

Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

Premio Nobel de Medicina 2020

Karina Galache · Monday, October 19th, 2020

Categorías: [Covid-19](#)

En este año tan particular y seguramente inolvidable para todos a causa de un virus, el Premio Nobel de Medicina será compartido entre tres virólogos que participaron en el descubrimiento e identificación del virus de la Hepatitis C (VHC): los profesores Harvey James Alter, Michael Houghton y Charles Moen Rice. La hepatitis C es una enfermedad del hígado provocada por la infección con el VHC que afecta a millones de personas en todo el mundo, especialmente en el continente asiático. El VHC es un virus con genoma de RNA de polaridad positiva, clasificado dentro de un género único, *Hepacivirus*, de la familia *Flaviviridae*, en la cual también se agrupan otros virus de importancia médica como el del dengue y zika. La principal forma de transmisión del VCH es a través de la exposición a sangre contaminada, lo cual puede ocurrir por el consumo de drogas inyectables, prácticas de atención sanitaria poco seguras, transfusión de productos sanguíneos o sangre sin analizar y prácticas sexuales que conlleven contacto con sangre.



Una vez adquirido, el VHC puede causar una enfermedad asintomática o una inflamación aguda del hígado en la que aproximadamente el 30% de las personas suelen eliminar al virus espontáneamente en un plazo no mayor a 6 meses. Sin embargo, en el 70% de las ocasiones se produce una enfermedad crónica que entre el 15 y 30 % de los casos deriva en un daño hepático grave, cirrosis o cáncer hepático en un plazo aproximado de 20 años. Se estima que existen alrededor de 71 millones de personas infectadas de manera crónica con este virus, de las cuales una gran proporción sufrirá de cirrosis o cáncer de hígado. Asimismo, se calcula que el VCH es causante de más de 350,000 muertes anualmente.

La asociación entre la aparición de síntomas de hepatitis y la transfusión de sangre o de alguno de sus productos, fue una observación del médico Harvey J. Alter, un investigador quien, a mediados de los años sesenta y siendo aún muy joven, participó en la identificación del virus de la hepatitis B (VHB). El Dr. Alter dirigió un proyecto para el almacenamiento de muestras sanguíneas que correlacionaban con la aparición de síntomas de daño hepático en pacientes transfundidos, con el objetivo inicial de reducir el riesgo de hepatitis asociadas a transfusiones. Este proyecto sentó las bases para el establecimiento de programas de análisis de sangre y donadores en Estados Unidos, que redujeron en 30% los riesgos de contraer hepatitis por esta causa.

Posteriormente, el Profesor Alter y su grupo de investigación demostraron que más del 50% de las

hepatitis que aún se transmitían por transfusión, no eran causadas por ninguno de los virus asociados con hepatitis conocidos hasta el momento: los virus de la hepatitis A (VHA) o VHB, sino por algún otro agente infeccioso presente en los sueros de los pacientes infectados, con los que se había logrado transmitir la enfermedad a chimpancés. Estas hepatitis post-transfusión fueron nombradas “hepatitis no-A, no-B” (NANBH por sus siglas en inglés).

La identificación del VHC como causante de la NANBH fue un hallazgo del grupo del médico e investigador británico Michael Houghton junto con Qui-Lim Choo, George Kuo y Daniel W. Bradley. En 1989 lograron obtener fragmentos de la secuencia genética del VHC y descifrar su código genético, a partir de sueros de los chimpancés infectados. Además, mediante métodos moleculares en ese momento novedosos, construyeron una librería de péptidos expresados en bacteriófagos que fue examinada con sueros de pacientes que padecían NANBH, y así identificaron epítopes específicos del agente viral, reconocidos por los anticuerpos de los pacientes.

Una vez identificados estos epítopes del virus, los grupos de investigación liderados por los doctores Alter y Houghton en conjunto con otros colaboradores, desarrollaron, a principios de los 90, la primera prueba diagnóstica para la detección de anticuerpos específicos para el virus VHC. Esta prueba de ELISA, llamada de primera generación y que se basaba en un solo antígeno viral (hoy en día se utilizan pruebas de tercera generación, basadas en varios antígenos virales), fue inmediatamente implementada por los bancos de sangre y resultó esencial en la prevención y control de la infección, logrando reducir casi a cero la transmisión de hepatitis por transfusión sanguínea (Alter and Houghton, 2000).

La investigación del profesor Charles M. Rice, otro de los tres virólogos galardonados este año con el Premio Nobel de Medicina, se centra en la caracterización molecular de virus patógenos, así como en el estudio de las respuestas inmunes que limitan las infecciones virales. El trabajo del profesor Rice llevó a desarrollar clonas infecciosas del VHC que permitieron su propagación eficiente en cultivos celulares y con ello la búsqueda de compuestos antivirales. Además, sus trabajos permitieron la identificación y caracterización de elementos específicos en el genoma de RNA del VHC, que al ser inoculados en los hígados de chimpancés produjeron la enfermedad, lo que proveyó las pruebas irrefutables de que el agente causante de la NBNAH era el VHC.

✘ El trabajo de estos tres reconocidos investigadores, en conjunto, no solo resultó en la identificación del VHC como agente etiológico causante de hepatitis, sino que permitió establecer cuales son sus vías de transmisión, sus determinantes de patogenicidad, y el desarrollo de estrategias efectivas para su diagnóstico, prevención y control; un trabajo que han realizado durante cerca de 5 décadas y que ha tenido una repercusión invaluable en el control, manejo y cura de un importante problema de salud pública. Al esfuerzo de los 3 galardonados, hay que sumar el trabajo de muchos otros investigadores que, entre otros avances, ha derivado en el desarrollo de más de una docena de distintos fármacos antivirales que bloquean específicamente la función de al menos tres enzimas virales esenciales para su replicación (Zoratti et al., 2020). El uso de estos fármacos de manera combinada ha permitido que más del 90% de las personas tratadas se cure entre 18 y 24 semanas una vez iniciado el tratamiento.

A pesar de que aún no existe una vacuna para prevenir la enfermedad causada por el VHC, las estrategias de prevención y la efectividad de los antivirales para eliminar la infección en los pacientes, ha reducido significativamente el número de casos; esto ha llevado a plantear la posible erradicación de la hepatitis C, para lo cual, al no haber vacunas requerirá que se continúe con la aplicación de las estrategias de prevención de nuevos casos y la identificación y tratamiento de casos activos (Applegate et al., 2018). De lograrse este objetivo sería memorable, ya que se

conseguirá la erradicación de una enfermedad de origen viral aún no contando con una vacuna, basándose solamente en la interrupción de las vías de transmisión entre humanos.

El bien merecido premio Nobel para los tres destacados investigadores y virólogos este año no es una casualidad; el recapitular su historia, permite mostrar al mundo que vive en medio de esta pandemia, que se requiere del enorme esfuerzo y tiempo de grupos de investigación para la identificación y el control de las enfermedades infecciosas particularmente de origen viral, que son los agentes que han sido responsables de las epidemias más recientes y devastadoras en la población humana, como son las producidas por los virus del SIDA, Zika, Dengue, Ébola, Poliomiéltis y Sarampión. Por cierto, todos ellos virus de RNA. Aunque hoy en día contamos con metodologías moleculares avanzadas accesibles en muchos laboratorios de investigación, que permitieron, a diferencia de la hepatitis C, una casi inmediata identificación del virus SARS-CoV-2 como el agente causal de COVID-19, nos quedan por delante retos importantes para el desarrollo de medidas de prevención y control de enfermedades producidas por virus. El desarrollo de vacunas y/o la creación de antivirales no son cosas triviales, y hoy más que nunca se necesita del trabajo conjunto de los grupos de investigación y apoyo económico de los gobiernos para afrontar ésta y futuras pandemias, que con un alto grado de probabilidad serán ocasionadas por virus de RNA.

A este respecto, el profesor Charles M. Rice publicó un interesante artículo titulado: “Taming a beast: lessons from the domestication of hepatitis C virus” (Domesticando una bestia: lecciones de la domesticación del virus de la hepatitis C, Luna et al., 2019).

El profesor Charles M. Rice participó en el Congreso Nacional de Virología en 2002 llevado a cabo en la Ciudad de Acapulco, Guerrero, impartiendo la charla titulada “Advances in the study of hepatitis C”. Posteriormente, en marzo de 2008, regresó a México invitado por el Dr. Vianney Ortiz, profesor del Departamento de Biomedicina Molecular de Cinvestav, esta vez presentando la charla titulada: “The end of the beginning or the beginning of the end”.

Agradezco las correcciones y observaciones realizadas por el Dr. Juan E. Ludert, colega y amigo del Dept.de Infectómica y Patogénesis Molecular del Cinvestav.

Referencias

Alter, H.J., Houghton, M., 2000. Clinical Medical Research Award. Hepatitis C virus and eliminating post-transfusion hepatitis. *Nat Med* 6, 1082-1086.

Applegate, T.L., Fajardo, E., Sacks, J.A., 2018. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail. *Infect Dis Clin North Am* 32, 425-445.

Luna, J.M., Saeed, M., Rice, C.M., 2019. Taming a beast: lessons from the domestication of hepatitis C virus. *Curr Opin Virol* 35, 27-34.

Zoratti, M.J., Siddiqua, A., Morassut, R.E., Zeraatkar, D., Chou, R., van Holten, J., Xie, F., Druyts, E., 2020. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A systematic literature review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 18,

100237.

This entry was posted on Monday, October 19th, 2020 at 4:03 pm and is filed under [Covid-19](#). You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.