

· 科技评述:2020 年诺贝尔奖评述 ·

丙型肝炎病毒发现及对控制病毒病的启示

袁正宏*

复旦大学上海医学院,医学分子病毒学重点实验室,上海 200032

北京时间 2020 年 10 月 5 日 17 点 34 分许,2020 年诺贝尔生理学或医学奖揭晓,美国病毒学家哈维·詹姆斯·阿尔特(Harvey James Alter),英国病毒学家迈克尔·霍顿(Michael Houghton)和美国病毒学家查尔斯·赖斯(Charles M. Rice)三人因“发现丙型肝炎病毒(Hepatitis C Virus, HCV)”,荣获 2020 年诺贝尔生理学或医学奖,其中,哈维·阿尔特提出一种未知病毒是输血后慢性肝炎的病因;迈克尔·霍顿采用一种新的策略完成该新型病毒大部分基因组的序列分析并命名其为丙型肝炎病毒;查尔斯·赖斯则提供了最终的证据,表明仅丙型肝炎病毒就能导致肝炎。其实早在 2016 年,HCV 的研究就被认为是诺贝尔奖的热门候选,拉尔夫·巴通施拉格(Ralf F. W. Bartenschlager)、查尔斯·赖斯和迈克尔·索菲亚(Michael J. Sofia)因丙型肝炎病毒“复制子”系统及其药物研发获得素有“诺贝尔奖风向标”之称的“拉斯克临床医学研究奖”。只是今年的诺贝尔奖只授予了对发现 HCV 作出重大贡献的科学家,应该说这与诺贝尔委员会主要授予病毒发现的悠久传统是一致的,说明诺贝尔奖对原创性工作的重视。

科学界对于丙型肝炎病毒(HCV)的认知始于 20 世纪 70 年代中期。当时在美国国立卫生研究院工作的哈维·阿尔特正在研究接受输血患者的肝炎发病率。他发现实行针对乙肝病毒表面抗原(HBsAg)



袁正宏 复旦大学医学分子病毒学教育部/卫健委重点实验室主任、研究员,国家自然科学基金委“杰出青年基金”获得者。主要从事乙肝病毒慢性感染的机理及对策研究,建立乙肝病毒(HBV)微小染色体研究新体系、发现表观调控新机制,揭示 HBV 拮抗天然免疫导致疾病迁延难愈的作用及分子机制,针对性研发干扰素新亚型、“三明治”法新策略,并合作鉴定全球首例人感染 H7N9 禽流感病毒。在 *Science*、*The New England Journal of Medicine*、*Lancet*、*Nature Immunol* 等刊物发表 100 余篇学术论文。曾获国家科技进步奖特等奖、教育部自然科学一等奖、上海市自然科学一等奖等。

的严格筛查后并不能完全阻止输血后肝炎的发生,仍有很多未知病因的病例存在。甲型肝炎病毒的检测也在此时发展起来,但也被证实并非这些输血后肝炎的病因。阿尔特和同事认为一种未知的感染源可能导致输血后慢性肝炎的传播,通过实验证实这些肝炎患者的血液可致黑猩猩感染,黑猩猩也是除人类之外唯一易感的宿主;随后的系统性研究发现,该未知感染源具有囊膜病毒的特征,由此定义了一种新的、独特的慢性病毒性肝炎,即“非甲非乙型肝炎(NANBH)”^[1, 2]。

新型病毒性肝炎的提出促使全世界的科学家开始尝试寻找这种病原体。传统的病毒鉴定技术有组织培养法、电子显微镜法和血清学鉴定等。但令人沮丧的是,在之后的十多年里,科学家们尝试使用各种方法致力于分离鉴定这种新型肝炎的病原体,但均告失败。直到 1989 年,迈克尔·霍顿及其领导的团队通过近十年的努力,利用分子生物学技术,从大量黑猩猩血浆中完成了未知病毒大部分基因组的克隆;对克隆的病毒基因组鉴定表明,该病毒是一种与黄病毒家族相关的 RNA 病毒,并将其命名为丙型肝炎病毒^[3]。在此基础上,他们建立了新的血液筛查方法,极大地降低了输血性肝炎传播^[4]。

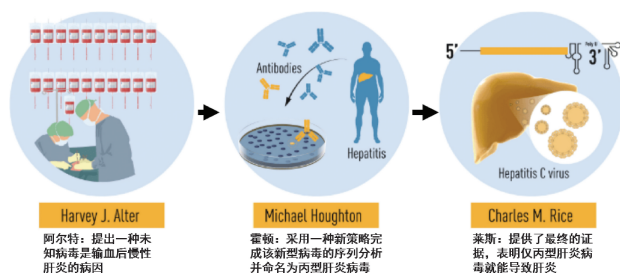


图 1 丙型肝炎病毒的发现

收稿日期:2021-02-20;修回日期:2021-02-24

* 通信作者,Email: zhyuan@shmu.edu.cn

随后科学家们尝试利用克隆的丙型肝炎病毒全长序列在细胞模型中建立病毒复制,用于基础研究和药物研发。在先前的研究中,人们发现许多病毒的RNA本身也具有传染性。只要将RNA转入宿主细胞,就会启动病毒的自我复制过程。丙肝病毒是否也同样如此呢?科学家们满怀期待地将丙肝病毒的RNA注入细胞,等待着它们的自我复制。然而结果让他们失望,这一常规手段在丙肝病毒上并不奏效。无数科学家想要攻克这一难题,给丙肝病毒以“生命”。1996年,查尔斯·赖斯察觉到克隆的病毒序列不能复制成功,可能源于克隆基因组并非完整的病毒基因组,缺少3'最末端的序列。经过无数次尝试,查尔斯·赖斯及团队成功克隆出丙型肝炎病毒基因组3'最末端的序列^[5]。将之组装成完整丙型肝炎病毒基因组后,1997年他们在黑猩猩模型中证实完整的丙型肝炎病毒基因组RNA能在黑猩猩肝脏内复制并导致肝炎^[6]。

HCV被发现以后,全球的科学家和企业没有停止脚步,对病毒致病机制的了解尤其治愈药物的研发是下一步的重要目标。德国科学家拉尔夫·巴通施拉格和查尔斯·赖斯对丙肝病毒的结构和复制进行了更深入的研究,创造了一种使丙肝病毒能够在实验室培养的人体细胞内复制的方法,揭开了丙肝病毒复制之谜^[7,8]。随后,美国药物研究科学家迈克尔·索菲亚根据丙肝病毒复制机制,经过不懈努力,对一种核苷类似物前体药物进行不断改造优化,成功研制出一种能够有效抑制丙肝病毒复制的新药——索菲布韦(Sofosbuvir),大大革新了丙型肝炎的治疗,终于使丙肝病毒从发现走向彻底治愈^[9]。目前,在美国和欧洲共有5种联合使用丙型肝炎病毒NS3、NS5A以及NS5B抑制剂的疗法,未来几年还将出现其他疗法。通过三种抑制剂或其衍生物两两联用,能在12—24周治疗周期内使超过90%的慢性丙型肝炎患者实现治愈,这是科学研究对人类的巨大贡献。

如果说HCV的发现为丙型肝炎的防控作出决定性贡献,对HCV的基础研究则凸显出在治愈之路上其所发挥的关键作用,病毒复制及感染系统的建立为抗病毒药物研发提供了重要的研究模型;病毒关键蛋白的结构及功能的深度解析提供了潜在的药物靶点。此外,医药企业促使基础研究成果成功转化并应用于临床,为患者提供疗效更好、安全性更佳及患者可负担的药物。这次诺奖虽然没有颁发给

在HCV复制研究和药物研发作出贡献的多位科学家,但他们的工作为HCV发现获得诺奖起了巨大的推动作用。因为可以肯定的是,在发现治疗方法、治愈方法或疫苗之前,诺贝尔基金会很少给发现病毒的人颁奖。

诺贝尔奖对丙肝病毒发现的颁发似乎预示与丙型肝炎的斗争已经进入尾声,但必须看到离丙肝防治问题的彻底解决还有较长的路要走,HCV的许多研究领域仍值得深入探索。直接抗病毒药物能够有效地治愈慢性丙型肝炎病毒感染,但治愈后患者仍存在再感染的可能。预防性疫苗是彻底切断HCV传播的最有效途径,但与甲肝和乙肝病毒相比,丙肝病毒更容易变异,这给疫苗开发工作带来了复杂的挑战。此外,在全球推广丙肝的直接抗病毒治疗依然任重道远。世界卫生组织的194个成员国在2016年5月28日集体宣布,要在2030年前消灭乙型和丙型肝炎。对于那些乙型和丙型肝炎病毒肆虐的国家而言,这是一个相当艰巨的目标。面对丙肝病患未满足的医疗需求,仍然需要继续投入研发力量开展丙肝基础和转化应用研究,同时也需要进一步降低成本,让好医好药尽早惠及全球病患,终结丙肝继续在路上。

针对HCV的研究工作,我国曾在基于国人病毒株的细胞和动物模型及复制机制等方面有一些重要成果,但总体属于跟踪性研究。针对病毒性感染的研究,我国有较好的基础,个别领域已处于国际领先水平,部分领域也已达到国际先进水平。2019年底突发不明原因肺炎疫情,多单位研究人员第一时间分离了新冠病毒毒株并向全球公布了病毒的基因序列。由于启动及时,我国在新冠病毒生物学、免疫学、动物模型和疫苗等研究方面处于国际领先水平,为新冠疫情的科学防控提供了有力支撑。但与国外先进国家相比,我国的病毒研究种类局限,基础性研究比较欠缺,缺乏分子生物学、信息生物学、医学微生物学和临床病毒学间的综合性研究,对解决难点及前瞻性技术的研究与探索不够。此外,稳定支持病毒学基础理论及技术创新研究和病原学人才队伍建设的政策有待进一步完善。

目前,新冠病毒疫情仍在全球肆虐;除了HCV外,其他正链RNA病毒感染如寨卡病毒、登革病毒、冠状病毒,以及引起慢性感染的乙肝病毒感染等等,仍缺乏有效的药物治疗。成功攻克HCV所获得的经验或许可以为其他病毒病的研究和科学防控

提供启发：专注的基础研究能引领学科和业界的突破，可以为最终战胜病毒对人类引起的疾病（如慢性乙肝，新冠肺炎等）打下坚实的基础，科学技术是战胜传染病的最好武器！

参 考 文 献

- [1] Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, et al. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *The New England Journal of Medicine*, 1975, 292: 767—770.
- [2] Alter HJ, Holland PV, Morrow AG, et al. Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *Lancet*, 1975, 2: 838—841.
- [3] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989, 244: 359—362.
- [4] Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*, 1989, 244: 362—364.
- [5] Kolykhalov AA, Feinstone SM, Rice CM. Identification of a Highly Conserved Sequence Element at the 3' Terminus of Hepatitis C Virus Genome RNA. *Journal of Virology*, 1996, 70: 3363—3371.
- [6] Kolykhalov AA, Agapov EV, Blight KJ, et al. Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA. *Science*, 1997, 277: 570—574.
- [7] Lohmann V, Korner F, Koch JO, et al. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science*, 1999, 285: 110—113.
- [8] Blight KJ, Kolykhalov AA, Rice CM. Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science*, 2000, 290: 1972—1974.
- [9] Michael JS, Wonsuk C, Phillip AF, et al. Nucleoside, nucleotide, and non-nucleoside inhibitors of hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA-polymerase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 55, 6: 2481—2531.

Discovery of Hepatitis C Virus and Its Implications for Control of Viral Diseases

Yuan Zhenghong*

Key Lab of Medical Molecular Virology, Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai 200032

(责任编辑 姜钧译)

* Corresponding Author, Email: zhyuan@shmu.edu.cn