

**Título:** La inmunización con un candidato de vacuna de ADN en pacientes con hepatitis crónica C es segura, bien tolerada y no impide la inducción de la respuesta inmune después de la vacunación anti-hepatitis B.

**Autores:** Marlen Castellanos<sup>1</sup>([mcastell@infomed.sld.cu](mailto:mcastell@infomed.sld.cu)) ; Zurina Cinza<sup>2</sup>, Zaily Dorta<sup>1</sup>; Gloria Veliz<sup>2</sup>; Héctor Vega<sup>1</sup>; Irma Lorenzo<sup>1</sup>; Sergio Ojeda<sup>1</sup>; Santiago Dueñas-Carrera<sup>2</sup>; Liz Alvarez-Lajonchere<sup>2</sup>; Gillian Martínez<sup>2</sup>; Elena Ferrer<sup>1</sup>; Miladys Limonta<sup>2</sup>; Marbelis Linares<sup>2</sup>; Odalis Ruiz<sup>2</sup>; Boris Acevedo<sup>2</sup>; Dinorah Torres<sup>2</sup>; Gabriel Márquez<sup>2</sup>; Luis Herrera<sup>2</sup>; Enrique Arús<sup>1</sup>.

**Centros de procedencia:** (1) Instituto de Gastroenterología y (2) Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Habana, Cuba.

### **Premio de la Instancia Nacional del Concurso**

(Derechos de propiedad literaria. 2009. John Wiley & Sons, S.A. J Gene Med 2010; 12: 107–116.)

### **Introducción:**

El virus de C de hepatitis (VHC) constituye un importante problema de salud pública como agente causal en el desarrollo de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular [1]. Ninguna vacuna preventiva o terapéutica contra este patógeno está disponible. El tratamiento antiviral actual está basado en la administración de interferón (IFN) pegilado en combinación con ribavirina. Sin embargo, este tratamiento es caro, causa eventos adversos, y sólo es eficaz aproximadamente en el 55% de los casos [2]. Es por ello, que el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas se hace altamente apreciable. En el presente estudio, se evaluó la seguridad de CIGB-230, un novedoso candidato de vacuna basado en la mezcla de un plasmidio para la inmunización con ADN, que expresa los antígenos estructurales del virus de la hepatitis C (VHC), con una proteína recombinante de la nucleocápsida del VHC.

**Métodos:**

Se realizó un ensayo clínico fase I en el Instituto de Gastroenterología (La Habana, Cuba). El estudio incluyó hombres y mujeres de edades entre 39-59 años con ARN VHC positivo, genotipo 1b, con diagnóstico histológico de hepatitis crónica obtenido por biopsia, sin otra causa documentada de enfermedad hepática. Todos los pacientes incluidos habían sido no respondedores al tratamiento regular con IFN alfa más ribavirina.

Se reclutaron quince voluntarios quienes recibieron inyección del CIGB-230 por vía intramuscular en las semanas 0, 4, 8, 12, 16 y 20. Los individuos fueron inmunizados además en las semanas 28, 32 y 36 con la vacuna recombinante contra la hepatitis B. Los eventos adversos fueron registrados y analizados. Las muestras de sangre fueron tomadas cada 4 semanas hasta el mes 12 para estudios hematológicos, bioquímicos, virológicos e inmunológicos.

**Resultados:**

Todos los pacientes completaron el tratamiento con CIGB-230. Los eventos adversos sólo fueron ligeros (83.6%) o moderados (16.4%). No existieron diferencias significativas entre el estado pre-tratamiento y el post-tratamiento en los parámetros hematológicos y bioquímicos, incluyendo las transaminasas. La inducción de la respuesta de linfocitos T CD4+ contra la región particular E1 del VHC fue detectada en el 42.8% de los pacientes durante el tratamiento con CIGB-230. La capacidad de las células T de proliferar en respuesta al estímulo mitogénico no se debilitó. La mayoría de los individuos (78.6%) fueron seroprottegidos después de la vacunación anti-hepatitis B y 42.8% eran hiper-respondedores (títulos del anticuerpos > 100 UI/ml). La inmunización con CIGB-230 no generó la aparición de anticuerpos antimitocondriales, antinucleares o de excreción nuclear.

## **Discusión:**

En la actualidad, la población de no respondedores al tratamiento contra la infección por el VHC es creciente y esta dificultad representa un gran desafío [3]. La estimulación de la respuesta inmune actualmente representa uno de los principales objetivos del tratamiento anti VHC. Varias moléculas inmunomoduladoras, incluso las vacunas terapéuticas, han sido diseñadas para producir respuesta inmune específica contra el VHC. No obstante, su eficacia a largo plazo y seguridad aún están por establecerse [4].

En el presente estudio se demostró que no se presentaron eventos adversos serios como resultado de la respuesta inmune inducida por la vacunación. Todos los pacientes completaron el tratamiento y el seguimiento. Este es un elemento relevante porque la adherencia al tratamiento en los pacientes con hepatitis crónica ha demostrado ser importante para el éxito en la terapia de IFN más ribavirina [5,6].

El deterioro de la función de las células T es característico de la infección persistente por el VHC [7,8]. La inducción de la respuesta linfoproliferativa contra E1 del VHC ha sido previamente asociada con un curso benigno o limitado de la hepatitis C [9].

Interesantemente, la mayoría de los pacientes (78.6%) inmunizados con CIGB-230 fueron seroprottegidos (títulos del anticuerpo contra el antígeno de la hepatitis B > 10 IU/l) después de la inyección con la vacuna recombinante anti-HBV; de hecho, 42.8% fueron hiper-respondedores (títulos del anticuerpo contra el antígeno de superficie de las hepatitis B > 100 IU/l). Esto es muy alentador porque la respuesta a la vacuna del VHB es menos eficaz si no es aplicada tempranamente en la infección por VHC y generalmente está reducida en pacientes con el genotipo 1b del VHC o en la cirrosis [10]. Estos resultados indican que la inmunización con CIGB-230 no previene la inducción de una respuesta inmune celular o humoral contra antígenos no pertenecientes al VHC.

## **Conclusiones:**

La vacunación con CIGB-230 en los pacientes infectados con el VHC, genotipo 1b que no respondieron a tratamientos previos con IFN más ribavirina, lo que constituye un grupo difícil de tratar, fue segura y bien tolerada. Debido a que los parámetros inmunológicos que correlacionan con la clarificación de la infección por el VHC no han sido completamente definidos, resulta de interés el mejoramiento de la potencia del CIGB-230 de una manera segura. Futuros estudios deben ser llevados a cabo para evaluar la eficacia de esta inmunoterapia, individualmente o en combinación con los tratamientos basados en IFN-, para optimizar la dosis y el esquema en este y otros tipos de pacientes infectados por el VHC.

## **Referencias bibliográficas**

1. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362: 2095–2100.
2. Almasio PL, Cottone C, D'Angelo F. Pegylated interferon therapy in chronic hepatitis C: lights and shadows of an innovative treatment. *Dig Liver Dis* 2007;39: S88–S95.
3. Leroux-Roels G. Development of prophylactic and therapeutic vaccines against hepatitis C virus. *Expert Rev Vaccines* 2005;4:351–371.
4. Stauber RE, Stadlbauer V. Novel approaches for therapy of chronic hepatitis C. *J Clin Virol* 2006;36: 87–94.
5. Yamada G, Iino S, Okuno T, et al. Virological response in patients with hepatitis C virus genotype 1b and a high viral load: impact of peginterferon-alpha-2a plus ribavirin dose reductions and host-related factors. *Clin Drug Investig* 2008;28: 9–16.

6. Hayashi N, Takehara T. Antiviral therapy for chronic hepatitis C: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2006;41: 17–27.
7. Lukens JR, Cruise MW, Lassen MG, Hahn YS. Blockade of PD1/B7-H1 interaction restores effector CD8 + T cell responses in a hepatitis C virus core murine model. *J Immunol* 2008;180:4875–4884.
8. Waggoner SN, Hall CH, Hahn YS. HCV core protein interaction with gC1q receptor inhibits Th1 differentiation of CD4+ T cells via suppression of dendritic cell IL-12 production. *J Leukoc Biol* 2007;82: 1407–1419.
9. Nevens F, Roskams T, Van Vlierberghe H, et al. A pilot study of therapeutic vaccination with envelope protein E1 in 35 patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38: 1289–1296.
10. Buxton JA, Kim JH. Hepatitis A and hepatitis B vaccination responses in persons with chronic hepatitis C infections: are view of the evidence and current recommendations. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19: 197–202.