

Martti Färkkilä ja Maija Lappalainen

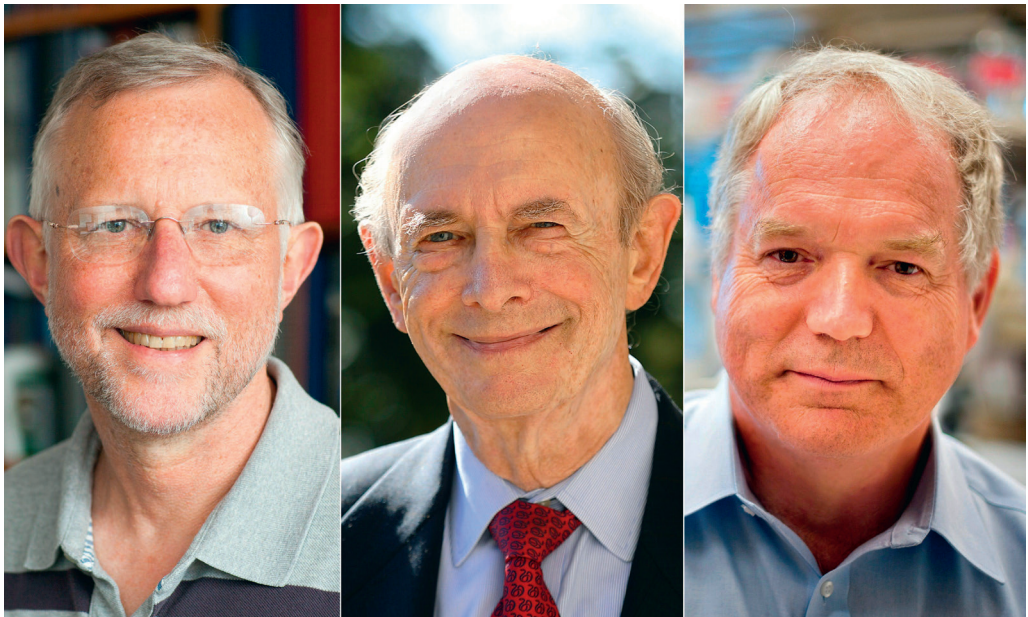
Lääketieteen Nobelin palkinto C-hepatiittiviruksen löytäjille

Tämänvuotinen lääketieteen ja fysiologian Nobelin palkinto myönnettiin C-hepatiittiviruksen (HCV) löytäjille, yhdysvaltalaisille Harvey J. Alterille (s. 1935, National Institutes of Health, Bethesda), Charles M. Rice (s. 1952, Rockefeller University, New York) ja kanadalaiselle Michael Houghtonille (s. 1949, University of Alberta, Edmonton) (KUVA 1).

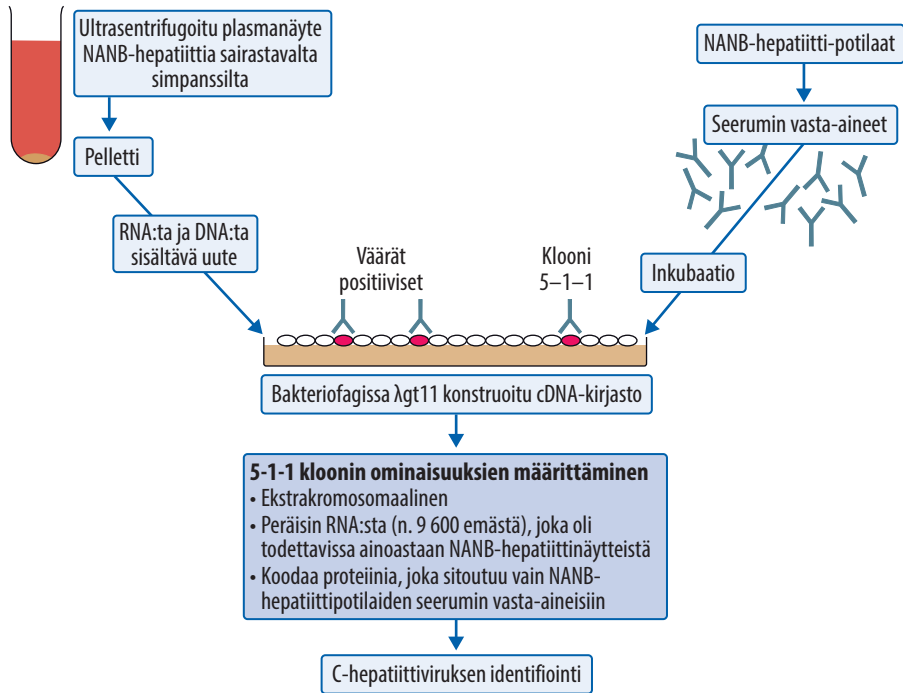
Alter oli myös keskeisesti mukana Australia-antigeenin löytämisessä, joka johti hepatiitti B-viruksen löytymiseen. Hän totesi 1970-luvun puolivälissä tutkimuksissaan, että 80 % verensiirron jälkeen kehittyvistä maksatulehduksista oli niin sanotun non-A-non-B-hepatiittiviruksen (NANBV) aiheuttamia (1). Palkinnon-

myöntämisperusteissaan Nobel-komitea totesi, että C-hepatiittiviruksen löytyminen selitti verensiirronjälkeiset hepatiittitapaukset, mahdollisti viruksen toteamisen verinäytteistä ja lääkkeiden kehittämisen virusta vastaan sekä on säästänyt miljoonien hengen.

Alter työryhmineen osoitti, että NANB-hepatiittia sairastavan henkilön veri aiheuttaa simpansseissa hepatiitin oireita ja että taudin aiheuttava tekijä oli virus (2). Houghton työtovereineen oli useita vuosia turhaan yrittänyt löytää viruksen antigeenia verinäytteistä tai viljellä NANB-virusta (3). Työryhmänsä Qui-Lim Choon ja George Kuon kanssa he eristivät infektoituneista koe-eläimistä virusperäistä nukleiinihappoa (4). Tutkijat onnistuivat synte-



KUVA 1. Virologit Charles M. Rice ja Harvey J. Alter Yhdysvalloista sekä Michael Houghton Kanadasta saivat vuoden 2020 lääketieteen Nobelin palkinnon tutkimuksistaan, jotka johtivat hepatiitti C-viruksen löytämiseen ja diagnostiikkaan.



KUVA 2. C-hepatiittiviruksen löytymiseen liittyviä tutkimuksia. Simpansseista saatujen non-A-non-B-hepatiitiseeruminäytteiden sisältämä RNA ja DNA rikastettiin käyttämällä hyväksi bakteriofagivektorin (λ gt11) käänteiskopioijaentsyymiä. Sen avulla konstruointiin komplementaarinen DNA (cDNA) -kirjasto. Seulomalla tämän cDNA-kirjaston koodaamia virusantigeeneja non-A-non-B-hepatiittipotilaiden veren vasta-aineilla kyettiin lopulta löytämään positiivinen cDNA-klooni 5-1-1, joka koodasi proteiinia, jonka tunnistivat ainoastaan non-A-non-B-hepatiittipotilaiden veren vasta-aineet.

tisoimaan klooneista proteiineja bakteriofagin avulla, ja lopulta miljoonien kloonien seulonnan jälkeen he onnistuivat löytämään kloonin (5-1-1), jota vastaavaa RNA:ta löytyi ainoastaan NANB-hepatiittinäytteistä (**KUVA 2**).

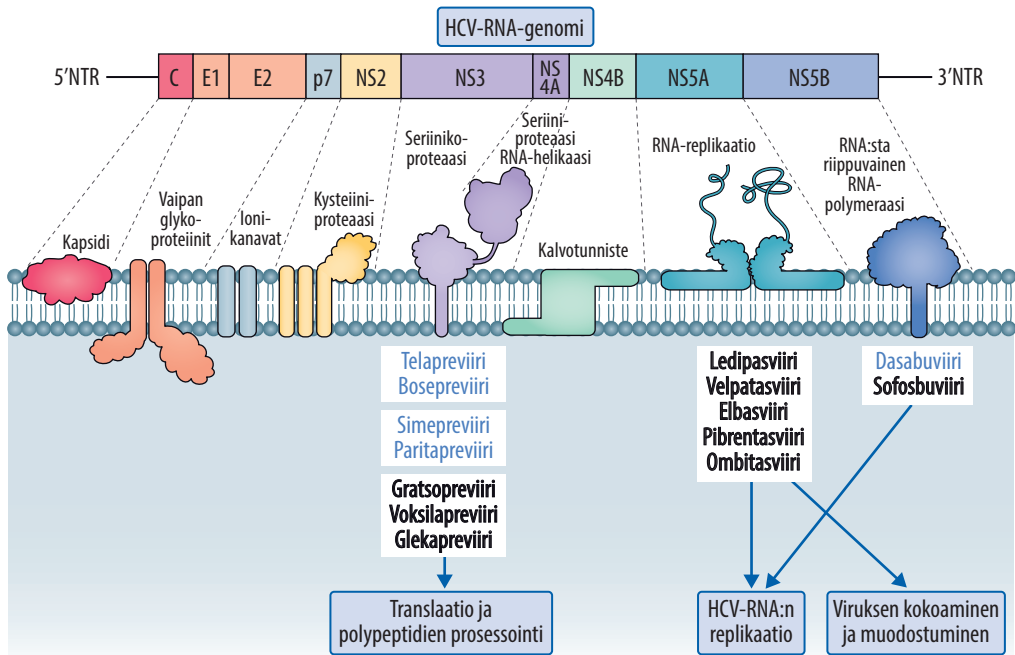
Klooni koodasi proteiinia, joka sitoutui vasta-aineisiin, joita tavattiin vain NANB-hepatiitti-infektioiden yhteydessä. Tutkijat nimesivät tämän viruksen C-hepatiitti -virukseksi. Sitä ei kuitenkaan saatu viljellyksi soluviljelmissä, joten epäiltiin, onko löydetty klooni kuitenkaan taudin aiheuttaja.

Washington yliopistossa Saint Louisissa Rice työryhmineen totesi, että päätesekvenssi (3'UTR-aseassa, 100 emäsparia) puuttui. He onnistuivat samanaikaisesti japanilaisen Kunitada Shimotohnon työryhmän kanssa eristämään viruksesta tämän pääteosan (X-tail) ja kokoamaan koko viruksen genomien (5). He ruiskuttivat sen simpanssin maksaan, mutta tutkijoiden pettymykseksi viruksen genomi ei kuitenkaan lisääntynyt maksasoluissa eikä siten

vaikuttanut taudinaiheuttajalta. Tämän jälkeen he muokkasivat genomia korvaamalla nukleotidit tavallisimmin esiintyvillä emäksillä, jolloin muodostui niin sanottu konsensusgenomi (HCV-genotyyppi 1a, H77), joka aiheutti simpanssille suoraan maksaan ruiskutettuna hepatiitin ja mitattavan viremian.

HCV on vaipallinen veren välityksellä tarttuva RNA-virus, joka kuuluu flaviviruksiin. Sen genomi käsittää 9600 emäsparia, ja siinä on yksi pitkä lukekehys, joka koodaa polyproteiinia (**KUVA 3**) (6). Isäntäsolun ja viruksen proteinaasit pilkkovat polyproteiinin rakenteelliseksi ja rakenteettomiksi proteiineiksi. Viruksesta tunnetaan seitsemän eri genotyyppiä ja runsaan geneettisen vaihtelun takia lukuisia valajeja (quasispecies). Tartunnan saaneista valtaosa, noin 80 % jää kantajiksi. Kroonistumisen syynä on pidetty heikkoa T-soluvastetta sekä viruksen suurta geneettistä muuntelukykä.

C-hepatiitti on globaalisti merkittävä terveysongelma. Virus on levinnyt maailmanlaa-



KUVA 3. C-hepatiittiviruksen genomien rakenne ja sen koodaamat proteiinit sekä virusspesifiset lääkkeet ryhmiteltyinä vaikutusmekanisminsa mukaan. Kliinisessä käytössä ovat Suomessa pangenotyypiset yhdistelmät: sofosbuviiri + ledipasviiri, sofosbuviiri + velpatasviiri, glekapreviiri + pibrentasviiri ja epäonnistuneen ensisijais-hoidon jälkeen sofosbuviiri + velpatasviiri + voksilapreviiri. Genotyypien 1 ja 4 infektoihin voidaan käyttää elbasviirin ja gratsopreviirin yhdistelmää. Useat muut kuvassa esiintyvät valmisteet on joko vedetty markkinoilta tai ne eivät ole koskaan tulleet kliiniseen käyttöön.

juisesti, ja suurimmat esiintymisluvut on raportoitu Venäjältä, Mongoliasta, Egyptistä ja Saharan eteläpuoleisesta Afrikasta. WHO on arvioinut, että maailmassa on 71 miljoonaa infektoitunutta, ja vuosittain infektion seurauksena kuolee 400 000 ihmistä.

Suomessa todetaan THL:n tartuntatauti-rekisterin mukaan 1 100–1 200 uutta C-hepatiittia vuosittain. Tavallisin tartunnan syy on suonensisäisten huumeiden käyttö. Valtaosa sairastaa infektion oireettomana, mutta osalle (10–15 %) kehittyy akuutin hepatiitin oireita. Jopa 25–52 % sairastuneista paranevat spontaanisti, mikä liittyy IL28B CC -haplotyyppiin (7). Infektion saaneista mutta hoitamatta jäävistä noin 15–30 %:lle kehittyy maksakirroosi 20 vuoden seurannassa. Riski vaihtelee yksilöllisesti, ja sitä lisäävät muun muassa virustyyppi (GT3), miessukupuoli, yli 40 vuoden ikä, alkoholin käyttö (> 20 g/vrk) ja tupakointi.

Länsimaissa C-hepatiitti on ollut tavallisin maksasyövän etiologinen tekijä ja Euroopassa

tavallisin maksansiirron syy. C-hepatiitti ei ole vain maksasairaus, vaan myös immunokompleksitauti, ja siihen liittyy useita maksanulkoisia ilmentymiä, kuten artralgiat, ihottumat, sekamuotoinen kryoglobulinemia, monoklonaalinen gammapatia, non-Hodgkin-B-solulymfooma ja krooninen ihoporfyria (porphyria cutanea tarda) sekä vaskuliitit (6). Lisäksi C-hepatiitti näyttää heikentävän sepelvaltimotauti- ja diabetespotilaiden ennustetta, jota virustaudin hoito puolestaan näyttää parantavan (8).

Viruksen löytymisen jälkeen C-hepatiitin lääkehoito on kehittynyt nopeasti: 25 vuotta HCV:n eristämisen jälkeen saatiin markkinoille ensimmäiset tehokkaat, lähes haittavaikutuksettomat pangenotyypiset lääkkeet, jotka mullistivat sekä hoitotulokset että hoitoparadigman. Suomessakin ensimmäiset hoitotutkimukset tehtiin 1990-luvun alussa interferoniyksilääkehoidolla, jonka hoitotulokset jäivät vaatimattomiksi. Pegyloitu interferoni yhdistettynä ribaviiriin paransi merkittävästi hoito-

tuloksia, ja alle 40-vuotiaiden genotyyppin 2 ja 3 kantajien hoidossa saavutettiin jopa yli 90 %:n osalta pysyvä hoitotulos.

Interferonipohjaisiin lääkkeisiin liittyi kuitenkin runsaasti tunnettuja haittavaikutuksia. Vuonna 2010 markkinoille tulleisiin ensimmäisen polven virusspesifisiin lääkkeisiin liittyi myös paljon haittavaikutuksia, ja vasta 2014 ensimmäisen toisen polven lääkkeen, NSSB-polymeraasin estäjä sofosbuviriin, tultua kliiniseen käyttöön hoito yksinkertaistui. Tämän jälkeen käyttöön on tullut useita lääkeyhdistelmiä (**KUVA 3**). Kuitenkin vasta pangenotyyppisten lääkeyhdistelmien ja lääkkeiden merkittävän, jopa 90 %:n halpenemisen myötä laajamittainen, perusterveydenhuollossa toteutettava C-hepatiitin hoito on mahdollistunut.

WHO on vuonna 2016 asettanut tavoitteeksi eliminoida virushepatiitit kansanterveydellisenä ongelmana, mikä tarkoittaa uusien virushepatiittitartuntojen vähenemistä 90 %:lla ja niihin liittyvän kuolleisuuden pienenemistä 65 %:lla vuoteen 2030 mennessä. Tavoite edellyttää, että infektion saaneista diagnosoidaan 90 % ja todetuista tapauksista hoidetaan 80 %.

Suomessa sosiaali- ja terveysministeriö laati vuonna 2016 kansallisen C-hepatiittistrategian, jonka tavoitteena oli muun muassa uusien HCV-tartuntojen ehkäisy, testaus- ja hoitokäytäntöjen yhdenmukaistaminen, tartunnan saaneiden saattaminen kattavasti seurannan ja hoidon piiriin sekä pitkän aikavälin tavoitteena kaikkien HCV-kantajien hoito maksavaurion vaikeudesta riippumatta.

Vuonna 2019 julkaistiin THL:n asettaman työryhmän laatima C-hepatiitin hoitopolku – maksasairauden hoidosta infektion eliminaatioon -ohjelma – jonka tavoitteena on juuria C-hepatiitti-infektio Suomesta ja siirtää hoidon painopiste avoterveydenhuoltoon. Hoitopolun jalkauttaminen kuntatasolle on vielä pahasti kesken, ja aloitettujen hoitojen osalta olemme vielä kaukana WHO:n asettamista tavoitteista. ■

MARTTI FÄRKKILÄ, professori emeritus, tutkija
Helsingin yliopisto ja HUS Vatsakeskus

MAIJA LAPPALAINEN, ylilääkäri, dosentti
HUS, Diagnostiikkakeskus
Kemia ja mikrobiologia

KIRJALLISUUTTA

1. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, ym. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Ann Intern Med* 1972; 77:691–9.
2. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, ym. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1978;1:459–63.
3. Houghton M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 2009;51:939–48.
4. Qui-Lim Choo, George Kuo, Amy J, ym. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359–62.
5. Kolykhalov AA, Agapov EV, Blight KJ, ym. Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA. *Science* 1997;277:570–4.
6. Ramos-Casals M, Zignego AL, Ferri C, ym. Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2017;66:1282–99.
7. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, ym. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461:798–801.
8. Hsu YC, Ho H, Huang YT, ym. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut* 2015;64:495–503.
9. Färkkilä M. C-hepatiitti – maksasairauden hoidosta infektion eliminaatioon. *Duodecim* 2018;134:1655–7.