

ELS PREMIS NOBEL DE FISIOLOGIA O MEDICINA DE 2008

El Premi Nobel de Fisiologia o Medicina de l'any 2008 es va atorgar a tres investigadors que han realitzat importants descobertes sobre dos virus que causen greus malalties humanes. Va ser compartit, d'una banda, pel viròleg alemany Harald zur Hausen "pel seu descobriment dels virus del papil·loma com a causants de càncer cervical" i, d'altra banda, pels francesos Françoise Barré-Sinoussi i Luc Montagnier "pel seu descobriment del virus de la immunodeficiència humana". En l'article que segueix José M. Gatell resumeix la biografia i les descobertes de Barré-Sinoussi i de Montagnier, i en la nota adjunta Josep Carreras, ressenya l'obra de Harald zur Hausen.

Luc Montagnier i Françoise Barré-Sinoussi

José M. Gatell

Servei d'Infeccions. Hospital Clinic. Universitat de Barcelona.

Els investigadors francesos Luc Montagnier i Françoise Barré-Sinoussi han compartit el premi Nobel de Fisiologia o Medicina de l'any 2008. El motiu és el descobriment del virus que causa la Síndrome d'Immunodeficiència Adquirida (SIDA) i que actualment denominem Virus de la Immunodeficiència Humana tipus 1 (VIH-1) (1). Pertany a la família dels anomenats retrovirus, posseeix una transcriptasa inversa capaç de catalitzar la síntesi d'ADN a partir de ARN, i té un elevat nivell de replicació i una de les taxes de variabilitat de les més altes que es coneixen (2). La troballa es va comunicar en un breu article a la revista Science l'any 1983 (1), dos anys després de la descripció dels primers casos de SIDA a San Francisco i Nova York (3;4). Es va realitzar a partir de mostres de pacients infectats que havien obtingut el Dr. Rozemaum i la Dra. Brun-Vezinet que també hi treballaven a París. La identificació d'un nou retrovirus que causa la SIDA, una malaltia mortal si es deixa a la seva evolució natural, és un dels més destacats descobriments per a la humanitat i per a la medicina, en el camp de les malalties transmissibles, després del descobriment dels antibiòtics.

Està justificat el premi Nobel 27 anys després dels primers casos de SIDA i 25 anys després del descobriment del virus?. La importància del descobriment radica en almenys tres fets. En primer lloc va posar fi a la polèmica sobre la causa de la SIDA en una època en la qual es parlava de guerra biològica, substàncies químiques i altres hipòtesis més o menys extravagants i sense el menor fonament. En segon lloc, va permetre la posada a punt de proves diagnòstiques que van facilitar la identificació de les persones infectades de forma precoç i abans que desenvolupessin els símptomes de la malaltia. I, en tercer lloc, ha permès obtenir medicaments (actualment n'hi ha mes de vint comercialitzats) capaços de controlar la replicació viral i convertir la infecció pel VIH-1 en una malaltia crònica i ben tolerada amb una esperança de vida que s'acosta a la de la població general de la mateixa edat i sexe (5). El descobriment del VIH-1 també obria les portes al desenvolupament

d'una potencial vacuna preventiva, però fins al moment no hem estat capaços de fer-ho. Ni tan sols d'aproximar-nos a la solució (6). El més probable és que qui ho aconsegueixi rebi el pròxim premi Nobel en el camp de la SIDA.

A l'octubre de 1982, Luc Montagnier, (que dirigiria la Unitat d'Oncovirus a l'Institut Pasteur de París), va convidar a l'infectòlog W. Rozenbaum i a la viròloga F. Brun Vezinet, que havien estudiat i diagnosticat el primer cas francès de SIDA, que presentessin les seves observacions al seu equip. Barré-Sinoussi i Montagnier van decidir iniciar la recerca d'un nou retrovirus que causaria la SIDA i per a això van analitzar tant la sang com mostres dels ganglis limfàtics. Per a tots nosaltres, actualment és evident que el virus es replica en els teixits linfoïdes i que la seva concentració en aquests teixits està molt per sobre de la que podem trobar en la sang. Però, la decisió adoptada a l'octubre de 1982 de parar esment als ganglis limfàtics fou sens dubte el primer pas del descobriment. La primera mostra presa per W. Rosenbaum d'un pacient amb SIDA, va tenir lloc a l'Hospital Pitié-Salpêtrière de París. F. Barré-Sinoussi i L. Montagnier van iniciar els cultius mitjançant l'estimulació dels limfòcits T amb un mitogen, van agregar el factor de creixement de cèl·lules T (TCGF) ja que la IL-2 recombinant no estava disponible. Quan es va produir una mort cel·lular massiva en els cultius, una setmana més tard, en lloc de llençar-los, F. Barré-Sinoussi, J.C. Chermann i L. Montagnier van decidir alimentar-los amb limfòcits de sang perifèrica de donants sans. Una vegada més, tots nosaltres estem ara familiaritzats amb la citopatogenitat del virus. Però, a l'octubre de 1982 utilitzar cèl·lules al·logèniques per a alimentar els cultius, va ser un altre pas clau per a l'èxit de l'aïllament del virus. F. Barré-Sinoussi va detectar a principis de desembre de 1982, el primer pic de la transcriptasa inversa (RT), el que demostrava la presència d'un retrovirus (1). Al maig de 1984, l'equip de R. Gallo va publicar a Science un nou retrovirus aïllat de mostres de pacients amb SIDA el HTLV-III (7) i J. Levy va informar de la presència dels

anomenats ARV (virus relacionats amb la SIDA) (8). En conjunt, aquestes noves cepes americanes van confirmar les conclusions dels francesos i van proporcionar l'evidència definitiva que la SIDA s'associa amb, si no ha estat formalment demostrat ser causat per, una nova classe de retrovirus humans distints de HTLV-I i II. El 1986, els virus es van rebatejar com Virus de la Immunodeficiència Humana tipus 1 (VIH-1). Després del descobriment del VIH-1 el Dr. Montagnier es va dedicar fonamentalment a combatre la disseminació de la infecció i a lluitar contra l'estigma i la discriminació associats a la infecció i actualment és professor honorari de l'Institut Pasteur i membre de les acadèmies franceses de ciències i medicina. La Dra. Barré-Sinoussi va seguir investigant i pocs anys després va contribuir al descobriment del segon virus de la SIDA (el VIH-2) capaç de causar una forma mes atenuada de la infecció, inicialment a l'Àfrica de l'Oest i que posteriorment s'ha disseminat a altres països (9). Actualment és professora de l'Institut Pasteur i presidenta del Comitè científic de l'Agència Francesa per a la investigació en SIDA. Finalment al Dr. Robert Gallo, encara que no hagi compartit el premi Nobel, cal reconèixer-li el mèrit d'haver descobert els primers retrovirus patògens per a l'home i d'haver posat a punt les tècniques de laboratori que van possibilitar la identificació del VIH-1 (10). El descobriment dels primers retrovirus patògens per als animals es remunta a uns quants anys abans i també va merèixer un premi Nobel de Medicina que en aquella ocasió van compartir els doctors Temin i Baltimore (11;12).

REFERÈNCIES

- (1) Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, si. Isolation of T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome. *Science*. 1983;220:868-71.
- (2) Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen WVA, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*. 1995;373:123-26.
- (3) Masur M, Michelis MA, Greene JB, si. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med*. 1981;305:1431-38.
- (4) Masur H, Michelis DF, Wormser GP, Lewin SJ, Gold J, Tapper ML et al. Opportunistic infection in previously healthy women. *Ann Intern Med*. 1982;97:533-39.
- (5) Palella, F. J., Delaney, K. M., Moorman, A. C., Loveless, M. O., Fuhrer, J., Satten, G. A., Aschman, D. J., and Holmberg, S. D. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 338, 853-860. 1998. Ref Type: Journal (Full)
- (6) Johnston MI, Fauci AS. An HIV vaccine—evolving concepts. *N Engl J Med*. 2007;356:2073-81.
- (7) Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, si. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*. 1984;224:500-502.
- (8) Lewy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuru JM, Oshiro LS. Isolation of lymphotropic retrovirus from San Francisco patients with AIDS. *Science*. 1984;225:840-842.
- (9) Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, si. Isolation of a new human retrovirus from west African patients with AIDS. *Science*. 1986;233:343-46.
- (10) Arya SK, Gallo RC. Human T-cell growth factor (interleukin 2) and gamma-interferon genes: expression in human T-lymphotropic virus type III- and type I-infected cells. *Proc Natl Acad Sci*. 1985;82:8691-95.
- (11) Temin HM, Bolognesi DP. Dove si nasconde l'HIV. *Nature*. 1993;362:293-94.
- (12) Baltimore D, Feinberg MB. HIV revealed: Toward a natural history of the infection. *N Engl J Med*. 1989;321:1673-74.