

YOU ARE AT: [Home](#) » [Cover - Ultimul numar](#) » [Prof. Anca Trifan, Institutul de gastroenterologie și hepatologie, Iași: Povestea virusului hepatitic C](#)

Prof. Anca Trifan, Institutul de gastroenterologie și hepatologie, Iași: Povestea virusului hepatitic C

0

BY PROF IRINEL POPESCU ON APRIL 11, 2023

COVER - ULTIMUL NUMAR, LEADERSHIP



În 2020, trei savanți împărțeau Premiul Nobel pentru medicină și fiziologie: Harvey Alter (SUA), Michael Houghton (Marea Britanie) și Charles Rice (SUA), pentru descoperirea virusului hepatitic C. Istoria virusului începe din transfuziologie, cu faptul că la centrele de transfuzie s-a văzut că deși la vremea respectivă se cunoșteau virusurile B și A și pacienții erau testați pentru virusul B, totuși mulți dintre ei făceau o infecție

cu tropism hepatic. Într-o primă fază a fost denumit non-A non-B, după care, în 1989, a fost descoperit un nou virus, care a fost denumit virusul hepatitic C. De-aici începe o istorie legată în primul rând de hepatologie, dar și de vaccinologie, pentru că singurul lucru care lipsește în cazul virusului C este existența unui vaccin.

Ce ne puteți spune despre contextul în care a apărut virusul hepatitic C și despre importanța acestei descoperiri?

Aș spune că acest context ar putea fi reprezentat de tot secolul al XX-lea. Pentru că nu ar fi fost posibil să se gândească nimeni la la virușii care pot produce hepatite, dacă n-ar fi fost primul și al doilea război mondial și războiul civil din Spania. Dacă n-ar fi fost nevoie de transfuzii de sânge, realizate spre sfârșitul celui de-al doilea război mondial chiar aproape corect. Între cele două războaie s-a luat un alt Nobel, pentru descoperirea grupelor sanguine. S-au făcut foarte multe transfuzii și s-a observat că foarte mulți după transfuzie făceau icter și o boală hepatică inflamatorie cronică, care ducea la ciroză, iar pentru cei mai puțin norocoși chiar spre cancer hepatocelular. A apărut Baruch Blumberg, care a descoperit antigenul HBS și a participat la descoperirea vaccinului contra hepatitei B. El a crezut că a rezolvat problema hepatitei cronice post-transfuzionale. A observat însă că numai aproximativ 20% dintre cazuri dispăruseră, 80% rămâneau.

Aș vrea să menționez că dacă o descoperire clinică nu are impact în practica de zi cu zi, arareori e recompensată cu Premiul Nobel. Blumberg a descoperit antigenul HBS, testele de diagnostic ale hepatitei B, dar a contribuit și la vaccin. E adevărat, a împărțit Nobelul cu descoperitorul vaccinului.

Harvey Alter, un cercetător tânăr care lucra cu Blumberg, începe să se preocupe de cele 80% dintre cazuri care făceau în continuare icter, hepatită, ciroză și chiar cancer hepatocelular. Face diverse experimente, ia ser de la bolnavii care făceau icter, îl injectează la cimpanzei, aceștia dezvoltă hepatite etc. Reușește să identifice pe baze clinice și epidemiologice că un alt virus, nici virus A, nici virus B, poate produce hepatită post-transfuzională. Când am fost eu studentă, nu era vorba decât de hepatită non-A, non-B.

Alter, prin anii '70-80, începe lupta pentru descoperirea virusului hepatitei C. Nu prea îi reușește, a avut nevoie de ajutor, și ajutorul a fost dat de Michael Houghton, care lucra atunci la o companie privată, Chiron, și care a abordat problema altfel. Trebuia o altfel de minte! Probabil că puțini erau pregătiți în anii '80 în proteomică, genomică, computere. El a abordat problema încercând să găsească secvențe de ADN care nu aparțineau cimpanzeilor infectați cu serul bolnavilor, și să cloneze ceea ce ar produce boala. A făcut o clonă, de fapt, pentru virusul C, pe care în 1989 a reușit să o descrie. El a considerat că

Conferința Națională Alzheimer 2024

cu participare internațională

Ediția a 14-a,
Cu tema:
Prevenție, diagnostic în stadiul
preclinic și tratamente actuale

21 - 24 februarie

World Trade Center, București, România
& Platforma v-CNAIz 2024

CONFERINȚA NAȚIONALĂ
de **PEDIATRIE**
2024

3-6
aprilie
București

**GHIDURI ȘI PROTOCOALE
ÎN PEDIATRIE**

www.cnped.ro

SRATI 2024

15-19 MAI

Centrul Internațional de Conferințe
& Hotel Palace, Sinaia, România

50 ANI

CONGRES SRATI
1974 - 2024

Al 50-lea Congres al Societății Române
de Anestezie - Terapie Intensivă

www.anestezie.ro
www.facebook.com/people/SRATI/61203202044453/
www.instagram.com/srati1974

A fost nevoie de încă o minte strălucită, Charles Rice, care completează clona realizată de Houghton cu încă o secvență, care îi dădea viață virusului. În momentul în care a adăugat secvența respectivă, clona injectată la cimpanzei reproducea boala.

Aceasta e povestea descoperirii virusului C! O descoperire care a schimbat medicina, a schimbat modul de gândire în medicină și cercetare, a ajutat la descoperirea testelor pentru a face transfuziile sigure și a ajutat la descoperirea tratamentelor pentru hepatita cronică virală C. Care au schimbat totul: pentru că în loc de ameliorare, de un răspuns virusologic susținut în 40-50% din cazuri, mai puțin de jumătate, a vindeca în proporție de peste 99%, a eradica infecția virală C, înseamnă o schimbare la față a medicinei!

Am uitat poate ceva: medicul! Pentru gastroenterolog, pentru hepatolog a însemnat o bucurie imensă, pentru că ne-a permis să ne exersăm profesia la nivel plenar: îi putem spune unui pacient că i-am vindecat infecția virală. Este un lucru rar în medicină, să poți spune că ai vindecat ceva. De cele mai multe ori ameliorăm, alinăm, dar chiar să vindecăm, în hepatologie, în medicină internă, e un lucru oricum mai rar decât în chirurgie.

Ați menționat că odată cu descoperirea virusului au fost descoperite și testele pentru identificarea sa. Oricât ar părea de greu de crezut, rata de infecții post-transfuzionale, după utilizarea testelor, a ajuns de la 1:3 la 1:2.000.000! Este unul dintre cele mai extraordinare rezultate obținute vreodată, protejând în acest fel și donatorii de sânge, și primitorii. Se apreciază că numai în Statele Unite au fost prevenite aprox. 40.000 de infecții noi/ pe an.

Foarte multă lume consideră că atribuirea, în 2020, a premiului Nobel celor trei savanți are mare legătură cu faptul că între timp s-au descoperit și tratamentele care vindecă hepatita C. Poate fără acestea n-ar fi luat premiul Nobel. Spuneți că se atribuie premiul Nobel pentru descoperiri care își arată utilitatea pentru omenire. Premiul pentru chimie a fost deja acordat, tot în 2020, pentru editarea genică, pentru tehnica CRISPR/Cas9, care se anticipează că va avea un astfel de impact.

Cred că pot vorbi încă la prezent, pentru că încă mai vedem ravagiile pe care epidemia de virus C, întâmplată undeva între anii '60 și '90 în România, le-a produs. Avem rata cea mai mare de decese din Uniunea Europeană prin boala hepatică terminală, ciroză și cancer hepatocelular, și o mare proporție sunt din cauza hepatitei C.

La nivelul individului, al medicului hepatolog sau gastroenterolog, în anii '90, când un pacient cu hepatită virală C se prezenta, în primul rând era dificil de diagnosticat. În 1990 testele – anticorpii antiviral C – erau o raritate. Astăzi, orice medic de familie poate recomanda gratuit testarea prin anticorpi antiviral C, este un test banal.

Dacă în cele din urmă era descoperită infecția cu virus C, urma o altă dificultate, demonstrarea că pacientul este viremic, și din nou o piedică, pentru că și PCR-urile – care permit să aflăm dacă virusul este sau nu replicativ – erau rare în România. O a treia dificultate legată de diagnostic, puncția biopsie hepatică, era la momentul acela obligatorie, pentru că nu existau niciun fel de metode non-invazive de evaluare a fibrozei.

La tratament, alte dificultăți. Nu erau tratamente extrem de eficiente, ci erau doar tratamente inovatoare, scumpe, care la început aveau răspuns virusologic susținut – adică reușeau să determine eradicarea virală în proporție de sub 10% – prin interferon simplu. Adăugându-se ribavirină, ceva mai târziu, rata de răspuns a urcat la 30%, iar mai târziu, cu interferonul pegylat plus ribavirină, era în jur de 50%. În România, unde genotipul 1b era la 100% din populație, răspunsul era în jur de 40%.

Mai era un aspect: efectele adverse ale tratamentului antiviral. Nu numai că nu avea un efect extraordinar – deși 40% mi se părea atunci extraordinar – dar avea efecte adverse câteodată foarte greu de suportat de către pacient, cu atât mai greu cu cât avea fibroză avansată.

urma tratamentului cu peg-interferon și ribavirină și toate efectele adverse, de la pancitopenii extrem de severe la depresii cu tentativă de suicid, cu tulburări tiroidiene, cutanate, căderea părului, exacerbarea bolilor autoimune preexistente. Era o panoplie de efecte adverse, de câte ori le explic studenților vreau să uit, era foarte greu pentru pacient, era foarte greu pentru doctor. Tratamentul dura un an, urmărirea încă 6 luni, era din nou evaluată viremia, dacă era nedetectabilă puteam considera că pacientul e vindecat virusologic, dar cu timpul s-a observat că erau niște efecte adverse care nu dispăreau după oprirea tratamentului: fibroza pulmonară, uneori severă, și disfuncția tiroidiană.

Această perioadă a durat mai bine de o decadă în România. Plus că necesita un efort imens și din partea mea. Nici nu vreau să îmi aduc aminte de numeroasele puncții biopsii hepatice și de numeroasele nopți nedormite pe care le-am avut, pentru că puncția biopsie hepatică are efecte adverse extrem de rare, dar de obicei amenințătoare de viață.

Adaug în calitate de chirurg de transplant că bolnavii ajungeau destul de frecvent la stadii terminale ale hepatitei cronice și trebuiau transplantați, după transplant aproape toți se reinfectau. În transplantologie erau cunoscuți sub denumirea anglo-saxonă de liver eaters, "mâncătorii de ficat", pentru că uneori erau transplantați de două, trei sau chiar de patru ori, se citează cazuri. Și ajungem la momentul descoperirii tratamentului modern.

O iau încet, pentru că înainte de tratamentul pe care îl folosim astăzi a fost o scurtă perioadă de tatonare. Au apărut niște antivirale directe care se foloseau împreună cu interferonul, telaprevirul, și acesta avea efecte adverse deosebite, era folosit cu mare precauție la bolnavul cirotic, dar era indicat în primul rând la bolnavul cirotic. A fost o perioadă de un an – doi în care din nou pentru hepatolog era o mare dificultate și responsabilitate să trateze un pacient cu ciroză hepatică virală C. Răspunsul virusologic era bun, aproximativ 75%.

Dar vine revoluția care a schimbat totul: descoperirea sofosvubirului. A revoluționat totul, inclusiv FDA-ul. Este foarte greu ca un medicament, o situație, să revoluționeze organismul de reglementare din Statele Unite – se pun și astăzi diverse presiuni pentru a grăbi un vaccin sau pentru a grăbi anumite medicamente, și răspunsul nu este chiar da. Este o ușă întredeschisă. Dar sofosvubirul a reușit să deschidă complet ușa, pentru că a demonstrat rapid că este vorba de o revoluție. A fost introdus pe piață fără un studiu randomizat dublu orb.

Nu-mi aduc aminte, de când sunt eu doctor, de când există medicină bazată pe dovezi, să se permită intrarea unui medicament doar cu un studiu single arm, care a demonstrat însă un răspuns virusologic excepțional. Au urmat și altele, dar sofosvubirul este momentul de revoluție. Întâi a fost folosit împreună cu interferonul, dar a apărut un alt medicament revoluționar, și de aici nu voi mai pronunța niciun nume, voi vorbi doar generic de antivirale. Dar despre sofosvubir trebuie – a fost momentul-cheie în dezvoltarea antiviralelor directe.

Interferonul era și cu administrare injectabilă, altă neplăcere. De data asta totul era oral, cu răspuns virusologic de 90% în genotipul 1. La început medicamentul era și foarte scump: costa 1000 de dolari pastila.

Ulterior au apărut genericele, în India, în Egipt, și o cursă contra cronometru înspre binele omenirii. M-aș opri puțin la sofosvubir și la ce înseamnă eficacitate medicamentoasă. Atunci când un medicament e cu adevărat eficient se vede imediat. Revenim la rezultatele tratamentului cu interferon free.

De când au apărut antiviralele directe orale, totul se rezumă la o pastilă sau la maxim 4 pastile/zi, timp de 8 sau 12 săptămâni. Arareori e nevoie de 24 de săptămâni. Iar bolnavul și medicul său obțin eradicarea virală în proporție de peste 90%. În studii e în jur de 92-94%, în real life în România în primul an răspunsul virusologic a depășit 95%. În situația în care am tratat în primul an doar pacienții cu ciroză

răspuns care ne-a uluit! Am început sperând, dar parcă ne-crezând că pacienții vor obține un așa rezultat atât de repede, cu efecte adverse minime sau absente.

La acest moment evaluarea răspunsului se face nu la 24 de săptămâni, ci la 12 săptămâni. Când s-a observat că rezultatele sunt așa de impresionante – vorbim tot de sofosvubir – au vrut ca și studiul acela single arm să-l scurteze. N-au făcut rău, concordanța între evaluarea răspunsului la 12 și la 24 de săptămâni este de 99%. Deci e suficient să evaluezi viremic pacientul la 12 săptămâni de la sfârșitul tratamentului. Peste 99% răspund. Pentru cei 1% non-responderi există acum tratamente duc rata de răspuns aproape de 100%.

Iată că descoperirea tratamentelor interferon free a însemnat o a doua revoluție în ceea ce privește virusul C, poate cea decisivă, pentru că deschide calea spre eliminarea și eradicarea virusului.

O primă observație – premiul Nobel a fost luat de cei trei cercetători care au descoperit virusul, în etape. Houghton lucra pentru compania Ceiron, când a făcut descoperirea. Apar în scenă marile companii, marile corporații, pentru că dacă mă gândesc că poate ar fi trebuit să se acorde un premiu și celor care au descoperit tratamentele interferon-free, nu reușim să-i găsim. Găsim doar companiile – găsim Gilead, companiile care dețin patentul, dar nu și pe cercetători. Și asta prefigurează cumva viitorul, de la descoperirea individuală la descoperirea de grup, în cadrul unei companii care deține și patentul. Înseamnă mult pentru omenire, dar se pierde cumva contribuția individuală a unor savanți.

Vreau să completez: molecula nu a descoperit-o compania Gilead. Am fost la un *investigator meeting* în 2013, era o companie Pharmasset, un grup foarte restrâns de investigatori, foarte frumos a fost, mi-aduc aminte și acum, la Paris, au prezentat datele preliminare ale acestei molecule, mai târziu am aflat că a fost vorba de sofosvubir, a fost un entuziasm extraordinar în sală, toți eram pregătiți, erau investigatori din Europa și din Statele Unite. Am ajuns acasă, dornici să începem studiile, însă am primit cu toții o scrisoare într-o săptămână, în care ni s-a spus că au hotărât să facă un studiu mai rapid în Statele Unite, și că vând molecula către o altă companie.

Pentru eliminarea și eradicarea unui virus sunt două căi: vaccin și tratament. Din acest punct de vedere, virusul B, beneficiază de un vaccin. Comparativ cu eficiența tratamentului hepatitei cu virus C, unde suntem în cazul virusului B?

Aș începe cu vaccinarea. Dacă ar fi 100% eficientă, deși este peste 90%, probabil că într-o zi nu vom mai avea hepatită B. Doar că deocamdată avem. Și din cauza inegalităților privind vaccinarea între diferite țări, dar chiar și în România.

Când un hepatolog începe discuția cu un pacient cu virus B, îi spune că probabil are o infecție virală care va sta cu dânsul toată viața. Inclusiv la pacienții cu virus B care au reușit să se vindece, dacă iei o biopsie hepatică și o analizezi probabil că vei reuși să identifici ADN viral în celula hepatică a individului, care a avut hepatită B cu 50 de ani în urmă. Este o diferență radicală între virusurile B și C. Virusul B reușește să intre în nucleul celulei hepatice, să se integreze în nucleu și să rămână acolo pentru decenii, și în condiții de imunitate scăzută, de tratamente care scad imunitatea, să determine un nou *flair* de hepatită B. La actualul nivel al cunoștințelor, opinia generală e că infecția cronică cu virus B nu poate fi eradicată. Dar avem ceva "arme" și putem produce un răspuns virusologic susținut. La un pacient cu infecție virală B replicativă putem obține viremie absentă, pentru perioade îndelungate, cu condiția ca pacientul să ia o pastilă/ zi, un antiviral oral, probabil toată viața.

Spun "probabil" pentru că curente de opinie care spun că tratamentul ar putea fi întrerupt din când în când, mai există unele curente care spun că un *flair* din când în când ar putea elimina virusul B, dar acestea sunt deocamdată teorii.

Pe scurt, hepatita B poate fi prevenită prin vaccinare, nu poate fi eradicată prin tratament antiviral, cel puțin astăzi, dar putem obține un răspuns virusologic susținut cu un tratament îndelungat, care

Rice încearcă din anii '90 să descopere un vaccin împotriva virusului C. Iată că nu s-a reușit, deși între timp s-a descoperit tratamentul. Care este explicația?

Aș avea o explicație, pe care ați menționat-o anterior. Pentru a dezvolta ceva revoluționar acum ai nevoie de foarte mult, de suportul companiilor farmaceutice, pentru că cercetarea în medicină costă enorm. Companiile farmaceutice interesate au investit de foarte multă vreme în tratament, neglijând dezvoltarea vaccinului. La un moment dat au ales că este mai ușor de dezvoltat un tratament antiviral decât un vaccin pentru un virus ARN, și au hotărât în consens că vom aduce fonduri pentru tratament și mai puțin pentru vaccin.

Notă: *interview preluat și adaptat după cel realizat în emisiunea "Academia de Sănătate", DCNews.ro.*

ABOUT AUTHOR

prof Irinel Popescu

RELATED POSTS

BY DELIA BUDURCA

– NOVEMBER 1, 2023

Profilaxia bolilor cronice, cheia sănătății la vârsta a treia

BY GRIGORE IUGA

– SEPTEMBER 25, 2023

Horațiu Suci, Tg. Mureș: Pe inimă marja de eroare este zero

BY DELIA BUDURCA

– AUGUST 28, 2023

Conf. Corneliu Toader: Vor fi progrese mari în tratarea AVC fără sechele

Comments are closed.

TARUS MEDIA

Echipa

Board Consultativ

Evenimente

Chestionare EMC

Magazin online

LEGATURI UTILE

Five Plus Art Gallery

Cabana Cascada Retezat

Pensiunea Anastasia Jurilovca

Farmaceutica Remedia

Farmacile Remedia

PAGINA FACEBOOK



Medica Academica se adresează profesionistilor din sistemul de sănătate iar afirmațiile din materialele publicate în revista sunt exclusiv responsabilitatea autorilor și nu reprezintă punct de vedere al instituțiilor în care lucrează aceștia. TARUS Media SRL este operator de date cu caracter personal (Autoritatea Națională de Supraveghere a Prelucrării Datelor cu Caracter Personal - 24150/13.07.2012) STANDARDE DE PUBLICARE