

FIZIOLÓGIAI ÉS ORVOSTUDOMÁNYI NOBEL-DÍJ, 2020

NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY AND MEDICINE, 2020

Schaff Zsuzsa

az MTA rendes tagja, professor emerita, Semmelweis Egyetem, Budapest
schaff.zsuzsa@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A Nobel-díjat a tudomány több területén, így az orvostudományban is, jelentős felfedezésért ítélik meg. 2020-ban ezen díjat három kiemelkedő tudós – két amerikai és egy brit – nyerte el, H. J. Alter, M. Houghton és Ch. M. Rice, a hepatitis C-vírus (HCV) felfedezéséért, mely lehetővé tette a HCV-vel fertőzött egyének diagnózisát és gyógyítását. A felfedezés jelentősége, hogy a jelenleg a Földön élő mintegy 71 millió, HCV-vel krónikusan fertőzött ember e felfedezés alapján megkaphatja a gyógyulás esélyét.

ABSTRACT

The Nobel Prize is awarded yearly for outstanding discoveries in different fields of sciences including Physiology and Medicine. The laureates jointly awarded were H. J. Alter, M. Houghton and Ch. M. Rice in 2020, two Americans and one British scientists for the discovery of hepatitis C virus (HCV). Based on their work it became possible to diagnose and cure people with chronic HCV infection, whose number are about 71 million worldwide.

Kulcsszavak: Nobel-díj, orvostudomány, hepatitis C

Keywords: Nobel-prize, medicine, hepatitis C

A 2020. évi fiziológiai és orvostudományi Nobel-díjat három kutató kapta a hepatitis C-vírus (HCV) felfedezéséért: Harvey J. Alter, Michael Houghton és Charles M. Rice. A díjazás fontosságának megértéséhez érdemes áttekinteni, mit tudunk a vírusról, az okozott megbetegedésről, valamint a díjazottak szerepéről a HCV megismerésében.



Harvey J. Alter

(Wikipedia, Public Domain)



Michael Houghton

(Wikipedia CC BY 2.0 license)



Charles M. Rice

(Wikipedia CC BY-SA 4.0)

Az 1970–80-as években vált ismertté, hogy a transzfúziók után néha jelentkező hepatitis kórokai között van egy „ismeretlen” ágens is. Erre úgy derült fény, hogy egyes, májgyulladásban megbetegedett betegektől nyert vérmintákban mind a hepatitis A- (HAV), mind a hepatitis B-vírus (HBV) kimutatása eredménytelen volt. Ezt az ismeretlen, feltételezett kórokozót non-A, non-B hepatitis ágensnek nevezték el (Alter et al., 1978). A fertőzés víruseredetét azzal igazolták, hogy a fertőzés átvihető volt csimpánzokra, amelyekben az emberi megbetegedéshez igen hasonló, bár enyhébb kórkép alakult ki (Alter et al., 1978).

Ezt követően intenzív kutatás indult meg világszerte az ismeretlen kórokozó azonosítására. Harvey Alter és munkatársai, a National Institutes of Health-ben (NIH, Bethesda, MD, USA) nagyszámú széruminlát gyűjtöttek össze non-A, non-B hepatitisben szenvedő betegektől. 1984-ben igazolást nyert, hogy a non-A, non-B hepatitisért nem egy, hanem legalább két fertőző ágens felelős, a később azonosított HCV és a hepatitis E vírus (HEV) (Tabor et al., 1984). A HCV azonosításában az áttörést a Chiron gyógyszercég, Michael Houghton vezette munkacsoportjának munkája hozta kollaborációban, melynek eredményét 1989-ben a *Science* című folyóiratban közölték (Choo et al., 1989). Ezen munka során a Center for Disease Controlban (CDC, Atlanta, GA, USA) dolgozó és a közleményben társszerző, Dan Bradley által fertőzött csimpánzsérumot használtak kiinduló anyagként, melyből a nukleinsavat kivonták, és a DNS-fragmenteket analizálva, igen innovatív molekuláris módszert alkalmazva azonosították az addig ismeretlen fertőző ágens, melyet hepatitis C-vírusnak (HCV) neveztek el (Choo et al., 1989).

A HCV „születését”, illetve „névadását” tehát 1989-hez köthetjük. Az így már azonosított vírus részletes vizsgálata, az egyes strukturális és nem strukturális gének azonosítása széles körben megindult. Ezen „harmadik fázisban” úttörő

szerese volt Charles Rice-nak és munkatársainak (Washington University, St. Louis, MO, USA). A feltárt vírusszekvencia ugyanis még nem jelentette, hogy ismerjük az egyes virális gének, valamint a vírusproteinek szerepét (Kolykhalov et al., 1997). Ezen munkák eredményeként strukturális és nem strukturális géneket, valamint fehérjéket azonosítottak. Több munkacsoport igazolta például az ún. *core* komponens és a máj zsíros elfajulásának összefüggését (Barba et al., 1997), a vírusreceptorok jelentőségét, a proteázok és polimerázok szerepét a HCV szaporodásában. A számos laboratóriumban folyó kutatások következményeként a vírus teljes replikációs mechanizmusa feltárult, és ez alapját adta a jelenlegi modern, ún. direkt ható antivirális szerek (direct acting antivirals, DAA) terápiás alkalmazásának.

A HCV azonosításának igazi jelentőségét akkor értjük meg, ha áttekintjük, mit is jelent a beteg számára a HCV-fertőzés és az okozott krónikus gyulladás, a krónikus hepatitis C, mely jelenleg mintegy 71 millió embertársunkat érint világszerte.

Az ún. hepatotrop vírusfertőzés (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV) következményeként diffúz májgyulladás alakul ki a fertőzöttben, annak súlyos vagy kevésbé súlyos tüneteivel, gyakran sárgasággal, laboratóriumi eltérésekkel. A heveny fertőzés lezajlását követően a betegek jelentős része meggyógyul. Sajnálatosan azonban egyes betegek nem szabadulnak meg a vírustól, és bennük krónikus gyulladás alakul ki. Ennek veszélye, hogy a betegség előrehalad, májsugorba, cirrózisba mehet át, melynek talaján akár elsődleges májrák is kialakulhat. A fenti vírusok eltérő gyakorisággal okoznak krónikus májgyuladást, a HAV és a HEV nem (vagy csak nagyon ritkán, immunosuppresszált betegekben), a HBV mintegy 10%-ban, míg a HCV fertőzést követően 80%-ban alakulhat ki krónikus májgyulladás. Enyhíti a képet, hogy a krónikus hepatitis C többnyire enyhébb, elhúzódó lefolyású (húsz-harminc év), így csak igen lassan vezet cirrózis és májrák kialakulásához. Igen nagy probléma viszont, hogy míg a HBV-fertőzést vakcinációval megelőzhetjük, a HCV ellen nem rendelkezünk oltóanyaggal.

A krónikus hepatitis C kezelésére évtizedeken át az interferon, majd az interferon+Ribavirin kezelést alkalmazták, mellyel a betegek kezdetben 10-20%-a, majd alig 50%-a volt gyógyítható. Ezen a területen hozott áttörést a HCV génszerkezetének és az egyes kódolt vírusfehérjék szerepének a megismerése. Igazolták ugyanis, hogy a vírusreplikációban szerepet játszó enzimek – így a proteázok és a polimeráz – gátlásával, a vírusszaporodás is megakadályozható. A proteáz- és polimerázgátlók együttes alkalmazása 95% feletti gyógyulás elérését, a vírus szaporodásának gátlását, a beteg vírusmentessé tételét tette lehetővé. Hangsúlyozni kell azonban, hogy a HCV eliminálása a szervezetből nem jelenti a már meglévő betegség (májfibrózis, cirrózis, májrák) gyógyítását is. Alapvető ezért, hogy a HCV-fertőzés szűrésével már korai szakaszban meggátoljuk a vírus szaporodását, és megelőzzük a máj megbetegedéseinek a kialakulását. 2018-ban létrejött

hazánkban a Nemzeti Hepatitis Bizottság, melynek javaslatára első lépésként megindult az egészségügyi dolgozók HCV-szűrése, melyet egyéb csoportok szűrése követ. Remélhető, hogy ennek eredményeként Magyarország is csatlakozhat a WHO és az EU célkitűzéséhez, azaz, hogy 2030-ra megszűnjön a világon a HCV-fertőzés. Erre a lehetőséget a HCV azonosítása adta meg, így köszönet illeti a 2020-ban Nobel-díjjal kitüntetett kutatókat és munkatársaikat, valamint számos, a területen dolgozó – most ugyan díjban nem részesülő – kutató munkáját, mely ezt lehetővé tette. A HCV „sikertörténete” példája annak, hogy néhány éve még a laboratóriumokban folyó kutatások hogyan váltak emberek millióit megmentő gyógyszerré.

IRODALOM

- Alter, H. J. – Purcell, R. H. – Holland, P. V. et al. (1978): Transmissible Agent in Non-A, Non-B Hepatitis. *The Lancet*, 1, 459–463. DOI: 10.1016/s0140-6736(78)90131-9
- Barba, G. – Harper, F. – Harada, T. et al. (1997): Hepatitis C Virus Core Protein Shows Cytoplasmic Localization and Association to Cellular Lipid Storage Droplets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 94, 1200–1205. DOI: 10.1073/pnas.94.4.1200, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC19768/>
- Choo, Q. L. – Kuo, G. – Weiner, A. J. et al. (1989): Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. *Science*, 244, 359–362. DOI: 10.1126/science.2523562, <https://pdfs.semanticscholar.org/b068/917db9f1dd7bfc1b40e26b601d772690b593.pdf>
- Kolykhalov, A. A. – Agapov, E. V. – Blight, K. J. et al. (1997): Transmission of Hepatitis C by Intrahepatic Inoculation with Transcribed RNA. *Science*, 277, 570–574. DOI: 10.1126/science.277.5325.570
- Tabor, E. – Snoy, P. – Jackson, D. R. et al. (1984): Additional Evidence for More Than One Agent of Human Non-A, Non-B Hepatitis. Transmission and Passage Studies in Chimpanzees. *Transfusion*, 24, 244–230. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1984.24384225027.x.