

Nobelförsamlingen vid Karolinska Institutet har idag beslutat att

Nobelpriset i fysiologi eller medicin år 2020

skall delas lika mellan

Harvey J. Alter, Michael Houghton och Charles M. Rice

för upptäckten av hepatit C-virus

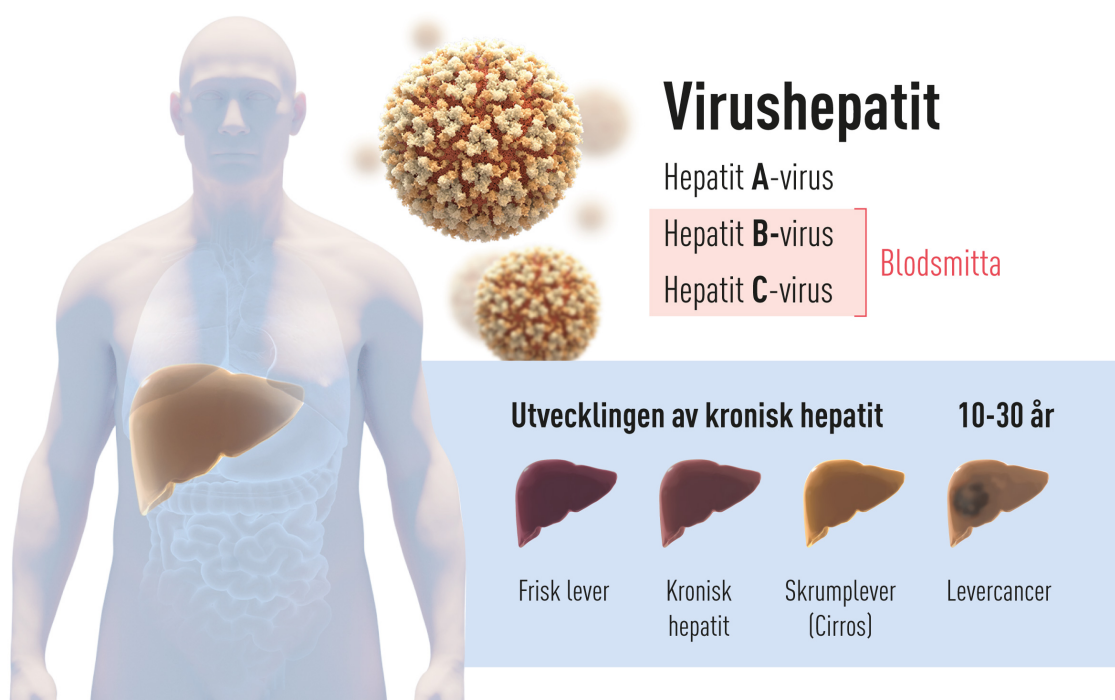
SAMMANFATTNING

Årets Nobelpris belönar tre forskare som tagit ett avgörande steg i kampen mot blodöverförd hepatit, ett av våra största globala hälsoproblem. Sjukdomen orsakar kroniska leverskador och levercancer hos människor över hela världen.

Harvey J. Alter, Michael Houghton och Charles M. Rice gjorde banbrytande upptäckter som innebar att ett helt nytt virus – hepatit C-virus – kunde identifieras. Redan tidigare hade hepatit A- och B-virus upptäckts vilket var stora medicinska genombrott, men en stor andel fall av blodöverförd hepatit förblev oförklarade. Upptäckten av hepatit C-virus innebar att den kvarstående höga risken för blodsmitta kunde förklaras. Genombrottet möjliggjorde utveckling av blodtester och nya läkemedel som har räddat miljontals människoliv.

Hepatit – ett globalt hot mot människors hälsa

Inflammation i levern, benämnd "hepatit" efter de grekiska orden för lever och inflammation, orsakas främst av virusinfektioner men också av exempelvis långvarigt alkoholmissbruk, gifter och autoimmuna sjukdomar. Redan under 1940-talet insåg man att det finns två huvudgrupper av smittsam hepatit. En form benämnd hepatit A överförs via förorenat vatten och livsmedel och läker oftast ut av sig självt. Den andra formen, som överförs med blod och kroppsvätskor, utgör ett betydligt allvarigare hot mot människors hälsa eftersom många drabbas av en kronisk hepatit med stor risk för att utveckla skrumplever (*levercirros*) och levercancer (**Figur 1**). Sjukdomen är lömsk eftersom till synes friska individer kan ha en oupptäckt hepatit i flera decennier innan allvarliga komplikationer tillstötter. Dödstalen är höga och kronisk virushepatit orsakar fler än en miljon dödsfall årligen, vilket gör den till ett globalt hälsoproblem på samma nivå som tuberkulos och HIV-infektion.



Figur 1 Det förekommer två huvudgrupper av hepatit. En akut form orsakas av hepatit A-virus och smittar genom vatten eller livsmedel. Den andra formen orsakas av hepatit B-virus eller hepatit C-virus (årets Nobelpris). Den smittar genom blod och leder ofta till kronisk hepatit. En del av dessa patienter drabbas senare av skrumplever och levercancer.

Ett okänt smittämne

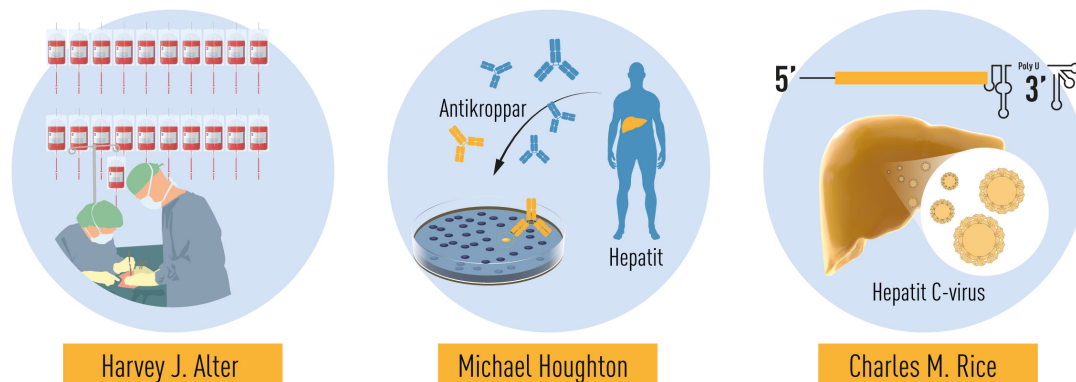
Nyckeln till en framgångsrik kamp mot en smittsam sjukdom är att identifiera smittämnet. Under 1960-talet identifierade Baruch Blumberg hepatit B-virus som en orsak till kronisk hepatit. Upptäckten medförde att tester för att påvisa smitta och ett vaccin kunde tas fram. För upptäckten belönades Blumberg med 1976-års Nobelpris i fysiologi eller medicin.

Harvey J. Alter var vid denna tid verksam vid National Institutes of Health, där han studerade hepatit hos patienter som fått blodtransfusion. Genom testning kunde blodgivare med hepatit B uteslutas vilket minskade antalet fall, men Alter och flera andra forskare fann att oroväckande många patienter fortfarande drabbades av kronisk hepatit. Då tester för hepatit A-virus också blev tillgängliga, framkom att inte heller detta virus kunde förklara de mystiska

sjukdomsfallen. Resultaten var tydliga: en skrämmande hög andel av dem som behandlats med blodtransfusion fick hepatit till följd av en okänd smitta. Alter och hans medarbetare visade att blod från sjuka individer kunde överföra smittan till schimpanser, det enda mottagliga värddjuret förutom människa. Ytterligare studier visade även att smittämnet tycktes ha egenskaper som återfinns hos virus. Alters metodiska studier hade därmed definierat en ny allvarlig variant av kronisk virushepatit. Sjukdomen fick arbetsnamnet "non-A, non-B"-hepatit.

Hepatit C-virus identifieras

Forskarna behövde nu identifiera det okända viruset. Alla traditionella verktyg för virusjakt användes, men smittämnet gäckade forskarna under mer än 10 års tid. Michael Houghton arbetade under denna tid på läkemedelsföretaget Chiron, där han inledde ett mödosamt projekt för att isolera det nya virusets arvsmassa. Houghton och medarbetare framställde en samling DNA-fragment från en hepatitinfekterad schimpans. De flesta av DNA-fragmenten antogs komma från schimpansens egna arvsmassa men de hoppades att viruset också gav upphov till några av fragmenten. För att identifiera DNA-fragment som kodade för det främmande virusets proteiner använde man ett patientserum som förmodades innehålla antikroppar mot viruset. Efter ihärdigt sökande påvisades slutligen ett DNA-fragment som kodade för protein som reagerade med antikropparna från patientens serum. Ytterligare undersökningar visade att ett nytt RNA-virus från *Flavivirus*-familjen hade upptäckts. Förekomst av antikroppar hos kroniskt infekterade patienter var en stark indikation att viruset, som fick namnet hepatit C-virus, orsakade transfusionsöverförd hepatit.



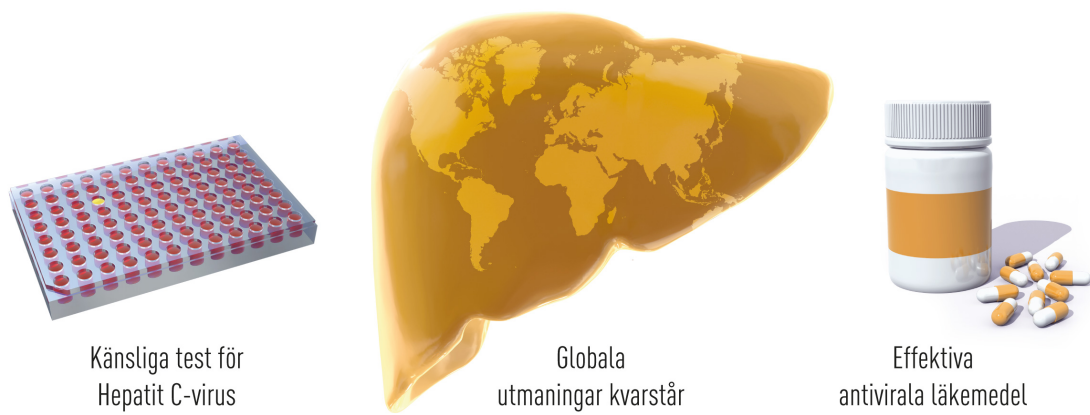
Figur 2 Sammanfattning av Nobelpristagarnas upptäckter. Harvey J. Alter studerade hepatit hos patienter som fått blodtransfusioner. Hans metodiska studier ledde till bevis för att ett okänt virus orsakar ett stort antal fall av kronisk hepatit. Michael Houghton använde en oprövad strategi för att klonera det nya virusets arvsmassa. Försöket lyckades och viruset kunde identifieras. Det fick namnet hepatit C-virus. Charles M. Rice bevisade slutligen att hepatit C-virus ensamt kan orsaka hepatit.

Upptäckten av hepatit C-virus var ett avgörande genombrott, men en viktig pusselbit saknades: Kunde viruset ensamt orsaka hepatit? För att besvara denna fråga behövde forskarna undersöka det klonade virusets förmåga att framkalla sjukdom. Charles M. Rice vid Washington University, St Louis och andra forskargrupper som studerade olika typer av RNA virus, undersökte virusets arvsmassa och noterade att en viktig region i virusets RNA-sträng hade undgått upptäckt. Rice tog även fasta på att enskilda virusisolat innehöll genetiska förändringar som sannolikt förhindrade deras förmåga att framkalla en infektion. Med genetisk ingenjörskonst framställdes RNA som innehöll den nyidentifierade regionen och som saknade de inaktiverande förändringarna. Då det injicerades i levern hos schimpanser påvisades virus i blodet och patologiska förändringar uppstod som liknade de hos patienter med hepatit.

Resultatet visade slutgiltigt att hepatit C-virus uppfyllde kriterierna för att vara det smittämne som orsakade de oförklarade fallen av leversjukdom efter blodtransfusion.

Betydelse av Nobelpristagarnas upptäckt

Nobelpristagarnas upptäckt av hepatit C-virus är en milstolpe i det pågående arbetet att bekämpa virussjukdomar (**Figure 2**). Effektiva blodtester har i stort sett helt eliminerat risken för hepatit C virus-infektion genom blodtransfusion i stora delar av världen. Upptäckten var också startskottet på en snabb utveckling av effektiva läkemedel mot hepatit C-virus. För första gången i historien kan nu patienter med en kronisk virushepatit botas, vilket innebär en realistisk möjlighet att i framtiden helt utplåna hepatit C-virus globalt. För att nå detta viktiga mål krävs breda internationella satsningar för att identifiera virusbärare, samt åtgärder som möjliggör att läkemedel når ut till behövande patienter i alla delar av världen (**Figur 3**).



Figur 3 De tre Nobelpristagarnas upptäckter ledde till utveckling av känsliga blodtester som har eliminerat risken att smittas av blodtransfusioner i stora delar av världen. Genombrottet blev också startskottet för utveckling av effektiva läkemedel som kan bota kronisk hepatit C-virusinfektion. Hepatit C är fortfarande ett stort globalt hälsoproblem men möjligheten finns nu att helt eliminera sjukdomen.

Nyckelpublikationer:

Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, Lander JJ, Feinstone SM, Morrow AG, Schmidt PJ. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Ann Intern Med*. 1972; 77:691-699.

Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, **Alter HJ**, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med*. 1975; 292:767-770.

Alter HJ, Holland PV, Morrow AG, Purcell RH, Feinstone SM, Moritsugu Y. Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *Lancet*. 1975; 2:838-841.

Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1978; 1:459-463.

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, **Houghton M**. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; 244:359-362.

Kuo G., Choo QL, **Alter HJ**, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter CE, Stevens CE, Tegtmeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C., Berger K, Shuster JR, Overby LR, Bradley DW, **Houghton M**. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*. 1989; 244:362-364.

Kolykhalov AA, Agapov EV, Blight KJ, Mihalik K, Feinstone SM, **Rice CM**. Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA. *Science*. 1997; 277:570-574.



Harvey J. Alter föddes 1935 i New York, USA. Han studerade medicin vid Rochester Medical School, New York och genomgick klinisk specialistutbildning inom internmedicin vid Strong Memorial Hospital, New York och vid University Hospitals, Seattle. Han anställdes som Clinical Associate vid National Institutes of Health (NIH), Bethesda 1961 och tillbringade därefter flera år som klinisk forskare vid Georgetown University. 1969 återvände han till NIH och etablerade en forskargrupp vid NIH Clinical Center's Department of Transfusion Medicine.



Michael Houghton föddes i England. Han disputerade 1977 vid King's College, London. Därefter arbetade han vid G. D. Searle & Company innan han 1982 anställdes som forskare vid Chiron Corporation, Emeryville i Kalifornien. Han tillträdde en tjänst som Canada Excellence Research Chair in Virology och Li Ka Shing Professor of Virology vid University of Alberta, Kanada, där han även är chef för Li Ka Shing Applied Virology Institute.



Charles M. Rice föddes 1952 i Sacramento, USA. 1981 doktorerade han vid California Institute of Technology där han också genomförde postdoktoral utbildning 1981-1985. Han etablerade en forskargrupp vid Washington University School of Medicine, St Louis 1986 och blev professor 1995. Från 2001 har han varit professor vid Rockefeller University, New York. Mellan 2001-2008 var han Executive Director vid Center for Study of Hepatitis C vid Rockefeller University där han är fortsatt verksam.

Nobelförsamlingen, som består av 50 professorer vid Karolinska Institutet, utser Nobelpristagare i fysiologi eller medicin. Utredningsarbetet genomförs av dess Nobelkommitté. Nobelpriset har sedan 1901 belönat de forskare som gjort de viktigaste upptäckterna till mänsklighetens nytta. Nobelpriset® är Nobelstiftelsens registrerade varumärke