorogénicas con capacidad invasiva.

Varias comunicaciones relacionadas con la identificación de factores o marcadores genéticos del hospedador implicados en la progresión de la enfermedad estuvieron basadas en técnicas genómicas masivas. Negash Amina (Seattle) expuso cómo la inflamación crónica en pacientes infectados está ligada a niveles elevados de mRNA de IL1 β producida en macrófagos, posiblemente por la activación de TLR7/MyD88 por las secuencias ricas en U/UC del extremo 3' del genoma viral. Mark Robinson (Glasgow) mostró que el transcriptoma en biopsias de hígado infectado está enriquecido en mRNA relacionados con la respuesta inmunitaria, procesamiento de antígenos y genes estimulados por interferón (ISG), en comparación con biopsias hepáticas de pacientes no infectados. Naoya Kato (Tokio), con un estudio de asociación

amplia del genoma («GWAS») confirmó la asociación de un SNP en la región 5' no traducida del gen MICA con menores niveles de proteína MICA sérica y con desarrollo de hepatocarcinoma. También asoció 2 SNP (sin especificar cuáles) cercanos al complejo de mayor de compatibilidad en el cromosoma 6(p21) con el desarrollo de cirrosis. Massimiliano Pagani (Milán) explicó cómo los niveles de algunos microRNA (miR-122 y miR-885-5p) están aumentados en el suero de individuos infectados, y se incrementan durante la progresión de la enfermedad a cirrosis o hepatocarcinoma. En resumen, todos estos marcadores podrían servir para evaluar la progresión de la enfermedad, y la susceptibilidad a desarrollar cirrosis y/o hepatocarcinoma.

En la segunda conferencia plenaria, Francesco Negro (Ginebra) repasó la estrecha asociación entre la infección crónica por el VHC y la aparición de trastornos metabólicos ligados a la acumulación de lípidos en el parénquima hepático o esteatosis. Daniel Felmlee (Estrasburgo) postuló que la asociación del VHC con lipoproteínas podría potencialmente favorecer la evasión del virus frente a anticuerpos neutralizantes. Helbig Karla (Adelaida) puso de manifiesto que tanto el ambiente inflamatorio como la acumulación de lípidos reducen significativamente la respuesta antiviral del interferón. Annalisa Bianco (Milán) destacó que la esteatosis observada en pacientes infectados por el VHC de genotipo 3 podría estar relacionada con la circulación de virus defectivos, con delecciones en la región E1-E2-p7. Sophie Clément (Ginebra) mostró cómo el VHC, a través de la represión de la expresión de la fosfatasa celular PTEN podría afectar al metabolismo celular del colesterol, favoreciendo así la esteatosis hepática.

En resumen, estos trabajos, junto con otros muchos, destacan la estrecha interrelación existente entre todas y cada una de las fases de la infección del VHC y el metabolismo lipídico, lo que junto a la variabilidad genética del virus y su interferencia con el funcionamiento del sistema inmunitario contribuye a la persistencia viral y a la patogenia.

Estructura y entrada

Las sesiones de virología básica comenzaron con una conferencia plenaria de Charles Rice (Nueva York): una completa revisión sobre la estructura del VHC, el complejo proceso de la entrada del virus en la célula, y las potenciales estrategias para desarrollar inhibidores de entrada. Jean Dubuisson (Lyon) describió la organización del complejo de las glucoproteínas E1-E2 en la envuelta del virión, siendo su incorporación a esta en forma de trímeros, y cómo mutaciones en E1 afectan a la formación de estos trímeros y reducen la infectividad. M. Teresa Catanese (Nueva York) presentó la estructura tridimensional de los viriones, basada en microscopía electrónica y crioelectrotomografía, que confirma la naturaleza en partícula lipoviral del VHC y su estructura irregular, con epítitos escondidos por lípidos.

Replicación

Ralf Bartenschlager (Heidelberg) impartió una conferencia plenaria sobre los aspectos fundamentales de la replicación, y describió mapas tridimensionales de las estructuras

membranosas que albergan la replicasa del virus, obtenidas mediante criomicroscopía electrónica.

El VHC, como otros virus RNA, induce una reorganización de las membranas intracelulares como protección y anclaje para su maquinaria de replicación. Esta interacción representa una posible diana terapéutica. Brett Lindenbach (Yale) mostró que, en modelos de replicones, las proteínas no estructurales del virus pueden complementarse funcionalmente en *trans*, es decir, que proteínas del complejo de la replicasa que son inactivas pueden ser reemplazadas por otras aunque no hayan sido traducidas de la misma poliproteína. Estos datos contradicen modelos anteriores y abren la puerta a nuevos modelos de selección de virus resistentes a tratamiento farmacológico. David Paul (Heidelberg) mostró que los complejos de la proteína NS4B del virus con membranas también contienen las proteínas NS3 y NS5 y el RNA viral, y que poseen actividad replicasa. Chris Neufeldt (Edmonton) demostró que la replicación, que ocurre en el citoplasma, depende de componentes de los complejos del poro nuclear (Nups), que interaccionan con varias proteínas del virus. Finalmente, Gigi Meigang (Nueva York) mostró que NS3 realiza cambios de estructura esenciales para la actividad helicasa y Celia Caillet-Saguy (París) que el aminoácido 405 de NS5B es crítico para la replicación. Estos datos son útiles para el diseño de inhibidores de NS5A, de la helicasa NS3 y de la polimerasa NS5B.

Ensamblaje

La proteína NS5A tiene un papel clave tanto en la replicación del HCV como en el ensamblaje de las partículas infecciosas en la célula infectada. Nicholas Eyre (Sydney) mostró la presencia de NS5A en estructuras celulares móviles y estáticas que corresponden a centros de replicación activa asociados con sitios de ensamblaje localizados en gotas lipídicas citoplasmáticas. François Penin (Lyon) propuso un modelo de oligomerización de la viroporina p7 del VHC, esencial para la producción de viriones, en el que se forman canales iónicos minimalistas. Stephen Griffin (Leeds), mostró cómo variantes naturales en p7 presentan diferencias en la morfogénesis de los viriones, y en la sensibilidad a adamantanos. Juliane Gentzsch (Zurich/Hannover) presentó cómo p7 facilita la adquisición de la envuelta lipídica. En definitiva, estos estudios indican que el ensamblaje puede ser también una buena diana terapéutica.

Factores celulares

Una alternativa atractiva de desarrollo farmacológico es el bloqueo de factores celulares implicados en el ciclo biológico del virus. Dorothee Vogt (San Francisco) mostró que NS5A interacciona con TIP47, una proteína celular que se asocia a gotas lipídicas (esenciales para la replicación y ensamblaje), mientras que Heberhaldt Hildt (Friburgo) mostró que TIP47 es fundamental para el ensamblaje, transportando complejos NS5A-RNA viral a las gotas lipídicas donde se concentra la proteína core del virus. Esta función depende de la proteína transportadora celular Rab9. Simon Reiss (Heidelberg) propuso que la cinasa celular PI4KIII α contribuye a la fosforilación de la proteína NS5A, siendo necesaria para su función. Shirit Einav (Stanford) mostró que la proteína

AP2M1 recluta la proteína del core a las gotas lipídicas, y que inhibidores de AP2M1 (sunitinib y erlotinib) impiden la formación de viriones infecciosos. Kathrin Hueging (Hannover) demostró que la lipoproteína apoE (componente de lipoproteínas hepáticas) confiere la capacidad de ensamblar partículas virales infecciosas. Morikawa Kenichi (Lausanne) explicó como la proteína GPx8 (peroxidasa de membrana de función desconocida) es un nuevo factor procesado por la proteasa NS3/4A del virus, que participa en la producción de viriones. Adarsh Dharan (Hannover) sugirió que algunas proteínas motoras responsables del tráfico vesicular mediado por microtúbulos son esenciales para la formación de los complejos de replicación. Pablo Gastaminza (Madrid) describió cómo regiones específicas del retículo endoplásmico asociadas a mitocondria (MAM) intervienen en los pasos iniciales de la replicación del ARN viral, y que uno de sus componentes, el receptor sigma-1, es imprescindible para la formación de complejos de replicación. Joseph Luna (Nueva York) identificó, mediante secuenciación masiva, los micro-RNA (miRNA) asociados físicamente al genoma del VHC durante la infección obteniendo una ingente cantidad de información sobre la regulación por miRNA de la infección y de las alteraciones que esta causa en la expresión génica celular. Varios grupos ya han descrito el papel esencial del miR-122 en la replicación, traducción y estabilización del genoma del VHC. En este congreso, Takahiro Masaki (Chapel Hill) sugirió que el miR-122 también participa en los complejos de replicación. Takasuke Fukuhara (Osaka) mostró que hay un aumento de la replicación del virus resultado de la interacción directa entre el miR-122 y el genoma viral que, junto con el metabolismo lipídico, podría intervenir en el tropismo del VHC.

Con el fin de descubrir nuevas proteínas del huésped que interaccionan con NS5A, Andrew Tai (Ann Arbor) identificó mediante proteómica la proteína Rab18 (GTPasa asociada con gotas lipídicas) que podría actuar uniendo los sitios de replicación con los de ensamblaje. Finalmente, Cecilia Sedano (Stanford) expuso cómo la ribonucleasa XRN2 representa un nuevo factor celular que interviene en la respuesta antiviral innata, desestabilizando la traducción del ARN viral.

Inmunidad innata

Timothy Sheahan (Nueva York) mostró que el transcriptoma indica una respuesta inflamatoria más potente en hepatocitos primarios de pacientes que eliminan el virus rápidamente que en aquellos de pacientes que tardan más en eliminarlo. Philippe Gallay (La Jolla, Estados Unidos) demostró que la ciclofilina A (vital para la replicación del VHC y diana de los fármacos alisporivir y SCY-465) se une específicamente a los factores implicados en la respuesta mediada por interferón (IRF) IRF1, IRF3, IRF5, IRF7 y IRF9. Helene Liu (Seattle) presentó resultados acerca de la desacetilación de RIG-I, en su dominio represor, durante la infección aguda. Esta desacetilación de RIG-I promueve su dimerización. Estos autores han identificado la desacetilasa involucrada en este proceso (y su papel esencial en la activación de RIG-I) la cual es requerida para la respuesta innata.

Los mecanismos responsables de las mejores tasas de curación en pacientes con genotipo IL28B favorable están

por concretar. Evelyne Jouvin-Marché (Grenoble), mostró que el genotipo favorable IL28B *rs12979860* (CC) está asociado a un mejor funcionamiento de linfocitos efectores (T, NK y NKT). Los linfocitos T CD8+CD161++ (actividad tipo Th17 independiente del TCR) representan una población dominante en el infiltrado linfocitario hepático durante la infección crónica. Narayan Ramamurthy (Cambridge) defendió que esto es debido a su activación por IL-18 e IL-12 producidas por células presentadoras de antígeno, vía TLR8. Este nuevo mecanismo podría llevar a una activación inespecífica de los linfocitos T CD8+CD161++, y a una producción de citocinas proinflamatorias.

Inmunidad adaptativa

La sesión de inmunidad adaptativa comenzó con un homenaje por parte de Geneviève Inchauspé (Lyon) a la trayectoria de Alfred Prince, pionero en el descubrimiento y estudio de los virus de la hepatitis, desafortunadamente desaparecido en 2011.

A continuación, John Law (Edmonton) reevaluó la producción de anticuerpos neutralizantes en voluntarios sanos tras la administración de glucoproteínas de la envuelta (E1/E2) recombinantes (VHC subtipo 1a), encontrando que, en la mayoría de vacunados, el suero postinmunización contenía anticuerpos con mayor actividad neutralizante contra VHC heterólogo (subtipos 1a y 1b) que el suero preinmune, y que en 3 individuos neutralizaba todos los genotipos del virus. Antonella Folgori (Pomezia) presentó un nuevo adyuvante basado en la fusión de la cadena conservada asociada al MHC-II (Ii, CD74) con el antígeno NS3-4-5 del VHC, que aumenta significativamente la inmunogenicidad de vacunas derivadas de Adenovirus simio recombinante (ChAd3), y cuyo desarrollo avanzará a fase I de ensayo clínico.

La hepatitis crónica C es la principal causa de trasplante hepático, el nuevo injerto se reinfecta rápidamente, y la evolución de la hepatitis postrasplante es más rápida y agresiva. Por ello, es necesario encontrar alternativas que prevengan o dificulten la reinfección postrasplante.

Marcus Dorner (Nueva York) exploró la administración de virus adeno-asociado recombinante (rAAV) que incluyen genes humanos de anticuerpos neutralizantes (nAb) anti-VHC. En ratones, se producen nAbs tras administrar el rAAV/nAb, pero en ratones con injertos de hígado humano infectado, estos nAbs no reducen la viremia del VHC durante un seguimiento de 3 meses.

La curación tras una hepatitis C aguda está mediada por linfocitos T que, seguramente, proporcionan una protección duradera contra la cronificación en caso de reinfección. Mohamed Abdel-Hakeem (Montreal) describió cómo en una cohorte de riesgo (UDVP), en caso de reinfección, la protección frente a la cronicidad parece depender de la correcta expansión del pool de linfocitos T de memoria activos contra una amplitud de epítopos del virus. Heather Eccleston (Columbus) mostró que la eliminación del VHC en chimpancés mediante tratamiento combinado con inhibidores de NS5A y NS5B puede generar una respuesta T-CD8+ de memoria funcional, que protege de la reinfección. Sin embargo, la inmunidad celular protectora parece reducida contra unos pocos epítopos del virus, y este podría generar de nuevo mutates de escape. Por tanto, la estimulación

de la inmunidad protectora mediante vacunación podría ser recomendable tras la curación farmacológica en poblaciones con riesgo de reexposición. Aunque el control de la viremia está dirigido por linfocitos T-CD8+ específicos, estos son raramente detectables. Julia Schmidt (Friburgo) expuso cómo, utilizando un método de enriquecimiento con tetrámeros MHC, pudo detectar células T-CD8+ específicas en 14/14 pacientes con hepatitis crónica C.

Modelos de cultivo celular

David McGivern (Chapell Hill) destacó que los resultados observados en cultivos celulares tras la infección del VHC pueden no ser extrapolables a los que ocurren durante la infección natural ya que las células Huh7, modelo utilizado habitualmente para estudiar el VHC *in vitro*, son deficientes en p53. Brian Webster (San Francisco) presentó resultados basados en variantes del VHC capaces de infectar células ya infectadas (superinfección) en cultivos celulares, provocando una mayor patogenicidad. Renieke Steenbergen (Alberta) mostró cómo, en presencia de suero humano, las células Huh7 presentan un aumento tanto en marcadores asociados a una mayor diferenciación hepatocitaria como en factores implicados en el ciclo del VHC y, además, son capaces de producir un mayor número de viriones. Takaji Wakita (Tokio) presentó el aislamiento de un nuevo clon infeccioso (VHC-JFH2, genotipo 2a). Finalmente, Marine Turek (Estrasburgo) detalló la posibilidad de reproducir el ciclo de vida completo del VHC en la línea celular 293T, derivada de riñón humano, mediante la expresión, de *novo*, de una combinación de genes específicos de hepatocitos que favorecen la replicación viral.

Modelos animales

Charles Rice (Nueva York) presentó la puesta a punto por su laboratorio de ratones genéticamente humanizados que permiten la infección por el VHC. Maud Trotard (Heidelberg) puso de manifiesto que, aunque células hepáticas murinas soportan la replicación del VHC cuando expresan CD81 y ocludina humanas, la replicación es muy baja, incluso en presencia de una sobreexpresión de la proteasa NS3/4A. Ralf Bartenschlager (Heidelberg) describió una nueva aproximación al desarrollo de un modelo murino, mediante la supresión de la rama efectora de la respuesta innata por sobreexpresión de proteína v del virus Nipah, que bloquea la acción del interferón y es suficiente para convertir hepatocitos primarios de ratón en células permisivas a la replicación del VHC. Finalmente, Matti Sallberg (Estocolmo) mostró un nuevo modelo de ratón para estudiar la respuesta inmunitaria específica y evaluar vacunas, basado en trasplantar células hepáticas murinas derivadas de la línea Hep56.1D que soporta la replicación autónoma del RNA subgenómico del aislado VHC-JFH1.

Epidemiología molecular, tratamiento y resistencias a antivirales

Las nuevas técnicas de secuenciación masiva proporcionan una enorme cantidad de información, con muchas

aplicaciones posibles en los campos de la investigación, epidemiología molecular y del diagnóstico. Hui Li (Filadelfia) mostró resultados sobre la secuenciación de genomas individuales del VHC. Mediante este método, reveló que la diversidad nucleotídica del VHC es superior en la fase crónica que en la fase aguda, y estimó la tasa de mutación en $3,2 \times 10^{-5}$ mutaciones/nucleótido/ciclo de replicación (considerando que cada hepatocito era infectado por un único virión), cifra inferior a la estimada previamente. Ando Tomomi (Tokio), secuenciando genomas completos, mostró cómo en un mismo individuo infectado pueden coexistir diferentes genomas del VHC durante largos períodos, y que la «secuencia consenso» obtenida por secuenciación Sanger puede no corresponder a ninguno de esos genomas.

El tratamiento de la hepatitis crónica C ha mejorado significativamente, y la predicción de la respuesta virológica sostenida (RVS) sigue siendo importante en el ámbito clínico. Tres conferencias plenarias repasaron los beneficios del tratamiento antiviral basado en interferón (Massimo Colombo, Milán); el impacto de los polimorfismos genéticos del hospedador en los futuros tratamientos combinados con antivirales específicos (John McHutchison, Foster City); y una revisión de los últimos ensayos clínicos de triple, cuádruple terapia y libres de interferón (Savino Bruno, Milán). En resumen: *a*) el tratamiento antiviral basado en interferón ha sido durante estos años útil en una proporción considerable de pacientes; *b*) en la actualidad disponemos de 2 vías claras de desarrollo: una basada en añadir nuevos antivirales específicos a las pautas basadas en peginterferón + ribavirina (peg-IFN + RBV), y otra vía dirigida a estrategias libres de interferón, y *c*) la personalización del tratamiento podría permitir en un futuro cercano (5-10 años) tasas de RVS superiores al 80%, y hasta del 100% en algún tipo particular de pacientes. En las comunicaciones orales, Emilie Estrabaud (París) propuso que, en el tratamiento peg-IFN + RBV, el patrón basal de miRNA en pacientes no respondedores (NR) se corresponde con una mayor expresión de miRNA-122, y menor de miRNA-23a y miRNA-99a, en comparación con pacientes con RVS. El papel de la RBV en tratamiento antiviral, aunque indiscutible, es aún motivo de controversia. Massimo Levero (Roma) resumió la caracterización del transcriptoma de hepatocitos humanos primarios (PHH) y diferenciados (HepRG). En presencia de RBV, se reclutarían componentes de metilación de histonas que inducen un «apagón» de los genes inducidos por interferón (ISG), restaurándose el fenotipo epigenético favorable a la completa activación *de novo* cuando el paciente recibe tratamiento con IFN exógeno. La silibilina (SIL) es un compuesto se extrae del cardo *Sylibum marianum* y parece inhibir la polimerasa de VHC y la entrada del virión. Katharina Esser-Nobis (Heidelberg) explicó el efecto de la silibinina en cultivo celular de un clon subgenómico del VHC: inhibe la replicación de VHC-1a (H77) y VHC-1b (Con1) pero no tiene efecto sobre VHC-2a (JFH). Posiblemente altera la asociación de la maquinaria de replicación del virus a membranas, interfiriendo con las interacciones NS4B-NS3 en el complejo de replicación. El mecanismo de acción de la nueva clase de inhibidores del VHC dirigidos contra NS5A es desconocido. Carola Berger (Heidelberg) demostró que uno de ellos, BMS-553, no afecta la estabilidad de NS5A, ni a sus interacciones, pero reduce su hiperfosforilación y el nivel de

fosfatidil-inositol-4 fosfato (PI4P), lo que altera la asociación de la maquinaria de replicación del virus a membranas, e inhibe su replicación. En la actualidad, los ensayos clínicos con algunos inhibidores de ciclofilina han quedado suspendidos en fase III, o siguen adelante en fase II (SCY-635). Hakim Ahmed-Belkacem (Créteil) repasó el desarrollo de un nuevo inhibidor de ciclofilina (F428), con potente actividad anti-HCV, efecto pangénotípico, y alta barrera genética a las resistencias.

Conclusiones

A lo largo de este simposium se han analizado ampliamente diversos aspectos novedosos relacionados con la infección por el VHC. Hemos descubierto aspectos de la patogenia del VHC, como la presencia de grupos de hepatocitos infectados en el hígado, el papel de PTEN en el desarrollo de esteatosis hepática y la identificación de nuevos biomarcadores que podrían predecir la progresión de la hepatitis crónica C (firmas genéticas, SNP, niveles de miRNA e IL-1 β en suero). En cuanto a la virología molecular, se han mostrado imágenes de criomicroscopia electrónica sobre las alteraciones de las membranas celulares inducidas por el VHC y el tráfico de proteínas celulares y virales. Además, se han presentado nuevos factores implicados en el ciclo de vida del VHC (SIGMAR1, exonucleasa XRN2, GPx8, TIP47, Rab18, etc.) y nuevas herramientas para el estudio del ciclo de vida completo del VHC, basadas en líneas celulares no hepáticas y en el uso de suero humano para incrementar la producción de virus. También se ha analizado el mecanismo de acción de fármacos como los inhibidores de NS5A en el metabolismo del PI4P, y se ha señalado el papel de la SIL como antiviral directo a través de NS4B y el de la RBV en el silenciamiento epigenético de los ISG. Finalmente, se han presentado nuevos modelos murinos para estudiar la respuesta inmunitaria (ratón con replicón y ratón humanizado) y posibles candidatos para el desarrollo de vacunas, tales como vacunas genéticas basadas en rAdV con proteínas no estructurales del VHC y vacunas recombinantes basadas en las glucoproteínas de la envuelta.

En la conferencia de clausura, Raffaele di Francesco (Milán) planteó si, a la vista de todos los avances alcanzados, habría un nuevo simposium en 2020, y la respuesta parece ser que sí. Según los datos más recientes de la OMS, en el mundo hay 150 millones de personas infectadas por VHC, cada año se producen entre 3 y 4 millones de nuevas infecciones y unas 350.000 personas fallecen por causas

relacionadas con la infección. Además, se estima que los casos de cirrosis y carcinoma hepatocelular se dispararán entre los años 2020 y 2030, cuando los individuos infectados en décadas pasadas alcancen los estadios finales de la enfermedad. Hay que recordar que todavía no existe una vacuna eficaz para prevenir la infección y que la terapia triple estándar actual para el genotipo 1 del VHC (peg-IFN, RBV y un inhibidor de proteasa telaprevir o boceprevir) no es igualmente efectiva contra todos los otros genotipos del virus, ni en todas las cohortes de pacientes. Por tanto, es necesario insistir en la investigación básica y aplicada sobre la biología molecular del virus y su interacción con su huésped, con el fin de identificar nuevas dianas terapéuticas y desarrollar medicamentos eficaces y seguros para el tratamiento y profilaxis de la infección por el VHC.

En conclusión, el decimonoveno Simposium Internacional sobre el virus de la hepatitis C y otros virus relacionados celebrado en Venecia fue todo un éxito, y consiguió reunir nuevamente a los mejores investigadores de todos los rincones del mundo para tratar un problema de salud global. La vigésima edición se celebrará en Melbourne, Australia, del 6 al 10 de octubre de 2013 (www.hcv2013.org).

Financiación

Ministerio de Economía y Competitividad, proyectos SAF2010-19270 (PG); SAF2009-10403 y 20110115-CDTI (JQ); BFU2010-15194 (MMA); BIO 2009/09295, SAF2012-40003, y RNAREG[CSD2009-00080]CONSOLIDER-2010 (EC y PF).

7.º Programa Marco de la Unión Europea, Marie Curie Career Integration Grant PCIG-9-GA-2011-293664 (PG).

Ministerio de Economía y Competitividad, Fondo de Investigaciones Sanitarias, ICSIII; proyectos PI10/00101 (PM); PI10/00512 y PI10/01734 (FXL); CIBERehd (JQ, SPP); CIBER-esp (FXLL)

Fundación Mutua Madrileña (PM).

UTE proyecto CIMA (EC y PF).

PM y FXLL son investigadores Senior del Sistema Nacional de Salud, Programa Miguel Servet (ICSIII), Ministerio de Economía y Competitividad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.