

Tratamiento de infección por virus de hepatitis C mediante secuestro de ARNm

Alex Ruiz S.¹, Gonzalo Pérez D.² y Alejandro Soza R.¹

Treatment of HCV infection by targeting mRNA

¹Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
²Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido: 29 de julio de 2013
Aceptado: 7 de agosto de 2013

Correspondencia a:
Dr. Alex Ruiz Salas
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta 367,
Santiago.
Teléfono: (+56 2) 23543820
E-mail: ar.ruiz81@gmail.com

En esta oportunidad se revisará el siguiente artículo: Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, Zeusem S, Rodríguez-Torres M, Patel K, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* 2013; 368: 1685-94.¹

Contexto

Actualmente, la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) afecta alrededor de 180 millones de personas, lo que equivale a 3% de la población mundial, constituyendo una de las principales causas de cirrosis hepática, hepatocarcinoma y la principal indicación de trasplante hepático en los países occidentales²⁻⁴.

El objetivo del tratamiento del VHC es lograr la erradicación del virus, definida como una respuesta viral sostenida (RVS), lo que ha demostrado disminuir el riesgo de morbilidad de origen hepático y la mortalidad por todas las causas^{5,6}. Sin embargo, a pesar de los avances en el desarrollo y disponibilidad de antivirales de acción directa, como telaprevir y boceprevir, los esquemas terapéuticos actuales siguen dependiendo de la administración de ribavirina y peginterferón^{7,8}. Esta dependencia está limitada, entre otras cosas, por el alto riesgo de efectos adversos, interacción medicamentosa, efecto limitado sobre ciertos genotipos y desarrollo de resistencia⁹.

El VHC es un virus ARN de la familia flavivirus y para su estabilidad y propagación en el humano es esencial su interacción con microARN-122 (miR-122). Los microARN son pequeñas moléculas de ARN endógeno, no codificantes, que regulan postranscripcionalmente la expresión de genes uniéndose a sitios complementarios del ARN mensajero (ARNm). Estos han sido implicados en diversas funciones biológicas, como diferenciación y proliferación celular, inmunidad, remodelamiento tisular y desarrollo de cáncer, entre otros¹⁰. miR-122 representa el 70% de los microARN producidos en el hepatocito y su interacción con el VHC consiste en la unión a dos sitios blanco cercanos (S1 y S2) en la región no transcrita

5' (5' UTR), altamente conservada del genoma del VHC (todos los genotipos y subtipos), formando un complejo que protege al VHC de la degradación y de la respuesta inmune del huésped. De esta manera, el secuestro o bloqueo de miR-122 podría constituir un objetivo terapéutico de la terapia antiviral^{11,12}.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de miravirsén, un oligonucleótido antisentido modificado de ácidos nucleicos bloqueados de 15 nucleótidos, que puede secuestrar e inhibir miR-122, y lograr así un efecto como terapia antiviral en infección crónica por VHC¹¹.

Metodología

Pacientes

Entre septiembre de 2010 y noviembre de 2011, en 7 centros internacionales, se reclutaron 50 individuos con infección crónica por VHC, genotipo 1, sin tratamiento previo. De éstos, finalmente 36 fueron elegidos para ingresar al estudio. La Tabla 1 muestra los criterios de inclusión y exclusión definidos por los investigadores.

Grupo de comparación

Los enfermos fueron asignados mediante randomización central a cuatro grupos de 9 sujetos cada uno, para recibir dosis de 3, 5 ó 7 mg/kg/semana de miravirsén o placebo respectivamente.

Intervención

Miravirsén, en las dosis descritas, fue constituido a 150 mg/mL y administrado semanalmente, mediante inyección subcutánea por un período de 29 días (5 dosis). Las inyecciones de placebo contenían solución salina (NaCl 0,9%) en igual cantidad de volumen. Luego del período de administración, los pacientes fueron controlados semanalmente hasta la semana 8, cada 2 semanas hasta la semana 14 y un control clínico final la semana 18. A discreción del investigador del centro respectivo, se permitió iniciar terapia con peginterferón y ribavirina en la semana 7 ó 10 del

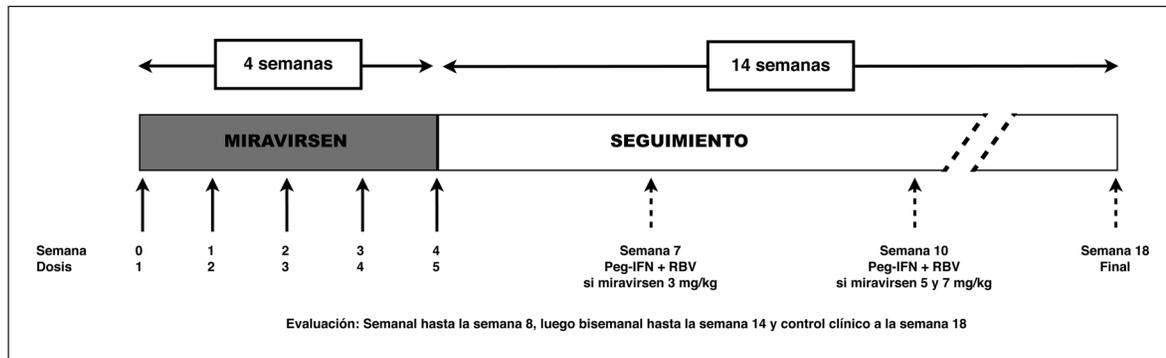


Figura 1. Protocolo de intervención (Adaptado de [1] Apéndice suplementario).

estudio (según recibieran 3 mg/kg ó 5-7 mg/kg de miravirsén respectivamente). La Figura 1 resume el protocolo de intervención del estudio.

En cada control se midió niveles de ARN VHC por reacción de la polimerasa en cadena (*polymerase chain reaction - PCR*) en tiempo real (*Abbott RealTime HCV assay*), con un límite de detección y cuantificación de 12 UI/mL. Bajo este valor se consideró indetectable. En todos los pacientes se evaluaron mutaciones asociadas con resistencia, al inicio y a la semana 5 del estudio, y en los pacientes en cuyo control se detectara rebote viral, con carga viral > 1.000 UI/mL sin inicio de peginterferón/ribavirina.

En cada control se realizó evaluación clínica y de laboratorio, y preguntas abiertas para notificar eventos adversos. Se determinaron niveles plasmáticos de miravirsén en cada control.

Outcomes: Se evaluó como resultado principal la reducción en los niveles plasmáticos de ARN de VHC luego del uso de miravirsén. También se evaluaron mutaciones asociadas con resistencia, perfiles bioquímicos de seguridad y efectos adversos de la intervención, durante 18 semanas de seguimiento.

Evaluación de la validez interna

- **Diseño del estudio:** Estudio fase 2a, randomizado, doble ciego, control-placebo, serie secuencial, dosis múltiples ascendentes.
- **Escenario:** Pacientes enrolados de 7 centros internacionales.
- **Aleatorización (randomización):** Se realizó randomización central en razón 3:1. No se describen otras características de la aleatorización.
- **Grupos similares en relación a variables conocidas:** Sí. Se midieron variables demográficas (sexo, edad, raza) y de laboratorio. En el grupo de placebo hubo 33% de varones (3 pacientes), siendo mayor el porcentaje en los grupos intervención.
- **Ciego:** Se describe el estudio como doble-cego, no se especifica qué grupo de participantes fue ciego en particular.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad entre 18 y 65 años	Otras etiologías de daño hepático crónico
Enfermedad hepática compensada	Enfermedad descompensada
Niveles de ARN de VHC > 75.000 UI/mL	
Seronegativos para VHB y VIH	
Recuento absoluto de neutrófilos > 1.500/mm ³	
Plaquetas > 100.000/mm ³	
Creatinina, bilirrubina total y directa normales	
Alanino-aminotransferasa hasta 3 veces el valor normal	

- **Tipo de análisis de resultados:** El análisis primario incluyó a todos los pacientes randomizados y que recibieron al menos una dosis de la droga en estudio. Se excluyeron del análisis los resultados de los niveles de ARN de VHC luego del inicio de terapia con peginterferón y ribavirina (12 pacientes).
- **Seguimiento:** Se realizó seguimiento por 18 semanas, desde el inicio del estudio. Treinta y cinco enfermos completaron el estudio. Un enfermo en el grupo de terapia con miravirsén 7 mg se perdió del seguimiento al día 42 del estudio.
- **Interrumpido precozmente por beneficio:** No.
- **Rol de fuente de financiamiento:** Estudio financiado por su auspiciador, Santaris Pharma, que participó en diseño y desarrollo del protocolo.

Principales resultados

Eficacia

La reducción de niveles de ARN de VHC fue dosis dependiente y sostenida más allá de la administra-

Medicina basada en la evidencia en Gastroenterología**Tabla 2. Eficacia de la terapia con miravirsén comparada con placebo**

	Miravirsén 3 mg	Miravirsén 5 mg	Miravirsén 7 mg	Placebo
Descenso máximo promedio en niveles de ARN de VHC (log 10UI/mL)	1,2	2,9	3	0,4
Reducción niveles ARN de VHC > 2 log (%)	11%	67%	67%	0%
Pacientes con carga viral indetectable (n)	0	1	4	0
Carga viral indetectable a la semana 18 (n)	0	0	1	
Revote virológico al suspender miravirsén (n)	1	5	3	

ción de miravirsén. Estos resultados consideraron el promedio de disminución máxima de la carga viral para cada intervención, el porcentaje de enfermos que logró una disminución > a 2 log, indetectabilidad de la carga viral y mantención de ésta a la semana 18; además del rebote virológico, entendido como un incremento mayor de 1 log, luego de la discontinuación de miravirsén. Los principales resultados sobre eficacia de la terapia se muestran en la Tabla 2.

No se detectaron mutaciones asociadas a resistencia en ninguno de los pacientes del estudio.

Seguridad

Respecto a eventos adversos, durante el período de 18 semanas no hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de eventos adversos entre los grupos de estudio. La mayoría de los eventos registrados fue de leve intensidad e inespecíficos y no hubo efectos adversos que determinaran suspensión de la terapia. Cinco pacientes en el grupo miravirsén y 2 pacientes en el grupo placebo presentaron efectos adversos de moderada intensidad. Estos incluyeron cefalea, otitis externa, síncope y daño pélvico post caída en el grupo intervención, y cefalea y absceso de mano en el grupo placebo. Sólo 1 evento adverso grave fue registrado durante el seguimiento y correspondió a pérdida de conciencia en un enfermo del grupo de miravirsén 7 mg, a la semana 14 del estudio, que ocurrió después de una caída y requirió hospitalización. Dos enfermos que recibieron miravirsén experimentaron una reacción leve del sitio de inyección, caracterizada por induración, edema, prurito o sensación quemante, la cual se resolvió espontáneamente y se ha descrito clásicamente asociada a la administración de oligonucleótidos.

En parámetros de laboratorio, los pacientes que recibieron miravirsén presentaron un sostenido descenso de pruebas hepáticas y de colesterol total, incremento clínicamente insignificante de fosfatasa alcalinas, creatinina, leve aumento de plaquetas, sin cambios en pruebas de coagulación.

Comentarios**Riesgo de sesgo**

Se debe tener presente la participación del auspiciador del estudio, Santaris Pharma, en la confección y desarrollo del protocolo de la investigación. El estudio es doble ciego, pero no hay una adecuada descripción de cómo se garantizó este. La distribución de los pacientes fue mediante randomización central, con grupos de similares características. No se especifica ocultamiento de la secuencia de randomización.

Relevancia de los resultados

Los resultados de este estudio fase 2a son relevantes y prometedores, puesto que abren la posibilidad a nueva opción terapéutica, eventualmente libre de interferón. Los sitios de unión a miR-122 son altamente conservados y pangénicos, lo que permitiría el uso de miravirsén en todos los genotipos y subtipos de VHC, con un aceptable perfil de efectos adversos. Adicionalmente, miravirsén mostró un perfil farmacocinético que permitiría regímenes mensuales (vida media de 32 días), lo que podría mejorar la adherencia de los pacientes. Finalmente, la ausencia de mutaciones asociadas a resistencia podría garantizar la efectividad del tratamiento durante su administración.

Aplicabilidad externa

Es un estudio con un número pequeño de pacientes, y con un *outcome* principalmente de laboratorio (niveles de ARN de VHC). Se requiere el desarrollo y evaluación de estudios en fases más avanzadas, con mayor n de pacientes y con nuevos esquemas de administración que evalúen su eficacia a mediano y largo plazo.

Conclusiones

En pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1, miravirsén muestra una reducción dosis-dependiente de los niveles de ARN de VHC, sin evidencia de resistencia viral y con un seguro perfil de efectos adversos.

Referencias

- 1.- Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, Zeusem S, Rodríguez-Torres M, Patel K, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* 2013; 368: 1685-94.
- 2.- Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29 (Suppl 1): 74-81.
- 3.- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.
- 4.- Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 2010; 10: 1003-19.
- 5.- Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 509-16 e1.
- 6.- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-93.
- 7.- Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014-24.
- 8.- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-206.
- 9.- Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1907-17.
- 10.- Wang XW, Heegaard NH, Orum H. MicroRNAs in liver disease. *Gastroenterology* 2012; 142: 1431-43.
- 11.- Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, Persson R, Londow M, Munk ME, et al. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science* 2010; 327: 198-201.
- 12.- Machlin ES, Sarnow P, Sagan SM. Masking the 5' terminal nucleotides of the hepatitis C virus genome by an unconventional microRNA-target RNA complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 3193-8.