



Puntos clave

La transfección de viriones completos del virus de la hepatitis C (VHC), en cultivos celulares está facilitando el desarrollo de pequeñas moléculas específicamente dirigidas a enzimas del ciclo del VHC.

La combinación de inhibidores de la proteasa con el tratamiento convencional consigue tasas de respuesta viral sostenida superiores a las obtenidas por éste.

El acortamiento del tratamiento a 24 semanas en pacientes infectados por genotipo 1, incluso con eficacia mayor, es factible con las nuevas moléculas.

Debido a la rapidez de inducción de resistencias de los nuevos fármacos en monoterapia, la prevención de las éstas mediante la combinación con interferón pegilado y ribavirina permanecerá durante los próximos años.

Habrá una tasa mayor de efectos adversos con la combinación que incluye los nuevos fármacos. Por este motivo, es previsible que se utilicen estrategias para limitar estos efectos adversos, que incluyan el uso inicial y por un tiempo limitado (p. ej., 8-12 semanas) de estas moléculas, para inducir una respuesta viral rápida elevada.

Hepatitis C crónica

Perspectivas de futuro. Nuevos fármacos

CONRADO M. FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ Y SONIA ALONSO LÓPEZ

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

En el momento actual, el tratamiento de la hepatitis C crónica con la combinación de interferón (IFN) pegilado y ribavirina consigue unas tasas de curación de aproximadamente el 80% en pacientes infectados por genotipos 2 o 3 y del 50% en los infectados por genotipo 1. Desafortunadamente, el genotipo 1 está implicado en el 70% de las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis C (VHC), lo que hace que este régimen terapéutico sea insuficiente para una proporción importante de pacientes. Además, el tratamiento con IFN pegilado y ribavirina es prolongado, caro y no está exento de efectos adversos. Por todo ello, sería deseable el desarrollo de nuevos fármacos más efectivos y mejor tolerados.

La ausencia de modelos animales pequeños o modelos in vitro ha dificultado el desarrollo de agentes inhibidores de enzimas clave del ciclo del VHC. Recientemente, se ha conseguido la transfección del VHC genotipo 1 a células de cultivo¹. También, el refinamiento de técnicas cristalográficas, para definir la estructura terciaria de las enzimas del VHC, ha facilitado el desarrollo de nuevos fármacos con actividad antiviral.

Hay moléculas de pequeño tamaño que, administradas por vía oral, inhiben enzimas clave del ciclo del VHC. Estos agentes se incluyen con la denominación en inglés STAT-C (*Specific Targeted Antiviral Therapy against HCV*). Existen quasiespecies del tratamiento del VHC resistentes a todos los agentes de la clase STAT-C, si bien permanecen sensibles a los tratamientos basados en el IFN. Por tanto, el tratamiento combinado con IFN pegilado y ribavirina continuará siendo la base del tratamiento de la hepatitis C en el futuro próximo. El riesgo de mayor toxicidad de estos agentes puede limitar estas combinaciones².

Ciclo molecular del virus de la hepatitis C

Anclaje viral, entrada en la célula y fusión

El VHC tiene 2 glucoproteínas transmembrana tipo I, la E1 y la E2. El anclaje a la membrana se inicia por la interacción de E2 con varios receptores celulares, como el SR-B1 (*scavenger receptor B1*) y el CD81. El CD81 es un coreceptor necesario, pero no único para el anclaje del VHC a la célula. Hay otras partículas, como L-SIGN y DC-SIGN, que participan en el anclaje del VHC a través de E2. Una vez producida la fusión con la membrana celular, la nucleocápside del virus se libera mediante endocitosis mediado por clatrinas³ (fig. 1).

Traducción del ARN-VHC y procesamiento postranslacional de la poliproteína

La decapsidación del VHC libera la cadena positiva del ácido ribonucleico del VHC (ARN-VHC) en el citoplasma, cadena que sirve como ARN mensajero (ARNm) para la síntesis de la poliproteína VHC. La región 5' no traducida (5'UTR), la más conservada del VHC, contiene 341 nucleótidos. Los primeros 12 a 30 nucleótidos de la región que codifica la proteína del *core* constituye la región IRES (sitio de entrada interno al ribosoma). La traducción de las proteínas del VHC está bajo el control del IRES, al seleccionar proteínas virales y los factores de iniciación eucariota 2 y 3³.

Hay al menos 2 peptidasas del huésped que generan las proteínas del *core*, E1 y E2, en la porción luminal del retículo endoplásmico y 2 del virus, la NS2 proteasa, que actúa en la unión entre la NS2 y la NS3 y la NS3/4A.

Lectura rápida



Las moléculas específicamente dirigidas a dianas moleculares del virus de la hepatitis C (VHC) C (STAT-C) inhiben enzimas clave del ciclo replicativo del virus y han demostrado actividad antiviral en humanos.

Una vez en el interior de la célula huésped, la proteasa del VHC NS3/4A liberada en el retículo endoplasmático cataliza la ruptura de las uniones NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A y NS5A/NS5B. La proteína NS4A es un cofactor para la actividad NS3 proteasa, mientras que la proteína NS4B, una vez liberada con el resto de proteínas por la proteasa NS3/4A, forma un complejo replicasa con las otras proteínas del virus y factores del huésped, cuya función es la síntesis y la elongación del ácido ribonucleico del VHC (ARN-VHC).

Hasta la fecha, los fármacos de la clase STAT-C más avanzados en su desarrollo son los inhibidores de la proteasa, telaprevir y boceprevir. El telaprevir es un análogo estructural de los sustratos naturales de la proteasa del VHC. Aunque su tolerancia a corto plazo es buena, aparecen rebotes de la carga viral en la segunda semana de tratamiento con monoterapia, por selección de variantes resistentes, que revierten lentamente al suspender el tratamiento.

Las mutaciones más frecuentes inducidas por los inhibidores de la proteasa son: Val36Met/Ala, Tr54Ala, Arg155Lis/Tr y Ala156Ser/Tr/Val. Todas estas mutaciones permanecen sensibles a la combinación interferón (IFN) pegilado y ribavirina.

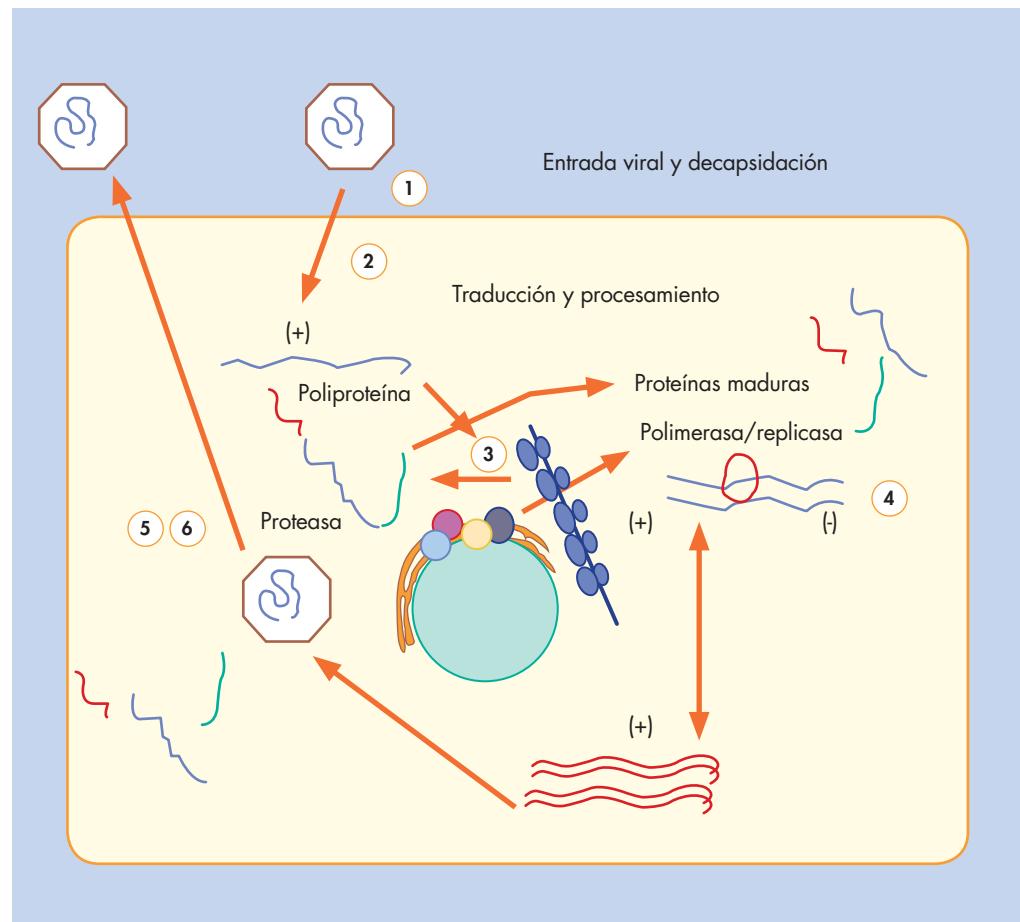


Figura 1. Ciclo replicativo del virus de la hepatitis C. El virión reconoce receptores de membrana, se produce endocitosis y entrada en la célula (1), se produce su decapsidación y el ácido ribonucleico (ARN) viral se dirige al retículo endoplásmico (2), donde los ribosomas del huésped participan en la traducción de la poliproteína viral (3). La poliproteína madura (esferas) contiene la NS5B o ARN polimerasa dependiente del ARN (RdRp), que se une a otras proteínas del virus para formar el complejo replicasa e iniciar la síntesis de cadenas de ARN (4). Finalmente, se produce el ensamblaje y la exocitosis de los viriones (5 y 6).

La NS3/4A liberada cataliza la ruptura de las uniones NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A y NS5A/NS5B; la proteína NS4A es un cofactor para la actividad NS3 proteasa. Esta enzima tiene un centro catalítico muy superficial, lo que dificulta el desarrollo de moléculas inhibitorias con ventana terapéutica suficiente³.

Replicación del ARN-VHC

La proteína NS4B forma un complejo replicasa con otras proteínas del virus y factores del huésped, cuya función es la síntesis y la elongación del ARN-VHC. La ciclofilina B (CyPB) estimula el anclaje del complejo replicasa NS5B al extremo 3' de la cadena positiva ARN-VHC. Posteriormente, la hebra ARN negativa nueva se elonga y la helicasa viral separa ambas cadenas de ARN. La nueva hebra de ARN sirve como molde para la producción de nuevas hebras que se incorporan en nuevas partículas virales.

Desarrollo clínico de nuevos fármacos

Fármacos que impiden la entrada del VHC en la célula

Los anticuerpos policlonales HC Ig (civacir), administrados a dosis de 75 mg/kg y 200 mg/kg durante 14 semanas, no han mostrado resultados positivos⁴. Los anticuerpos monoclonales de alta afinidad (HCV-AB68) produjeron, en pacientes trasplantados por el VHC, un descenso de 1 log en 8 de 25 pacientes y de 0,75 log en los restantes⁵.

El celgosivir es un inhibidor de la alfa glucosidasa tipo I, necesaria para la plegadura conformacional de las glucoproteínas del VHC y el reconocimiento de sus receptores. Su administración, en combinación con IFN pegilado y ribavirina a pacientes no respondedores con genotipo 1, disminuyó la carga viral más que el IFN pegilado y ribavirina por separado⁶.

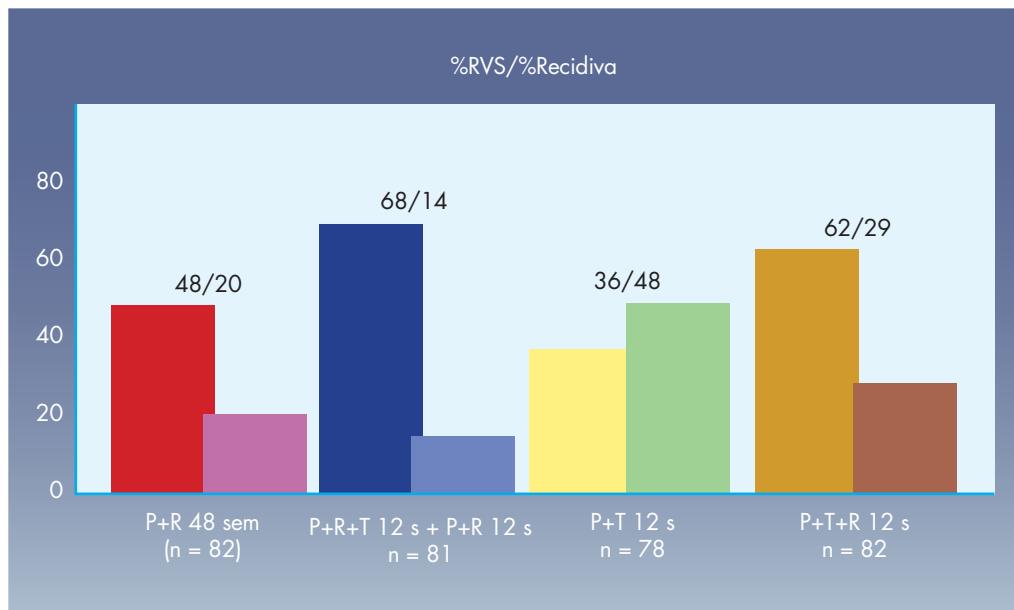


Figura 2. Resultados PROVE-2: telaprevir más interferón pegilado/ribavirina en pacientes naïves con genotipo 1. Resultados de respuesta viral sostenida (RVS) por intención de tratar y tasas de recidiva. RVS de grupos 2 y 4 respecto al control ($p < 0,01$). En las columnas de la izquierda se representan las tasas de RVS y en las de la derecha, las tasas de recidiva. La tasa de RVS en pacientes tratados con triple tratamiento durante 12 semanas y posteriormente con tratamiento convencional otras 12 semanas, alcanzó el 68 frente al 48% de los tratados con tratamiento convencional.

Fármacos que interfieren con la traducción: oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inhibidores específicos del IRES del VHC

La secuencia de los oligonucleótidos antisentido es complementaria del ARNm diana e inhibe la traducción de las proteínas virales. El oligonucleótido ISIS 14803 no mostró beneficio y produjo una elevación transitoria de la alanina-aminotransferasa⁷.

Los ribozimas son moléculas de ARN que reconocen y degradan moléculas diana de ARN. El ribozima modificado heptazyme, que reconoce al IRES, produce toxicidad en animales, lo que ha interrumpido su desarrollo³.

El inhibidor del complejo IRES-ribosoma-proteínas virales VGX-410C (mifepristona) bloquea la unión del IRES-40S al factor iniciador de la traducción de eucariotas (eIF3). No hay datos clínicos de este agente. Un problema con el uso de estos compuestos estriba en la dificultad de liberarlos de forma efectiva en la diana.

Inhibidores de la proteasa NS3/4A

Telaprevir (VX-950)

Es un análogo estructural de los sustratos naturales de la proteasa del VHC⁸. Aunque la tolerancia a corto plazo del fármaco es buena, con frecuencia aparecen rebotes de la carga viral en la segunda semana de tratamiento con monoterapia, por selección de variantes resistentes,

como Val36Met/Ala, Tr54Ala, Arg155Lis/Tr y Ala156Ser/Tr/Val. Al interrumpir el tratamiento, las variantes resistentes revierten lentamente al genotipo salvaje, de nuevo sensible al telaprevir.

La combinación con IFN pegilado, con o sin ribavirina, evita el desarrollo de resistencias al telaprevir. Recientemente, se han publicado datos de los ensayos clínicos fase IIb, PROVE 1 (PROtease inhibitors for Viral Evaluation) y PROVE 2 en Estados Unidos y Europa, respectivamente^{9,10}. En el estudio PROVE-1, todos los grupos que recibieron la combinación telaprevir/IFN pegilado/ribavirina presentaron una mayor respuesta viral rápida que el grupo control (el 79 frente al 11%), así como una respuesta viral mayor (ARN-VHC < 10 U/ml) en la semana 12 (el 70 frente al 39%). Aparecieron más efectos adversos digestivos y dermatológicos en los grupos tratados con telaprevir¹¹. En el ensayo PROVE-2¹⁰, se incluyó a 323 pacientes y se estudió la combinación de telaprevir con IFN pegilado alfa-2a, con o sin ribavirina, frente al tratamiento estándar. Las tasas de respuesta viral sostenida fueron mayores en los brazos de TPR, mientras que las recidivas fueron más bajas en los brazos que incluyeron ribavirina (fig. 2). El exantema, el prurito y la anemia fueron más frecuentes en los pacientes tratados con telaprevir. El exantema grave ocurrió entre el 3 y el 7%.

Lectura rápida



La combinación con IFN pegilado, con o sin ribavirina, evita el desarrollo de resistencias al telaprevir. Recientemente, se han publicado datos de los ensayos clínicos fase II, que muestran una mayor tasa de respuesta viral rápida en los tratados con tratamiento triple (telaprevir/IFN pegilado/ribavirina) que en los que recibieron tratamiento estándar. Sin embargo, la ribavirina parece esencial para disminuir la tasa de recidivas.

Las tasas de efectos adversos fueron superiores en los pacientes que recibieron telaprevir, fundamentalmente a expensas de los digestivos y dermatológicos.

El boceprevir es un inhibidor de la NS3 proteasa del VHC. Aunque menos potente que telaprevir, carece de toxicidad cutánea grave. En un ensayo reciente se mostró que la administración previa de IFN pegilado y ribavirina mejoraba la respuesta a las semanas 4 y 12.

En pacientes no respondedores a IFN pegilado y ribavirina, la actividad del tratamiento triple con boceprevir/IFN pegilado/ribavirina es baja y depende de la sensibilidad residual al IFN. A dosis bajas el boceprevir induce rápidamente resistencias.



Lectura rápida

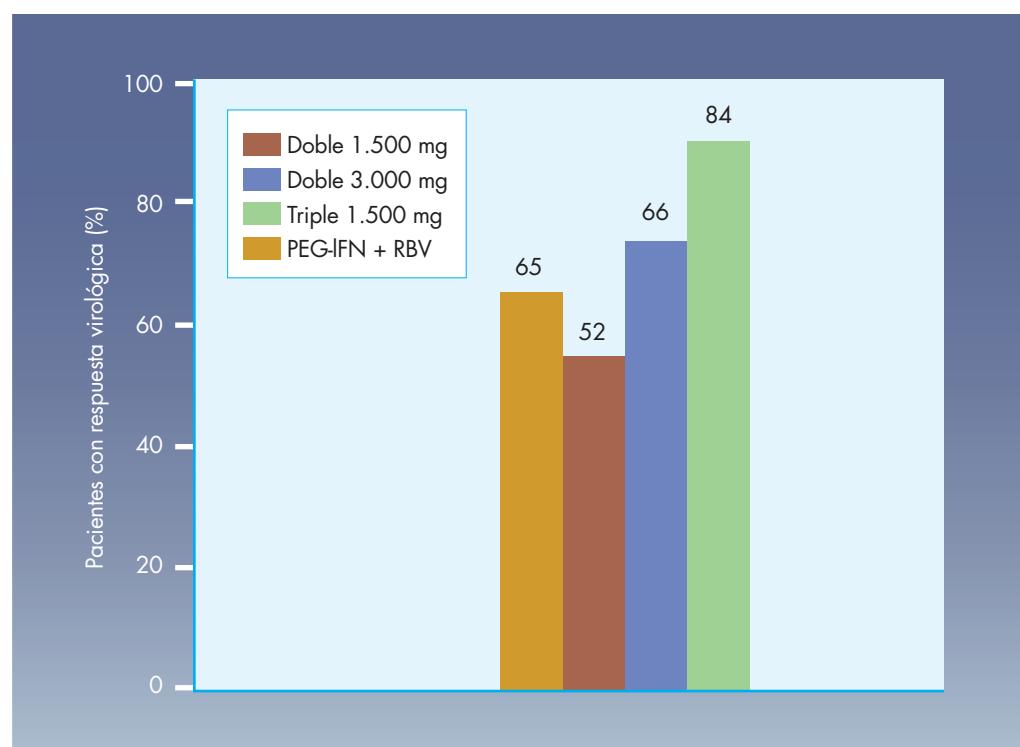
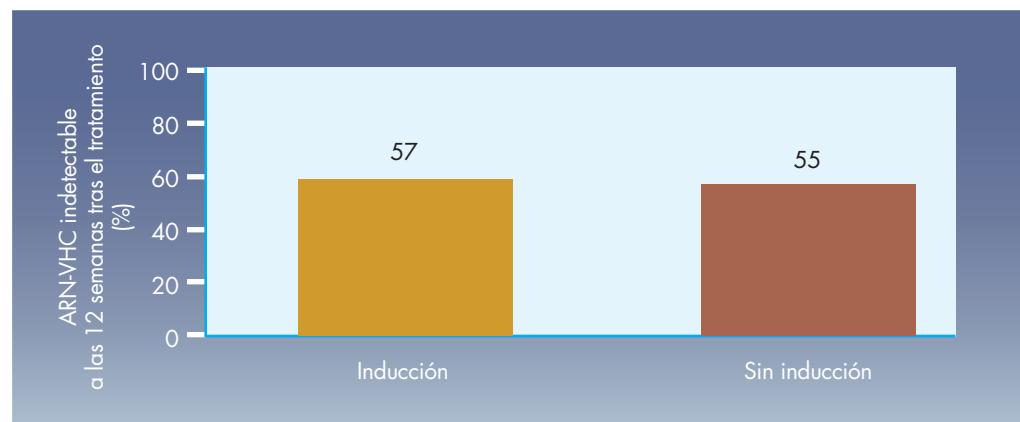


La proteína NS5B es otra diana terapéutica por su actividad ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). Los inhibidores RdRp se dividen en 2 categorías: a) análogos de nucleósidos, cuya diana es el centro activo de la enzima e inhiben la iniciación o elongación de la cadena de ARN, y b) los no análogos de nucleósidos, que se unen a sitios alejados del centro activo y lo inhiben alostéricamente. Bloquean la iniciación de la polymerización del ARN-VHC.

El R1626 es el inhibidor RdRp en desarrollo más avanzado. Es un profármaco de un análogo de nucleósido (R1479). En un ensayo fase-2B con pacientes naïves genotipo 1, el 84% de los pacientes tratados con la combinación IFN pegilado, ribavirina y R1626 a la dosis de 1.500 mg 3 veces al día, presentaron respuesta al final del tratamiento.

El riesgo de más toxicidad con la incorporación de los nuevos fármacos a la combinación IFN pegilado y ribavirina limitará en muchos pacientes su utilización. Sin embargo, los resultados de tratamiento a 24 semanas en genotipo 1 permiten predecir que, se podrán superar las tasas de respuesta viral sostenida actuales.

Se desconoce cuáles de estos fármacos presentarán una barrera genética a resistencias mayor.



Boceprevir (SCH 503034)

Es un inhibidor de la NS3 proteasa del VHC. In vivo es menos potente que telaprevir. Sin embargo, no tiene toxicidad cutánea grave. Recientemente, el ensayo SPRINT-1¹² (*Serine Protease Inhibition of HCV*) mostró que la administración previa de IFN pegilado y ribavirina mejoraba la respuesta a las semanas 4 y 12, con tasas de respuesta viral en la semana 12 postratamiento del 57% en los brazos de 28 semanas con inducción previa (fig. 3). En pacientes no respondedores a tratamientos previos con IFN pegilado, la actividad del tratamiento triple con boceprevir, IFN pegilado y ribavirina es baja y

depende de la sensibilidad residual al IFN. A dosis bajas, el boceprevir induce rápidamente resistencias¹³.

Inhibidores de la NSB (ARN-VHC polimerasa dependiente de ARN)

La proteína NS5B es otra diana terapéutica por su actividad ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). Los inhibidores RdRp se dividen en 2 categorías: a) inhibidores cuya diana es el centro activo de la enzima, que son análogos de nucleósidos e inhiben la iniciación o elongación de la cadena de ARN, y b) los que se unen a sitios alejados del centro activo y lo inhiben.

ben alostéricamente. Estos últimos no son análogos de nucleósidos, y bloquean la iniciación de la polimerización del ARN-VHC (tabla 1). Actualmente, la mayoría se encuentran en fases clínicas I y II, tanto nucleósidos como no nucleósidos. La valopicitabina (2'-C-metilicitidina) induce un descenso del ARN-VHC dependiente de la dosis en pacientes con genotipo-1, pero su desarrollo se ha interrumpido por efectos adversos, como vómitos y diarrea a las dosis terapéuticas.

El R1626 es un profármaco de un análogo de los nucleósidos (R1479). En un ensayo fase-2B, que incluyó a pacientes *naïves* infectados por genotipo 1, se observó que el 84% de los que recibieron tratamiento triple con R1626/IFN pegilado/ribavirina tenían ARN-VHC negativo al final del tratamiento, frente al 65% de los tratados con el régimen estándar de IFN pegilado y ribavirina (fig. 4)¹⁴. Este fármaco produce neutropenia dependiente de la dosis, que es reversible.

Inhibidores de la ciclofilina

La ciclosporina A tiene actividad frente al VHC, pero su efecto inmunodepresor impide su desarrollo como antiviral. Su análogo sintético DEBIO-025 no es inmunodepresor al carecer de afinidad por la calcineurina e inhibe el replicón a concentración 10 veces inferior a la ciclosporina. Este compuesto, que aclara las células infectadas, tiene efecto aditivo con el IFN e impide la unión NS5B-ARN-VHC y la polimerización del ARN-VHC al inhibir la ciclofilina B^{11,15}.

Resistencias

La sustitución de aminoácidos en la proteína NS3 confiere resistencia del VHC a boceprevir. Se han identificado resistencias que incluyen Tre54Ala, Val170Ala y Ala156Ser¹⁶. La prevención de resistencias será viable seleccionando fármacos con una barrera genética mayor, combinaciones con IFN pegilado y ribavirina o

Tabla 1. Inhibidores de la NS5B (ácido ribonucleico [ARN] polimerasa dependiente de ARN) que han progresado en la actualidad a fases clínicas. Se ha interrumpido el desarrollo de la valopicitabina y del HCV-796 por intolerancia a las dosis terapéuticas

Nucleósidos	No nucleósidos
Valopicitabina	BILB 1941
R1626	HCV-796
PSI-6130	GS-9190
R7128	VCH-759

de fármacos sin resistencia cruzada y con buen perfil farmacocinético (concentración plasmática suficiente durante el día).

El futuro del tratamiento de la hepatitis C crónica

Los escenarios más probables incluyen el IFN pegilado u otros inmunoestimulantes, la ribavirina y alguno de los nuevos antivirales, usados en combinación y durante períodos más cortos que los recomendados para el régimen estándar actual. En situaciones de función renal adecuada, será factible la combinación de IFN pegilado, ribavirina y 2 antivirales nuevos. En pacientes con cirrosis por el VHC descompensada o en aquéllos en hemodiálisis, es previsible la combinación de 3 o más fármacos nuevos sin resistencia cruzada.

Bibliografía recomendada

Korba BE, Montero AB, Farrar K, Gaye K, Mukerjee S, Ayers MS, et al. Nitazoxanide, tizoxanide and other thiazolidines are potent inhibitors of hepatitis B virus and hepatitis C virus replication. *Antiviral Research*. 2008;77:56-63.

La nitazoxanida es un antiinfeccioso frente a protozoos, bacterias anaerobias y un amplio rango de virus. Los autores definen su actividad in vitro y la de su metabolito, tizoxanida, en la replicación del virus de la hepatitis C (VHC). Fueron eficaces frente a mutantes resistentes a telaprevir, y mostró sinergia con interferón alfa-2b frente al VHC. Ambos compuestos pueden reforzar los tratamientos futuros anti-VHC.

Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Muir AJ, Kieffer TL, McNair L, Khunvichai A, et al. Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. *J Hepatol*. 2008;49:163-9.

Telaprevir con interferón (IFN) pegilado alfa-2a y ribavirina durante 28 días y después IFN pegilado y ribavirina durante 44 semanas adicionales (12 pacientes con genotipo 1). Todos los pacientes alcanzaron respuesta viral rápida. Ocho pacientes completaron 48 semanas de tratamiento, 8 alcanzaron una respuesta viral sostenida. Estos resultados muestran que el tratamiento triple durante 4 semanas es seguro y eficaz.

Bibliografía



www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante

■ Ensayo clínico controlado

1. Lazaro CA, Chang M, Tang W, Campbell J, Sullivan DG, Gretch DR, et al. Hepatitis C virus replication in transfected and serum-infected cultured human fetal hepatocytes. *Am J Pathology*. 2007;170:478-89.
2. Antiviral Advisory Committee meeting on clinical trial design incorporating small-molecule antiviral therapy Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Summary minutes of the antiviral drug advisory committee. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/minutes/2006-4250m1.pdf>
3. ● Patlowsky JM, Chevaliez S, McHutchinson J. The Hepatitis C Virus Life Cycle as a Target for New Antiviral Therapies. *Gastroenterology*. 2007;132:1979-98.
4. Davis GL, Nelson DR, Terrault N, Pruet TL, Schiano TD, Fletcher CV, et al. A randomized, open-label study to evaluate the safety and pharmacokinetics of human hepatitis C immune globulin (Civacir) in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2005;11:941-9.
5. Galun E, Terrault NA, Eren R, Zaiberman A, Nussbaum O, Terkeltaub D, et al. Clinical evaluation (Phase I) of a human monoclonal antibody against hepatitis C virus: safety and antiviral activity. *J Hepatol*. 2007;46:37-44.
6. Kaita K, Yoshida E, Kunimoto D, Anderson F, Morris S, Marotta P, et al. Proof of concept study of celgosivir in combination with peginterferon α -2b and ribavirin in chronic hepatitis C genotype-1, non-responder patients. *J Hepatol*. 2007;46(Suppl 1):S56-S57.
7. ● McHutchison JG, Bartenschlager R, Patel K, Pawlatsky JM. The face of future hepatitis C antiviral drug development: recent biological and virologic advances and their translation to drug development and clinical practice. *J Hepatol*. 2006;44:411-21.
8. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Muh U, Welker M, et al. Dynamic HCV genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir (VX-950). *Gastroenterology*. 2007;132:767-77.
9. McHutchison J, Everson GT, Gordon SC, Jacobson I, Kauffman R, McNair L, et al. PROVE 1: Results from a phase 2 study



Bibliografía recomendada

Stauber RE, Kessler HH. Drugs in development for hepatitis C. Drugs. 2008;68:1347-59.

Revisión sobre nuevos fármacos contra el virus de la hepatitis C (VHC) en desarrollo. Destaca el albinterferón alfa-2b, molécula de fusión de albúmina e interferón alfa-2b, con vida media más larga y administración bisemanal con ventajas en la calidad de vida de los pacientes, y el telaprevir combinado con interferón pegilado alfa-2a y ribavirina durante 12-24 semanas, con respuesta viral sostenida de hasta el 68% en infección por el VHC genotipo 1.

Zeuzem S. Telaprevir, peginterferon alfa-2A and ribavirin 28 days in chronic hepatitis C. J Hepatol. 2008;49:157-9.

Se sintetiza el papel futuro del tratamiento triple de la hepatitis C. Los pacientes con carga viral baja y respuesta viral rápida no necesitarán tratamiento triple. La ribavirina será necesaria para evitar recidivas. La administración de inhibidores de la proteasa durante 8-12 semanas será suficiente. La toxicidad de estos fármacos es reversible al interrumpir su administración, aunque se necesita más experiencia.

- of telaprevir with peginterferon α -2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with hepatitis C. J Hepatol. 2008;48:S4.
10. Dusheiko G, Hezode C, Pol S, Goeser T, Bronowick JP, Bourliere M, et al. Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir (TVR) in combination with peginterferon α -2a with or without ribavirin. Further interim analysis results of the PROVE-2 study. J Hepatol. 2008;48:S4.
 11. Heitman J, Cullen BR. Cyclophilin B Escorts the Hepatitis C Virus RNA polymerase: A Viral Achilles Heel? Molecular Cell. 2005;19:145-6.
 12. Kwo E, Lawitz E, McCone J, Schiff E, Vierling J, Pound D, et al. Interim results from HCV, SPRINT-1: RVR/EVR from phase 2 study of Boceprevir plus Pegintron (peginterferon α -2b)/ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype-1 CHC. J Hepatol. 2008;48(Suppl 2):S372.
 13. Schiff E, Poordad F, Jacobson I, Flamm S, Bacon B, Lawitz E, et al. Boceprevir combination therapy in null responders (NR): response dependent on interferon responsiveness. J Hepatol. 2008;48(Suppl 2):S46.
 14. Nelson D, Pockros PS, Godofsky E, Rodriguez-Torres M, Everson G, Fried M, et al. High end-of-treatment virological response after 4 weeks of R1626, peginterferon α -2a (40 KDa) and ribavirin followed by a further 44 weeks of peginterferon α -2a and ribavirin. J Hepatol. 2008;4(Suppl 2):S371.
 15. Flisiak R, Horban A, Gallay P, Bobardt M, Selvarajah S, Wiercinska-Drapalo A, et al. The cyclophilin inhibitor Debio-025 shows potent anti-hepatitis C effect in patients coinfected with hepatitis C and human immunodeficiency virus. Hepatology. 2008;47:817-26.
 16. Tong X, Chase R, Skelton A, Chen T, Wright J, Minogue P, et al. Identification and analysis of fitness of resistance mutations against the HCV protease inhibitor SCH 503034. Antiviral Res. 2006;70:28-38.