

ARTÍCULO DEL MES

(octubre 2025)

Dianas de la inmunidad protectora y oportunidades en el desarrollo de vacunas contra el virus de la hepatitis C

Dr. José Vicente Fernández Montero del Hospital Universitario Arquitecto Marcide, Ferrol (A Coruña)



Referencia original: Park SB, Zimmer-Harwood P, Liang TJ. Targets of protective immunity and opportunities in hepatitis C virus vaccine development. Nat Rev Immunol. 2025 Sep 12. doi: 10.1038/s41577-025-01215-9. PMID: 40940609.

Resumen: El desarrollo y generalización del uso de los antivirales de acción directa (DAA) para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) ha supuesto uno de los mayores avances terapéuticos y de salud pública de las últimas décadas, reduciendo la prevalencia mundial a 50 millones de casos y la presencia de viremia en grupos de riesgo en un 50% (Ma J, et al. Open Forum Infect Dis 2025). No obstante, existen diversos factores que impiden la eliminación de la hepatitis por VHC, como son los costes de los fármacos, el acceso a los mismos, la aparición de resistencias o la reinfección en ciertos grupos de riesgo, como los usuarios de drogas intravenosas o la transmisión sexual. Por ello, el desarrollo de una vacuna esterilizante supondría una herramienta fundamental en la eliminación de la infección crónica por VHC.

Es necesario considerar la respuesta inmune generada por el VHC de cara al desarrollo de vacunas, especialmente las esterilizantes. Inicialmente, tras la infección, se activa la inmunidad innata, vía RIG-I y TLR3, que conducen a la producción de interferón beta y lambda, así como a la transcripción de genes estimulados por interferón (ISG) y activación de células NK. La respuesta humoral, en forma de anticuerpos neutralizantes (NAbs), se desarrolla 8-12 semanas tras la infección y se asocia con el aclaramiento espontáneo de la infección, si bien disminuye con el tiempo. Esta respuesta está dirigida fundamentalmente frente a la glicoproteína E2 de la envuelta viral, intrínsecamente relacionada con la entrada viral en el hepatocito. Aun cuando la variabilidad genética de esta glicoproteína hace que el desarrollo de vacunas frente a la misma sea complejo, se han identificado ciertos epítomos ampliamente conservados, como la región hipervariable 1 (HVR1), así como ciertas variaciones de aminoácidos concretos que modifican la configuración de la envuelta viral, haciéndola más accesible a la inmunidad humoral. Asimismo, la glicoproteína E1 podría ser una diana inmune, ya que los anticuerpos dirigidos contra E1 podrían desestabilizar el complejo E1-E2, alterando la fusión viral. En cuanto a la respuesta celular, poblaciones específicas de linfocitos T CD4 y CD8 juegan un papel muy relevante en la eliminación espontánea del VHC, habiéndose demostrado la relación entre niveles elevados de CD4 y CD8 frente a diversos epítomos con la erradicación del virus (Holz L, et al. Antivir Res 2015). En la



infección crónica por VHC se producen diversos fenómenos que afectan a la inmunidad celular: la disminución de los niveles de CD8 específicos, la posterior pérdida de actividad de los CD4 y la aparición de mutaciones en los epítomos sobre los que actúan los CD8. Finalmente, ciertos polimorfismos en los genes IFNL3 e IFNL4 pueden afectar a la respuesta a IFN, tanto favoreciendo la erradicación como cronificando la infección. Por todo ello, las vacunas esterilizantes frente a VHC deben producir respuestas humorales y celulares intensas y variadas frente a diversos epítomos.

En cuanto a las vacunas en desarrollo, hay que señalar que la mayoría se encuentran en fases preclínicas, si bien están dirigidas a distintos epítomos y utilizan diversos modos de administración. En primer lugar, existen vacunas en desarrollo basadas en VHC recombinante, algunas de ellas con actividad frente a genotipos 1-6 y que generan una respuesta de NAb mayor que la presente en pacientes infectados por el virus nativo (Alzua GP, et al. Gut 2023). No obstante, las vacunas inactivadas son más proclives a presentar problemas de seguridad, así como de complejidad en la producción, por lo que su disponibilidad no sería la adecuada para erradicar el VHC a escala poblacional. Las vacunas basadas en subunidades suelen estar dirigidas frente a proteínas de la cápside o de la envuelta viral (E1, E2, NS4B, NS5A, NS5B) y se caracterizan por inducir una mayor respuesta humoral que celular, por lo que requieren adyuvantes de alta potencia para garantizar su eficacia. Asimismo, no presentan una actividad pangénotípica, por lo que su utilidad es menor. Las vacunas desarrolladas mediante vectores virales recombinantes con proteínas no estructurales han demostrado un buen perfil de eficacia y de estimulación de la respuesta celular, sin embargo, también carecen de actividad pangénotípica. Las vacunas basadas en partículas semejantes a virus (VLP) han demostrado su inmunogenicidad en vacunas frente a otros patógenos. Se están desarrollando vacunas potenciales a base de VLP que expresan las glicoproteínas E1 y E2 de la envuelta, con mayor potencial de desarrollo de NAb, si bien su eficacia parece mayor frente a los genotipos 1, 2 y 3. Finalmente, de un modo similar a las vacunas frente al SARS-CoV-2, las vacunas basadas en ARN mensajero pueden ser candidatas a ser desarrolladas contra el VHC. Estas vacunas presentarían la ventaja de rapidez de producción, seguridad y adaptabilidad. Por contra, su corta vida media haría necesario desarrollar formulaciones de mayor duración para ser una herramienta útil para la erradicación del VHC.

En resumen, la evidencia disponible sugiere la necesidad de desarrollar vacunas que induzcan respuesta humoral y celular, que presenten actividad pangénotípica, que sean fácilmente producibles y distribuibles y que sean adaptables frente a diversos epítomos.



Por último, la siguiente tabla muestra a modo de resumen, el estado actual de desarrollo de vacunas frente al virus de la hepatitis C.

Tipo de vacuna	Ventajas	Inconvenientes
Virus inactivados	• Pangenotípicas • Inmunidad humoral y celular	• Seguridad • Complejidad
Subunidades	• Inmunidad humoral y celular • Seguridad	• No pangenotípicas • Necesidad de adyuvancia
Vectores virales	• Inmunidad celular y humoral	• No pangenotípicas • Menor eficacia
VLP	• Inmunidad humoral y celular • Múltiples enfoques posibles • Actividad frente a distintos genotipos • Conjugable con VHB	• Estadío inicial de desarrollo
mRNA	• Inmunidad humoral y celular • Desarrollo rápido • Adaptables a múltiples epítomos	• Vida media corta