

# PREMIO NOBEL DE MEDICINA Y FISIOLÓGIA 2020: DESCUBRIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C



*Nobel Prize in Medicine and Physiology 2020: Discoverers  
of the Hepatitis C Virus*

**Martín Tagle<sup>1</sup>**

## RESUMEN

Después del descubrimiento del virus de la hepatitis B, que ameritó la entrega del Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1976, permaneció por casi dos décadas la incógnita de por qué un tercio de los pacientes que recibían transfusiones de productos sanguíneos padecían de un cuadro de hepatitis que en muchos casos llevaba a la cirrosis y al cáncer hepático. La entonces misteriosa llamada "hepatitis no-A, no-B" era responsable de más del 80% de las hepatitis relacionadas a transfusiones y uso de drogas endovenosas. En este año 2020, y en medio de la pandemia de la COVID-19, los investigadores Harvey Alter, Michael Houghton y Charles Rice recibieron merecidamente el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por haber aislado y caracterizado al virus ARN responsable de esta enfermedad, hoy conocido como el virus de la hepatitis C.

Palabras claves: Premio Nobel, hepatitis C, virus, cirrosis, hepatocarcinoma.

## ABSTRACT

After the discovery of hepatitis B virus, which granted the Nobel Prize in Medicine or Physiology in 1976, it remained unknown for nearly two decades the reason why one third of patients receiving transfusions of blood products suffered a chronic hepatitis picture, leading to cirrhosis and liver cancer in many cases. The then



De izq. a der., Harvey J Alter, Michael Houghton y Charles M Rice. Tomado de Duna 89,7.

mysterious called "non-A, non-B" hepatitis was responsible for over 80% of hepatitis related to transfusions and intravenous drug use. This year 2020 and in the midst of the COVID-19 pandemic, the investigators Harvey Alter, Michael Houghton and Charles Rice deservedly received the Nobel Prize in Medicine and Physiology for having isolated and characterized the RNA virus responsible for this disease, now known as the hepatitis C virus.

Keywords: Nobel Prize, hepatitis C, virus, cirrhosis, hepatocarcinoma.

<sup>1</sup> Médico gastroenterólogo. Clínica Anglo americana, Lima. Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

A mediados de la década de 1940, durante la Segunda Guerra Mundial, se observó que había dos tipos de hepatitis infecciosa que afectaban a los

soldados. Uno de ellos, asociado al consumo de agua o alimentos contaminados se denominó “hepatitis tipo A” y el otro fue llamado entonces “hepatitis tipo B”, transmitido por productos sanguíneos contaminados.<sup>1</sup>

Veinte años más tarde, el agente causal de una importante proporción de pacientes que adquirirían la hasta entonces llamada “hepatitis tipo B” fue descubierto por Baruch Blumberg, quien encontró un antígeno inusual en el suero de un aborigen australiano al reaccionar con anticuerpos del suero de un paciente hemofílico de Nueva York, hallazgo que dio lugar al descubrimiento del virus de la hepatitis B. En 1976, el Dr. Blumberg recibió el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por este importante descubrimiento.<sup>2</sup> En aquella época, una persona tenía una probabilidad de 33% de adquirir una hepatitis asociada a transfusiones sanguíneas, y la investigación de este importante problema era muy activa.<sup>3</sup>

A mediados de los años 1970s, el Dr. Harvey Alter, a la sazón codescubridor con el Dr. Blumberg del entonces llamado “Antígeno Australiano”, trabajando en el Instituto Nacional de Salud (NIH, Bethesda, EE.UU.) descubrió que un 80% de las hepatitis asociadas a transfusiones sanguíneas no eran causadas por el virus de la hepatitis B. La entonces llamada “hepatitis no A - no B” ocurría cuando se inoculaba sangre de pacientes afectados por esta misteriosa enfermedad a chimpancés, la única especie susceptible aparte de la humana.<sup>4</sup> Durante los siguientes diez años, todos los intentos de identificar al virus mediante el método tradicional de visualización directa del virus por el microscopio electrónico fueron infructuosos. Michael Houghton, un biólogo molecular que trabajaba en la corporación farmacéutica Chiron (California, EE.UU.), junto con sus colegas Qui-Lim Choo y George Kuo aislaron de los chimpancés infectados

una gran cantidad de ADN complementario (cDNA), que es un ADN producido a partir de un ARN de cadena simple. Luego de transferir este material a una bacteria, lograron identificar un clon positivo llamado 5-1-1 que llevó a la identificación del virus ARN que luego llamaron virus de la hepatitis C (VHC).<sup>5</sup> Estos investigadores lograron posteriormente traducir proteínas a partir de este ARN, determinando que pertenecía a la familia de los *Flavivirus*.

Pero faltaba solo responder a una pregunta: ¿Puede este virus por si solo causar enfermedad hepática? Charles Rice, un virólogo de la Universidad de Washington (Saint Louis, EE.UU.) descubrió una importante región en el genoma ARN del VHC, de la cual sospechaba que tenía directa relación con la replicación del virus. A través de sofisticadas técnicas de ingeniería genética y luego de varios intentos frustrados de replicar el VHC en el hígado de los chimpancés infectados, lograron identificar un clon molecular que se reprodujo. Esto fue replicado posteriormente en el NIH, quedando demostrado así que el VHC es transmisible y reproducible.<sup>6</sup>

Estos fascinantes descubrimientos sucesivos reflejan un ejemplo de la combinación del talento y persistencia de investigadores provenientes de distintas disciplinas: un médico investigador, un biólogo molecular y un virólogo. Alter, Houghton y Rice, en espacios y tiempos distintos lograron en forma complementaria identificar al virus causante de la gran mayoría de las hepatitis post transfusionales que potencialmente llevan a la cirrosis y al carcinoma hepatocelular.

Este Premio Nobel es un reconocimiento a un hallazgo que cambió la forma de entender la virología, la inmunología y el desarrollo de las enfermedades hepáticas. A raíz del

descubrimiento e identificación del VHC, fue posteriormente posible implementar pruebas sensibles que permiten hacer un tamizaje adecuado de la sangre de donantes, evitando así la transmisión del virus. Asimismo, el conocimiento cabal del genoma del VHC ha permitido desarrollar moléculas que inhiben la replicación del mismo, que son los llamados antivirales de acción directa, hoy ampliamente utilizados en el tratamiento exitoso de estos pacientes, logrando tasas de curación en muchos casos cercanas al 100%.<sup>7</sup>

Sin embargo, la OMS estima que hay en el mundo unos 70 millones de personas infectadas con el VHC, la mayoría asintomáticas. La hepatitis C sigue siendo una causa importante de cirrosis y carcinoma hepatocelular y muchos pacientes son diagnosticados en etapas tardías de la enfermedad o, peor aún, nunca son diagnosticados. No existe un programa global de tamizaje eficaz, salvo excepción, y los antivirales de acción directa son accesibles solo a una pequeña minoría debido a problemas de costo o logísticos. En el paciente individual, es decir en aquellos con suerte de ser diagnosticados y tener acceso a un tratamiento antiviral, las probabilidades de erradicación del virus son cercanas al 100% pero a nivel poblacional se ha avanzado muy poco.<sup>8</sup> Para lograr erradicar al VHC de la faz de la tierra o al menos disminuir en forma importante su propagación se necesita establecer programas de tamizaje eficientes a escala global, hacer más accesible el tratamiento antiviral e idealmente

desarrollar una vacuna. Mientras tanto, nos encontramos aún bastante lejos de cumplir con la meta de la OMS de disminuir la incidencia las hepatitis virales B y C en 90% para el año 2030 y reducir la mortalidad por las mismas en un 65%.<sup>9</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feinstone SM. History of the discovery of hepatitis A virus. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019; 9(5):e031740
2. Block TM, Alter HJ, London WT, Bray M. A historical perspective on the discovery and elucidation of the hepatitis B virus. *Antiviral Res.* 2016; 131:109-23.
3. Ledford H. The unsung heroes of Nobel-winning Hepatitis C discovery. *Nature.* 2020; 586:485.
4. Alter HJ, Purcell RH, Lander JJ y col. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet.* 1978; 1:459-463.
5. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ y col; Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989; 244:359-362.
6. Kolykhalov AA, Agapov EV, Blight KJ y col. Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA. *Science.* 1997; 277:570-574.
7. Baumert TF, Berg T, Lim JK y col. Status of direct-antiviral therapy for hepatitis C virus infection and remaining challenges. *Gastroenterology.* 2019; 156:431-445.
8. Thomas DL. Highly active anti-Hepatitis C therapy: seven lessons from HIV. *Antivir Ther.* 2012;17:1183-8.
9. Cox AL, El-Sayed MH, Kao JH y col. Progress towards elimination goals for viral hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17:533-542.

## CORRESPONDENCIA

Martin Tagle  
martintagle@gmail.com

Fecha de recepción: 01-01-2021.  
Fecha de aceptación: 11-02-2021.

Conflicto de interés: ninguno, según el autor.  
Financiamiento: por el autor.