

Simposio Internacional

Control o erradicación de las hepatitis virales B y C

International Symposium

*Control or eradication of viral
hepatitis B and C*

Barcelona, 30 y 31 de mayo de 2013

May 30 - 31, 2013



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE VIROLOGÍA



Vall d'Hebron

Institut de Recerca

VHIR



INTRODUCCIÓN

El problema de la hepatitis crónica por virus B y virus C (VHB y VHC)

La infección persistente por virus de la hepatitis C (VHC) es la causa principal de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular, representando la mayor indicación de trasplante hepático. Se calcula que un 2,3% de la población mundial y un 2,5% de la población española son portadores del VHC.

El tratamiento actual estándar (“standard of care”, SOC) con interferón (IFN) pegilado (Peg-IFN) y ribavirina (Rbv) erradica la infección en aproximadamente un 50% de pacientes infectados con VHC genotipo 1, pero los graves efectos secundarios asociados al tratamiento lo hacen inefectivo en muchos casos. Además, a pesar de que la ribavirina incrementa significativamente la eficacia del tratamiento de una manera dependiente de dosis, su mecanismo de acción es todavía desconocido. Recientemente, se ha demostrado que tanto factores del paciente como factores virales pueden contribuir al desenlace del tratamiento.

Los ensayos clínicos en Fase III con dos inhibidores de proteasa (telaprevir y boceprevir), que han demostrado incrementar significativamente las tasas de erradicación viral en pacientes infectados por VHC genotipo 1 en respuesta al tratamiento combinado con el SOC, han llevado a su aprobación por parte de la FDA y EMEA y los dos agentes

están ya disponibles para el tratamiento tanto de pacientes naïve como pacientes ya tratados, infectados con genotipo 1. Actualmente, más de 60 agentes antivirales de acción directa (DAA), dirigidos hacia proteínas virales y del hospedador o micro-RNAs están en desarrollo o en diferentes fases clínicas. La mayoría de los DAAs no podrán ser suministrados en monoterapia, debido a la alta tasa de mutación del VHC que conduce a la rápida selección de mutaciones de resistencia. Por tanto, todo indica que el SOC será requerido hasta conseguir combinaciones efectivas de DAA que permitan prescindir del uso de IFN y/o Rbv. Desgraciadamente, el acceso al uso de combinaciones de estos DAAs en grupos especiales (pacientes co-infectados por VIH y trasplantados) para quienes el SOC tiene una eficacia limitada, puede estar condicionado y limitado por posibles interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas con antirretrovirales e inmunosupresores, a pesar de que los ensayos clínicos en pacientes VIH-positivos son prometedores.

Conseguir el objetivo final de diseñar estrategias de tratamiento individualizado coste-efectivo para todos los genotipos y todos los pacientes con alto riesgo de enfermedad hepática, va a requerir el esfuerzo combinado de un gran número de grupos de investigación con conocimientos complementarios y de abordajes multidisciplinares.

Respecto al virus de la hepatitis B (VHB), casi un tercio de la población mundial ha sido infectada por el VHB y unos 150 millones sufren infección crónica. En España el porcentaje de portadores crónicos se acerca al 1% de la población. La infección puede ser auto-limitada, es decir, caracterizada por la eliminación del virus sin dejar secuelas clínicas. Desgraciadamente, en otros casos, el virus no es eliminado y se establece una infección crónica (CHB). Cerca del 30% de estas CHB son infecciones activas que tienen un alto riesgo de progresar hacia cirrosis hepática (LC) y consecuentemente a un hepatocarcinoma (HCC) primario.

El VHB se transmite por contacto sexual y por exposición parenteral. En las regiones de más alta prevalencia (>8% de la población infectada) como ocurre en el Sur y Este de Asia, la transmisión perinatal madre-hijo y el establecimiento a largo plazo de portadores altamente infecciosos, parece ser responsable de las elevadas tasas de endemidad. La infección por VHB con o sin coinfección con virus delta (VHD) ha disminuido gracias a las campañas de vacunación usando la vacuna altamente efectiva anti-VHB, pero en los últimos años ha reemergido como un problema sanitario serio debido a la inmigración proveniente de países endémicos, la epidemia de drogadicción por vía intravenosa y el número creciente de pacientes sometidos a un régimen inmunosupresor por terapia contra el cáncer, trasplante de médula ósea u órgano sólido o por enfermedades autoinmunes.

El número de pacientes portadores de mutantes de resistencia a inhibidores nucleos(t)ídicos, seleccionados por el tratamiento con análogos en monoterapia, ha causado un incremento en el número de nuevas infecciones causadas por aislados resistentes a múltiples drogas.

A pesar de que el VHB es un virus de ADN, replica usando una transcriptasa reversa que permite que el virus mute rápidamente y escape a la presión inmune o al tratamiento antiviral, tal como ocurre con el VHC. El hecho diferencial respecto al VHC es que el ADN viral entra en el núcleo donde se modifica para dar lugar a una molécula extra-cromosómica de ADN circular covalentemente cerrada (cccDNA) que sirve de molde para los ARNm viral y el RNA pre-genómico que es el que se retrotranscribe de nuevo a ADN que se encapsida. Las cápsides citoplasmáticas contienen el ADN maduro y pueden ser envueltas y liberadas como partículas infecciosas al torrente sanguíneo, o pueden ser de nuevo transportadas al núcleo para aumentar la reserva de cccDNA. Este hecho único, que permite el almacenamiento de mutantes de resistencia, también permite la inserción al azar del DNA viral en el genoma de

la célula hospedadora, proceso que es irrelevante en el ciclo viral, pero que es un factor clave para la hepatocarcinogénesis asociada a VHB.

Actualmente existen 7 terapias aprobadas anti-VHB (2 interferones y 5 análogos de nucleos(t)idos). Todos los análogos tienen como diana el dominio RT de la DNA polimerasa y suprimen la replicación viral, pero debido a la larga vida media de los cccDNA y el estrecho control de su velocidad de recambio, ninguno de ellos consigue erradicar por completo el virus en la mayoría de pacientes. Por tanto, el objetivo actual del tratamiento anti-VHB consiste en la supresión a largo plazo de la replicación viral para prevenir la aparición de cirrosis, el fallo hepático y el carcinoma hepatocelular.

Debido al impacto clínico y científico que tienen las hepatitis virales B y C y la necesidad de un abordaje interdisciplinar para entender y controlar estas infecciones, se plantea el presente simposio. En él se reunirán científicos clínicos y básicos con el principal objetivo de revisar el conocimiento actual en hepatitis virales, debatir los puntos clave, e informar a la opinión pública sobre la situación actual y perspectivas sobre investigación básica, prevención y medidas terapéuticas.

INTRODUCTION

The problem of chronic viral hepatitis B and C (HBV and HCV)

Persistent hepatitis C virus (HCV) infection is a leading cause of chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, and the major indication for liver transplantation. Close to 2,3 % of the world population and 2,5% of the Spanish population are chronic HCV carriers.

Current standard treatment (“standard of care”, SOC) with pegylated interferon (Peg-IFN) and ribavirin (Rbv) eradicates infection in about 50% of HCV genotype 1-infected patients, but the associated side effects limit its effectiveness in many cases. Furthermore, although Rbv significantly raises efficacy of Peg-IFN in a dose-dependent manner, its mechanism of action remains largely unknown. In recent years it has been recognized that both host and viral factors can be associated with treatment outcome.

Phase III trials with two protease inhibitors (telaprevir and boceprevir), which have shown a highly significant increase in viral eradication rates in HCV genotype1-infected patients when given in association with SOC treatment, have led to their approval by the FDA and EMEA, and both agents are already available for both treatment-naïve and treatment-experienced genotype-1-infected patients. In addition, more than 60 directly acting antiviral agents (DAA), targeting viral or host-encoded proteins or micro-RNAs are currently under development and many have moved into clinical trials. Most DAAs cannot be

administered as monotherapy, because the high HCV mutation rate rapidly leads to selection of resistant mutants. Therefore, SOC will probably still be required before promising DAA combinations permit IFN-free, specifically-targeted anti-HCV therapy. Unfortunately, it will take longer for special patients for whom SOC has limited efficacy (HIV-infected patients and transplant recipients), to gain access to DAAs because of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions with antiretrovirals and immunosuppressants. However, ongoing trials in HIV-positive patients with both telaprevir and boceprevir are very promising.

To achieve the final aim of designing cost-effective individualized treatment strategies for all genotypes and all patients at high risk of end-stage liver disease will require the combined effort of a large number of research groups with complementary expertise, and a transdisciplinary approach.

With regard to hepatitis B virus (HBV), almost a third of the human population, and 1% of the Spanish population have been infected with the virus. HBV may cause acute and chronic liver disease that varies greatly among individuals. In some cases, HBV infection is self-limited with virus clearance without clinical sequelae. However, in other cases viral clearance fails and chronic infection (CHB) is established. Up to 30% of CHB are active, being at risk of progress to liver cirrhosis (LC) and consequently primary HCC.

HBV is transmitted by sexual contact and by parenteral exposure. In high prevalence regions (>8% population infected) like South and East Asia, mother-to-child perinatal transmission and the establishment of a life-long, highly infectious carrier state seem to be responsible for the observed high rates of endemicity. HBV, with or without hepatitis delta virus (HDV) infections, had declined significantly with the widespread use of a highly effective HBV vaccine, but it has recently reemerged as a serious health problem due to immigration from endemic countries, the drug use epidemic, and the increasing number of patients receiving immunosuppressive therapy for cancer, bone

marrow or solid organ transplantation, or autoimmune disorders.

The large fraction of patients carrying nucleos(t)ide-resistant HBV strains, selected through sequential analogue monotherapy, has increased the number of new infections by multi-drug resistant isolates.

Although HBV is a DNA virus, it replicates by error-prone reverse transcription and can rapidly mutate to escape immune or drug pressure. In addition and unlike HCV, the viral DNA is released into the cellular nucleus where it is modified to create a circular extra-chromosomal molecule known as covalently-closed circular DNA (cccDNA) that serves as template for viral mRNAs including the pre-genomic RNA, which is reverse transcribed into DNA. Cytoplasmic capsids containing mature DNA can either be enveloped and released as infectious particles or be transported back to the nucleus to replenish the “fail-safe” archival cccDNA pool. This unique feature, which allows the virus safe storage of resistant mutants, also allows random insertion of viral DNA into the host genome, a process irrelevant in the viral life cycle but a major factor in HBV-associated HCC. There are currently 7 approved therapies for chronic HBV infection (2 interferons and 5 nucleos(t)ide analogues). All analogues target the RT domains of the DNA polymerase and suppress viral replication, but they fail to eradicate the virus in the vast majority of patients. Hence, the current goal of treatment is long-term suppression of viral replication in order to prevent cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma.

In view of the high scientific and clinical impact of viral hepatitis infections and the need of an interdisciplinary approach to understand and control these infections, we propose the present Symposium. It will gather basic scientists and clinicians with complementary expertise, to review current knowledge on viral hepatitis, discuss key issues, and to inform the public on research status, preventive and therapeutic measures.

PROGRAMA CIENTÍFICO

SCIENTIFIC PROGRAM

SEDE / VENUE

Auditori. Cosmocaixa.

Fundació Obra Social "la Caixa"

c/ Isaac Newton, 26. 08022 Barcelona.

COORDINADORES / COORDINATORS:

Josep Quer Sivila

Liver Unit. Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR).

Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH).

Universitat Autònoma de Barcelona. CIBERehd.

Barcelona.

Juan Ignacio Esteban Mur

Liver Unit. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Universitat Autònoma de Barcelona. CIBERehd.

Barcelona.

María Buti Ferret

Liver Unit. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Universitat Autònoma de Barcelona. CIBERehd.

Barcelona.

Jueves / Thursday, 30

08.30 h **Registro / Registration**

09.30 h **Bienvenida e Inauguración /
Welcome address**

Jaume Guardia Massó
Catedrático de Medicina.
Jefe Clínico y Coordinador de Investigación
de la Unidad de Hepatología del Hospital
Universitari Vall d'Hebron.
Universitat Autònoma de Barcelona.

José María Medina Jiménez
Consejo Científico.
Fundación Ramón Areces.

Josep Quer Sivila
Coordinador del Simposio.

10.00 h **SESIÓN 1 / SESSION 1**

Moderadores / Chairpersons:

María Buti Ferret
Liver Unit. Hospital Universitari Vall
d'Hebron. Universitat Autònoma de
Barcelona. Ciberehd. Barcelona.

Fabien Zoulim
Hepatology Department at the Hospices
Civils de Lyon and Viral Hepatitis
Laboratory at INSERM Unit 1052. Lyon.
Francia.

10.00 h **Biología del virus de la hepatitis C
Hepatitis C virus life cycle**

Volker Lohmann
Department for Infectious Diseases,
Molecular Virology.
University of Heidelberg. Alemania.

10.35 h **Gravedad de las hepatitis virales en Europa y en el mundo**
Burden of viral hepatitis in Europe and World-Wide

Heiner Wedemeyer
Department of Gastroenterology,
Hepatology and Endocrinology.
Medizinische Hochschule Hannover.
Alemania.

11.10 h **Respuesta inmune frente al VHB y VHC**
Immune Response to HBV and HCV

Kyong-Mi Chang
Associate Professor of Medicine. University
of Pennsylvania. Philadelphia. EE.UU.

11.45 h **Presente y futuro del tratamiento de la hepatitis C usando agentes antivirales de acción directa**

*Present and future treatment of HCV
using Direct Antiviral Agents (DAAs)*

Rafael Esteban Mur
Liver Unit. Hospital Universitari Vall
d'Hebron. Universitat Autònoma de
Barcelona. Ciberehd. Barcelona.

12.20 h **Descanso / Break**

12.50 h **SESIÓN 2 / SESSION 2**

Moderadores / Chairpersons:

Juan Ignacio Esteban Mur
Liver Unit. Hospital Universitari Vall
d'Hebron. Universitat Autònoma de
Barcelona. Ciberehd. Barcelona.

Charles Rice
Laboratory of Virology and Infectious
Disease. The Rockefeller University. Nueva
York. EE.UU.

12.50 h **Novedades de la replicación del VHC: dianas antivirales potenciales**

New insights into HCV replication: potential antiviral targets

Charles Rice

Laboratory of Virology and Infectious Disease. The Rockefeller University. Nueva York. EE.UU.

13.25 h **Modelos animales para el estudio de la infección por virus B (VHB) y delta (VHD)**

Animal models to study HBV/HDV infections

Maura Dandri

Research Group Viral Hepatitis. Department of Internal Medicine. University Medical Center Hamburg-Eppendorf. Hamburgo. Alemania.

14.00 h **Dencaso / Break**

16.00 h **SESIÓN 3 / SESSION 3**

Moderadores / Chairpersons:

Kyong-Mi Chang

Associate Professor of Medicine. University of Pennsylvania. Philadelphia. EE.UU.

Xavier Forns Bernhardt

Servicio de Hepatología. Viral Hepatitis Lab. CIBERehd. IDIBAPS. Hospital Clínic de Barcelona.

16.00 h **Variabilidad y retos para la erradicación del VHB**

Variability and challenges to eradicate HBV

Fabien Zoulim

Hepatology Department at the Hospices Civils de Lyon and Viral Hepatitis Laboratory at INSERM Unit 1052. Lyon. Francia.

16.35 h **Tratamiento anti-VHB y anti-VHC en pacientes trasplantados de hígado**

Anti-HCV treatment in Liver transplanted patients

Xavier Fornas Bernhardt

Servicio de Hepatología. Viral Hepatitis Lab. CIBERehd. IDIBAPS. Hospital Clínic de Barcelona.

17.10 h **Tratamiento anti-VHB y anti-VHC en pacientes coinfectados por VIH**

Anti-HBV and HCV treatments in HIV coinfecting patients

Javier García Samaniego Rey

Hospital Carlos III. CIBERehd. Madrid.

Viernes / Friday, 31

10.00 h **SESIÓN 4 / SESSION 4**

Moderadores / Chairpersons:

Esteban Domingo Solans

Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa". Universidad Autónoma de Madrid. CIBERehd. Madrid.

Josep Quer Sivila

Liver Unit. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. CIBERehd. Barcelona.

10.00 h **Mutaciones de resistencia a tratamientos anti-VHC y persistencia viral**

Antiviral resistance mutations to anti-HCV treatments and long-term persistence

Christoph Sarrazin

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Medizinische Klinik. Frankfurt am Main. Alemania.

- 10.35 h** **Nuevos factores virales y del paciente predictores de respuesta antiviral y novedades en la terapia respuesta-guiada en tratamientos basados en pegInterferón y Ribavirina**
New host and viral markers for predictive HCV therapy and new data on response-guided therapy with peginterferon/ribavirin-based treatment
Marc Bourlière
Service d'hépatogastroentérologie. Hôpital Saint-Joseph. Marsella. Francia.
- 11.10 h** **Retos de la secuenciación masiva en el estudio de mutantes minoritarios clínicamente relevantes**
Challenges of ultra-deep pyrosequencing to study clinical relevant minority mutants
Niko Beerenwinkel
ETH Zurich, D-BSSE. Computational Biology Group (CBG). Basilea. Suiza.
- 11.50 h** **Interacción entre mutagénesis e inhibición. Nuevas estrategias de terapia antiviral**
The interplay between mutagenesis and inhibition. Novel strategies of antiviral therapy
Esteban Domingo Solans
Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa". Universidad Autónoma de Madrid. CIBERehd. Madrid.
- 12.20 h** **Descanso / Break**

Mesa Redonda / Round table

Charles Rice

Laboratory of Virology and Infectious Disease. The Rockefeller University. Nueva York. EE.UU.

Juan Ignacio Esteban Mur

Liver Unit. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Ciberehd. Barcelona.

Fabien Zoulim

Hepatology Department at the Hospices Civils de Lyon and Viral Hepatitis Laboratory at INSERM Unit 1052. Lyon. Francia.

Christoph Sarrazin

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Medizinische Klinik. Frankfurt am Main. Alemania.

13.50 h Clausura / Closing remarks

Juan Ignacio Esteban Mur

Liver Unit. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Ciberehd. Barcelona.

Simposio Internacional

International Symposium

Control o erradicación de las hepatitis virales B y C

Barcelona, 30 y 31 de mayo de 2013

Control or eradication of viral hepatitis B and C

May 30-31, 2013

HOJA DE INSCRIPCIÓN / REGISTRATION FORM

Datos Personales / Personal Data

Apellidos / Last name

Nombre / Name

Lugar y Fecha de Nacimiento / Place and Date of Birth

DNI / ID No.

Domicilio / Address, Calle/Street

Ciudad/City

C.Postal/Postal Code

País/Country

Tel/Phone

email

Datos Académicos / Academic Data

Licenciado (a) en / Graduate in

Fecha / Date

Universidad / University

Doctor (a) en / Doctorate in

Fecha Lectura Tesis / Thesis Date

Universidad / University

./ ...

Para inscribirse en este Simposio, por favor, rellene y envíe esta hoja de inscripción antes del día 15 de mayo de 2013 a:

All those wishing to attend this Symposium should fill out this registration form before May 15, 2013 and send it to:



Simposio Internacional

Control o erradicación de las hepatitis virales B y C

Josep Quer

Lab. Malalties Hepàtiques 006. Vall d'Hebron Institut de Recerca. HUVH.

Pg. Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona

Aviso legal: Los datos personales que nos ha facilitado serán incorporados a un fichero automatizado inscrito en la Agencia Española de Protección de Datos por la Fundación Ramón Areces. Ud. presta su consentimiento para que sus datos personales sean tratados con la finalidad de gestionar la inscripción del simposio solicitado y para enviarle comunicaciones informativas, incluso por vía electrónica, acerca de futuras actividades de la Fundación. Podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, de conformidad con la legislación vigente, en Fundación Ramón Areces, calle Vitruvio nº5 de Madrid 28006.

The personal data you may provide will be included in an automated file registered at the Spanish Data Protection Agency by Fundación Ramón Areces. You hereby consent to the processing of your personal data for the purpose of handling the registration of the requested symposium and to send you informative communications about future activities of the Fundación. You may exercise your rights of access, rectification, cancellation and objection, in accordance with current law, at Fundación Ramón Areces, calle Vitruvio nº 5. 28006 Madrid. España.

Si no desea recibir comunicaciones informativas de la Fundación Ramón Areces marque aquí.

I don't want to receive informative communications of the Fundación Ramón Areces.

www.fundacionareces.es

Vitruvio, 5
28006 Madrid
Tel. 91 515 89 80

