

# Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü 2020



## Hepatit C Virüsünün Keşfi

Çeviri ve Uyarlama: İlay Çelik Sezer [ TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

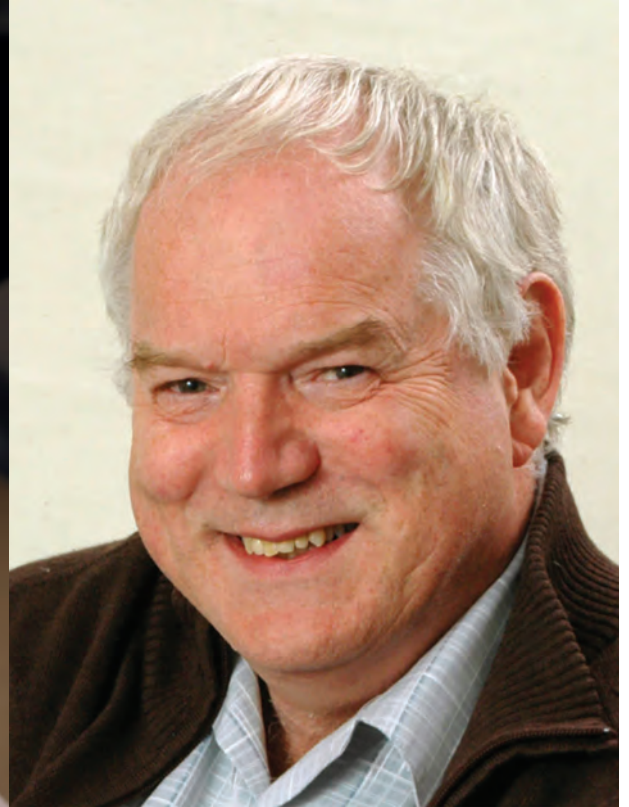
2020 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü, tüm dünyada insanlarda siroza ve karaciğer kanserine yol açan önemli bir küresel sağlık sorunu olan ve kan yoluyla bulaşan hepatit hastalığıyla mücadele konusunda sonuca götüren önemli katkıları nedeniyle üç bilim insanına verildi. Harvey J. Alter, Michael Houghton ve Charles M. Rice, Hepatit C adlı yeni bir virüsün belirlenmesini sağlayan çığır açıcı keşifler yaptılar.

Onların çalışmalarından önce Hepatit A ve B virüslerinin keşfi hepatit hastalığıyla mücadele konusunda önemli basamaklar olmuştu ancak kan yoluyla bulaşan hepatit vakalarının çoğu açıklanamıyordu. Hepatit C virüsünün keşfi açıklanamayan kronik hepatit vakalarının sebebini ortaya çıkardı ve milyonlarca insanın hayatını kurtaran kan testleri ve yeni ilaçlar geliştirilmesinin yolunu açtı.



### Harvey J. Alter

1935'te New York'ta (ABD) doğdu. Rochester Üniversitesinde (ABD) tıp okudu. Strong Memorial Hastanesi ile Seattle Üniversite Hastanelerinde dâhiliye ihtisası yaptı. Ulusal Sağlık Enstitüsünde (NIH) 1961'de başlayan görevinin ardından birkaç yıl Georgetown Üniversitesinde görev yaptıktan sonra 1969'da NIH'ye dönerek Clinical Center bünyesindeki Department of Transfusion Medicine'da baş araştırmacı olarak göreve başladı.



### Michael Houghton

1949'da Birleşik Krallık'ta doğdu. Biyolojik bilimler alanındaki lisans derecesini 1972'de University of East Anglia'dan, biyokimya alanındaki doktorasını 1977'de King's College London'dan aldı. 1982'de California, Emeryville'deki (ABD) Chiron Corporation'a geçmeden önce G. D. Searle & Company'de görev yaptı. Hâlen 2010'da bünyesine katıldığı University of Alberta'da, Canada Excellence Research Chair in Virology ve the Li Ka Shing Professor of Virology kürsüleri sahibi ve Uygulamalı Viroloji Enstitüsünün yöneticisi olarak görev yapıyor.

### Charles M. Rice

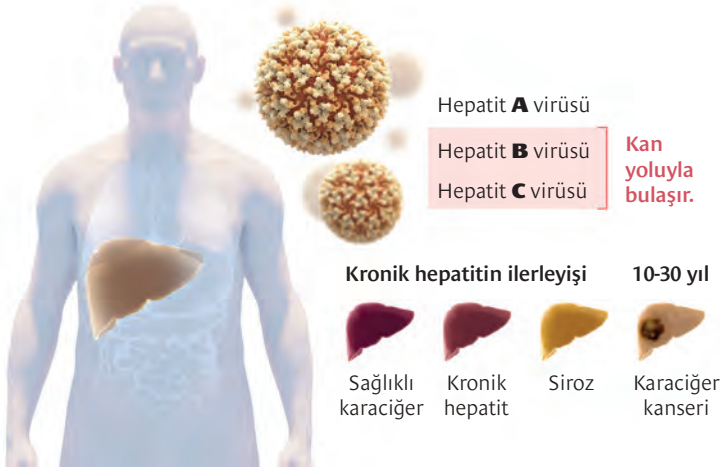
1952'de Sacramento'da (California, ABD) doğdu. Zooloji alanındaki lisans derecesini University of California, Davis'ten 1974'te aldı. 1981'de doktorasını tamamladığı California Teknoloji Enstitüsünde 1981-1985 arasında da doktora sonrası araştırmacı olarak bulundu. 1986'da Washington University School of Medicine, St Louis'de kendi araştırma grubunu kurdu ve 1995'te profesör oldu. 2001'den bu yana New York'taki (ABD) Rockefeller Üniversitesinde profesör olarak görev yapıyor. 2001-2018 arasında Rockefeller Üniversitesindeki Hepatit C Çalışmaları Merkezinin sorumlu yöneticiliğini yaptı ve hâlen bu merkezde aktif olarak çalışmalarda bulunuyor.



## Hepatit: İnsan Sağlığına Yönelik Küresel Bir Tehdit

Karaciğer yangısı olarak da bilinen, Yunanca karaciğer ve yangı karşılığı kelimelerin (“hepar” ve “itis”) birleşiminden oluşan hepatitin önemli nedenleri arasında alkol bağımlılığı, çevresel toksinler ve otoimmün hastalıklar gibi etmenler bulunsa da temelde viral enfeksiyonlar sonucunda oluşur. 1940’larda hepatitin hastalık yapan iki ana tipi olduğu açıklık kazandı. Hepatit A adı verilen ilki, kirli sulardan ya da yiyeceklerden bulaşır ve genellikle hastalar üzerinde pek fazla uzun vadeli etki oluşturmaz. İkinci tip ise kan ve vücut sıvılarıyla bulaşır ve siroz ile karaciğer kanserine neden olarak kronik sağlık sorunları oluşturabilir (Şekil 1). Hepatitin bu türü sinsidir zira sağlıklı görünen bireylerde ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmadan önce enfeksiyon yıllarca sessiz hâlde kalabilir. Kan yoluyla bulaşan hepatit ciddi oranda hastalık ve ölümlerle ilişkilendirilmiştir; dünya çapında her yıl bir milyondan fazla ölüme neden olur. Bu da hepatitin HIV enfeksiyonu ve tüberkülozla karşılaştırılabilecek ölçekte büyük bir küresel sağlık sorunu olduğu anlamına geliyor.

### Viral hepatit



Şekil 1. Hepatitin iki ana tipi vardır. Biri kirli su ve gıdalardan bulaşan Hepatit A virüsünün neden olduğu akut bir hastalıktır. Diğerine ise Hepatit B ya da Hepatit C virüsü (bu yılın Nobel Ödülü konusu) neden olur. Kan yoluyla bulaşan bu hepatit tipi siroza ve karaciğer kanserine dönüşebilen kronik bir hastalıktır.

## Bilinmeyen Bir Enfeksiyon Etmeni

Bulaşıcı hastalıklara başarılı şekilde müdahale edilebilmesinin anahtarı hastalığa neden olan etmenin belirlenmesidir. 1960’larda Baruch Blumberg kanla bulaşan bir hepatit formuna sonradan Hepatit B olarak adlandırılan bir virüsün neden olduğunu belirledi, bu keşif tanı testlerinin ve etkin bir aşının geliştirilmesine olanak tanıdı. Blumberg bu keşfinden ötürü 1976 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü’ne layık görüldü.

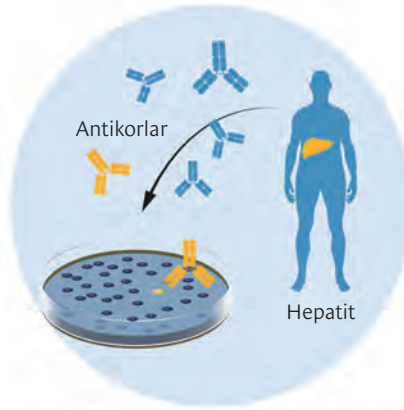
O dönemde ABD Ulusal Sağlık Enstitüsünde çalışan Harvey J. Alter kendisine kan nakli yapılan hastalardaki hepatit vakaları üzerinde çalışıyordu. Yeni keşfedilen Hepatit B virüsüne yönelik kan testleri kan nakline bağlı hepatit vakalarını azaltmışsa da Alter ve arkadaşları yine de çok sayıda vaka olduğu yönünde kaygı verici bulgular elde etti. O sıralar Hepatit A enfeksiyonu için de testler geliştirilmişti ve açıklanamayan vakaların nedeninin Hepatit A olmadığı açıklık kazandı.

Kan nakli alan hastaların önemli bir kısmının bilinmeyen bir etmene bağlı olarak hepatite yakalanması büyük bir endişe kaynağıydı. Alter ve ekibi bu hepatit hastalarından alınan kanın, hastalığı insan dışında bu hastalığa yakalanabilen tek tür olan şempanzelere de bulaştırabildiğini gösterdi. Takip eden araştırmalarda bilinmeyen bu enfeksiyon etmeninin bir virüsün niteliklerini taşıdığı anlaşıldı. Böylece Alter’in sistemli incelemeleriyle yeni ve farklı bir kronik viral hepatit tanımlandı. Bu gizemli hastalık “A-olmayan, B-olmayan” şeklinde bilinir hâle geldi.

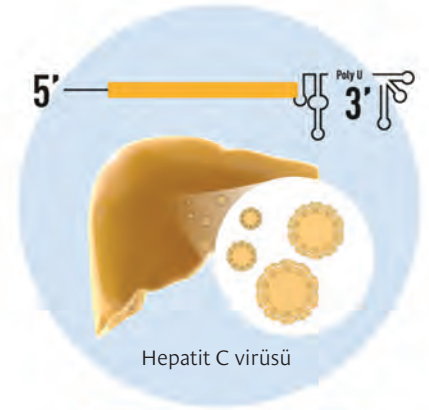




Harvey J. Alter



Michael Houghton



Charles M. Rice

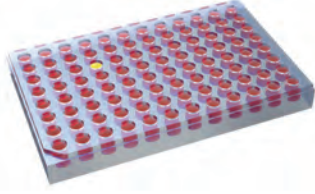
Şekil 2. Bu yılın Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'ne konu olan keşiflerin özeti. Harvey J. Alter'in kan nakliyle ilintili hepatit konusundaki sistemli çalışmaları bilinmeyen bir virüsün kronik hepatitin yaygın nedeni olduğunu gösterdi. Michael Houghton daha önce denenmemiş bir strateji uygulayarak Hepatit C olarak adlandırılan virüsün genomunu izole etti. Charles M. Rice da Hepatit C'nin tek başına hepatite neden olabildiğini gösteren nihai kanıtı ortaya koydu.

## Hepatit C Virüsünün Tanımlanması

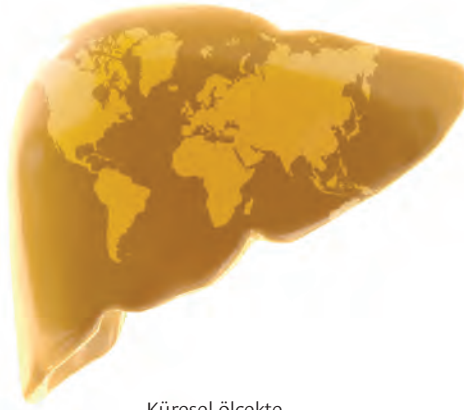
Artık yeni virüsün tanımlanması yüksek önceliğe sahip bir gerekliliktir. Virüs "avlamaya" yönelik bütün geleneksel yöntemler uygulanmıştı ancak buna rağmen virüs on yıldan uzun bir süre boyunca izole edilemedi. Chiron adlı ilaç firmasında çalışan Michael Houghton virüsün genetik materyalini izole etmek gibi zor bir görev üstlendi. Houghton ve ekibi enfeksiyonun bulaşmış olduğu bir şempanzenin kanında buldukları nükleik asitlerden bir DNA parçasını koleksiyonu oluşturdu. Bu parçaların çoğunluğu şempanzenin kendi genomundan geliyordu ancak araştırmacılar bir kısmının bilinmeyen virüse ait olması gerektiğini tahmin etti. Araştırmacılar, hepatit hastalarından alınan kanda virüse yönelik antikorlar bulunacağı varsayımından hareketle hastalardan alınan serumları, klonlanmış (kopyalanarak çoğaltılmış) DNA parçaları arasından viral proteinleri kodlayan viral DNA parçalarını belirlemek amacıyla kullandılar. Kapsamlı araştırmalar

sonucunda pozitif bir DNA klonu (kopyası) bulundu. Sonraki araştırmalarda bu klonun Flavivirus ailesine mensup yeni bir RNA virüsünden elde edildiği gösterildi ve bu virüse Hepatit C virüsü adı verildi. Kronik hepatit hastalarında bu virüse karşı üretilen antikorun bulunması, bu virüsün aranan hastalık unsuru olduğunu güçlü bir şekilde destekledi.

Hepatit C virüsünün keşfi belirleyici bir gelişmeydi ancak bulmacanın önemli bir parçası eksikti: Acaba bu virüs hepatite tek başına mı neden oluyordu? Bu sorunun yanıtını bulabilmek için araştırmacıların klonlanan virüsün çoğalıp çoğalamadığını ve hastalığa neden olup olmadığını araştırmaları gerekiyordu. ABD'nin St. Louis kentindeki Washington Üniversitesinde araştırmacı olan Charles M. Rice, RNA virüsleriyle çalışan başka araştırma gruplarıyla birlikte Hepatit C virüsünün genomunun uç kısmında virüsün çoğalması için önem taşıyabileceğinden şüphe ettikleri daha önce karakterize edilmemiş bir bölge fark etti. Rice ayrıca izole edilen virüs örneklerinde genetik çeşitlilikler gözlemledi ve bunlardan bazılarının virüsün çoğalmasına engel olabileceği varsayımında bulundu. Rice genetik



Hassas Hepatit C virüs testleri



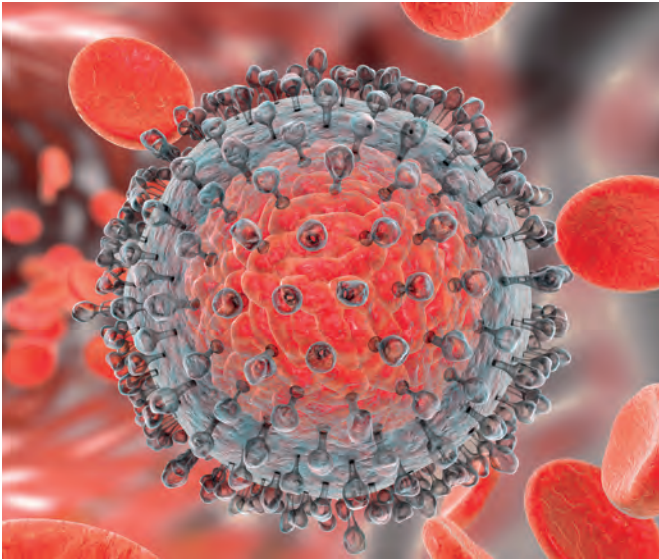
Küresel ölçekte eşitsizlik sürüyor.



Etkin antiviral ilaçlar

Şekil 3. Nobel alan üç bilim insanının keşifleri hassas kan testleri geliştirilmesine olanak tanıdı ve dünyanın büyük bir kısmında kan nakliyle ilintili hepatit hastalığı riskini ortadan kaldırdı. Bu çığır açıcı keşifler aynı zamanda hastalığı tedavi edebilen antiviral ilaçlar geliştirilmesini de sağladı. Hepatit C küresel bir sağlık sorunu olmaya devam ediyor ancak artık hastalığın ortadan kaldırılabilmesi de mümkün görünüyor.

mühendislik yöntemlerinden yararlanarak Hepatit C virüsünün yeni tanımlanan genom bölgesini taşıyan ve engelleyici mutasyonlardan yoksun bir RNA versiyonunu oluşturdu. Bu RNA şempanzelerin karaciğerlerine enjekte edildiğinde kanlarında virüs tespit edildi ve kronik hepatit hastalığına yakalanan insanlardakine benzer patolojik değişimler gözlemlendi. Bu da Hepatit C'nin kan nakli ile ilintili açıklanamayan hepatit vakalarının tek başına nedeni olabileceğinin nihai kanıtı oldu.



Hepatit C virüsünün bilgisayar ortamında oluşturulmuş bir çizimi. Hepatit C, Flaviviridae ailesinden bir RNA virüsüdür. Kan ve vücut sıvıları yoluyla bulaşır ve plasentadan geçebilir. Karaciğer hücrelerini enfekte ederek uzun vadede siroza ve karaciğer kanserine neden olabilen yangılı bir hastalığa yol açar.

## Nobel Ödülü Kazandıran Bu Keşfin Önemi

Hepatit C virüsünün Nobel kazandıran keşfi viral hastalıklarla süregelen savaşımız için çığır açan bir başarı oldu (Şekil 2). Bu keşif sayesinde artık hepatit C virüsüne yönelik çok hassas testler var ve bu testler dünyanın birçok bölgesinde kan nakliyle ilintili hepatiti büyük ölçüde ortadan kaldırdı. Bu da küresel sağlık açısından büyük bir gelişmeydi.

Keşif ayrıca Hepatit C'ye yönelik antiviral ilaçların hızla geliştirilmesine de olanak tanıdı. Artık bu hastalığın tedavi edilebiliyor olması Hepatit C virüsünün tüm dünyada kökünün kazanmasına yönelik ümitleri güçlendirdi. Bu amaca ulaşılabilmesi için uluslararası çabalarla tüm dünyada kan testlerine ve antiviral ilaçlara erişimin kolaylaştırılması gerekiyor (Şekil 3).

### Kaynak

Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2020. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. Fri. 13 Nov 2020. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2020/press-release/>