



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 2 / 2023 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Барух Блумберг – учен в движение и ловец на вируса-убиец

Ани Кеворкян, Ваня Рангелова

*Категра по Епидемиология и медицина
на бедствените ситуации, Факултет по Обществено здраве,
Медицински университет – Пловдив*

Резюме

Повече от петдесет години след откриването на вируса на хепатит В (HBV), той продължава да бъде един от най-важните човешки патогени, атакуващ черния дроб. От инфекциозна болест със сериозни последици към настоящия момент вирусният хепатит В се отнася към заболяванията, намиращи се във фаза на епидемиологичен контрол.

Д-р Барух Самюел Блумберг, определян като „учен в движение“, започва своята кариера в търсене на наследствените различия. Изследванията му водят до откриване на нов вирус – HBV. Скоро след доказване на вирусната етиология на HBV, се потвърждава и връзката му с първичния рак на черния дроб. Той създава първата ваксина за предотвратяване на инфекцията. За своя принос Барух Блумберг е удостоен с Нобелова награда за физиология или медицина през 1976 г.

С право откриването на вируса и създаването на сигурна и ефективна ваксина се определят като едно от забележителните научни постижения на XX век.

Ключови думи: хепатит Б, ваксина, хепатоцелуларен карцином

Baruch Blumberg – scientist on the move and hunter of the killer virus

Ani Kevorkyan, Vanya Rangelova

*Department of Epidemiology and Disaster Medicine,
Faculty of Public Health,
Medical University of Plovdiv*

Abstract

More than fifty years after the discovery of hepatitis B virus (HBV), it continues to be one of the most important human pathogens attacking the liver. From an infectious disease with serious consequences, at the moment viral hepatitis B refers to diseases that are in the phase of epidemiological control.

Dr. Baruch Samuel Blumberg, described as a “scientist on the move” began his career in search of hereditary differences. His research led to the discovery of a new virus – HBV. Soon after proving the viral etiology of HBV, its connection with primary liver cancer was also confirmed. He created the first vaccine to prevent infection. For his contribution, Baruch Blumberg was awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1976.

The discovery of the virus and the creation of a safe and effective vaccine are rightly considered one of the remarkable scientific achievements of the 20th century.

Keywords: hepatitis B virus, vaccine, hepatocellular carcinoma

Кореспонденция:

Д-р Ваня Рангелова, гм
e-mail: vanya.rangelova@mu-plovdiv.bg

Correspondence:

Dr. Vanya Rangelova, MD, PhD
e-mail: vanya.rangelova@mu-plovdiv.bg

Въведение

Повече от петдесет години след откриването на вируса на хепатит В (HBV), той продължава да бъде един от най-важните човешки патогени, атакуващ черния дроб и причиняващ от остро протичащ хепатит до широк спектър от хронични заболявания. По прогнози от 15-40% от пациентите с хронична HBV инфекция ще развият чернодробна цирроза, чернодробна недостатъчност или хепатоцелуларен карцином. От инфекциозна болест със сериозни последици без перспективи за повлияване, към настоящия момент вирусният хепатит В се отнася към заболяванията, намиращи се във фаза на епидемиологичен контрол. Със създаването на високоимуногенна хепатит В ваксина в началото на осемдесетте години на XX век, стремежът на човечеството да повлияе и промени разпространението на HBV инфекцията става реален. С право откриването на вируса и създаването на сигурна и ефективна ваксина се определят като едно от забележителните научни постижения на XX век.

Тези велики открития в областта на вирусологията, инфектологията, хепатологията и епидемиологията се свързват с името на г-р Барух Самюел Блумберг, наричан от близки и приятели с псевдонима Бари и определен като „учен в движение“. Блумберг не е специалист в нито една от изброените области и е с минимален клиничен опит в медицината. Той не е типичния учен в лаборатория или с клинична практика, а е сравняван по-скоро с учениците – натуралисти от XIX век. Огромната му любознателност и енергия са отличителните белези на неговата същност, благодарение на които успява да идентифицира HBV и създава първата ваксина за предотвратяване на инфекцията. За своя принос е удостоен с Нобелова награда за физиология или медицина през 1976 г.

Обсъждане

Барух Блумберг е американски лекар и генетик от еврейски произход, роден на 28 юли 1925 г. в Ню Йорк и е второто от общо три деца в семейството. Баща му Майер е адвокат, а връзката с майка му Ида Симоноф (домакиня) се запазва витална до края на живота ѝ. Неговите предци (баба и дядо) емигрират от Руската империя в края на XIX век, но са имали огромната увереност в способността си да се адаптират към живота в новата страна [1].

През 1943 г. Блумберг завършва гимназия в сържващо училище Far Rockaway High School в Куинс, Ню Йорк, възпитаници на което са още двама носители на Нобелова награда (Ричард Файнман в областта на квантовата електродинамика и Бъртън Рихтер в областта на физиката за откриването на J/ψ частиците).

През 1946 г. започва да следва математика в

Колумбийския университет. Само година по-късно под влияние на баща си се прехвърля в Колумбийския колеж за лекари и хирурзи. Следването по медицина му доставя изключително удоволствие, като решаващ за неговото бъдещо професионално развитие е периодът между третата и четвърта година. Като част от провеждането на избираем предмет попада в малък миньорски граф в Суринам, Южна Америка. Започва изследвания на инфекции, причинени от *Wuchereria bancrofti* – етиологично свързана с филариазата (елефантиазата). Блумберг установява, че множеството етнически групи в Суринам показват големи вариации в отговор на инфекцията, причинена от същия паразит. Това наблюдение има дълбоко влияние за формиране на неговите възгледи за наследствените вариации и податливостта към болести.

След придобиването на магистърска степен по медицина през 1951 г. продължава със стаж по вътрешни болести в болница Bellevue и клинична стипендия по ревматология в Презвитерианската болница, и двете в Ню Йорк.

Разностранните му интереси го отвеждат и в Balliol College, Оксфорд, където защитава докторска степен по биохимия на тема „Физични и биохимични свойства на хиалуруновата киселина“. Престоят в Оксфорд се явява повратна точка за бъдещите му научни търсения в област, коренно различна от дисертационната му тема. Запознаването с произведения на натуралистите от XIX век Чарлз Дарвин и Алфред Ръсел Уолъс, както и на учениците, изследващи генетичните полиморфизми отварят нова врата за вечно търсеция ум на Блумберг. Особено важно влияние оказва Антъни К. Алисън, също работещ в отдела по биохимия в Оксфорд. Негово е откритието, че хора със сърповидноклетъчна анемия са резистентни към най-тежката и смъртоносна форма на малария, причинена на *Plasmodium falciparum*. На практика това откритие представлявало полиморфизъм в действие. Алисън предполагал, че хомозиготни носители на гена за патологичния хемоглобин S (HbS) развиват тежка анемия, водеща до смърт. В продължение на векове този ген би бил елиминиран от човешките популации, но хетерозиготните носители с един мутирал и един нормален ген имат селективно предимство по отношение на маларията [2].

В търсене на генетичния полиморфизъм при серумни протеини и хаптоглобини, Блумберг и Алисън започват теренни проучвания в Нигерия и Аляска. Те предполагат, че кръвопреливането ще изложи хората на варианти на серумни протеини, различни от техните собствени. Това от своя страна би довело до производството на антители срещу тези варианти. За да тестват тази хипотеза, те провеждат реакции между серумни проби от

многократно трансфузирани индивиди със събрани серуми от нетрансфузирани такива. Използвайки имунодифузионния метод откриват имунопреципитин на серумен липопротеин. Тези наблюдения затвърждават възгледа на Блумберг, че вероятно наличието на генетични полиморфизми се свързва с заболявания при хората. Като последовател на Дарвин и вярващ в централното значение на естествения подбор, той смята, че всички подобни варианти трябва да са важни. В противен случай те не биха се запазили в човешките популации. И така занимавайки се с медицинска антропология започва да обикаля по целия свят, за да събира кръвни проби и да проучва „Генетичните вариации при хората“, воден от стремежа да отговори на въпроса: „Защо някои хора развиват заболяване в определена среда, а други не?“ [3].

Серумната банка на Барух Блумберг е изключително богата: събрал е около 450 000 кръвни проби по време на професионалната си кариера от всички части на света, до които е пътувал (Западна Африка, Арктика, Румъния, Италия, Тайван, Тихоокеанските острови и др.). Самият той често казвал: „Носех лаборатория по целия свят“. Географският му обсег е толкова голям, че ликът му се появява на марки в Малдивите и Ангола [1].

Блумберг започва своята кариера в търсене на наследствените различия, но изследванията му довеждат до откриване на нов вирус. Неговото интелектуално любопитство в диагностиката и лечението на болестта спасяват милиони човешки животи [3].

За откриване на етиологичния агент на серумния хепатит, сега известен като хепатит В, са допринесли проведените, независимо един от друг проучвания на Принс и кол. и на Блумберг и кол. Блумберг в сътрудничество с Харви Алтер (носител на Нобелова награда за физиология или медицина за откритието на вируса на хепатит С през 2020 г.), работещи в Института за изучаване на рака (Institute for Cancer Research, известен още като Fox Chase Cancer Center) във Филаделфия тестват серуми от пациенти с множествени кръвопреливания с панела серуми, събрани по света. През 1963 г. двамата откриват, че в серума на хемофилик от Ню Йорк има антигено, което реагира с антиген в серум от грузия край на света – на абориген/местен жител от Австралия. В експеримента със серума от Австралия реагира само 1 от 24 серума на хемофилици. Поради рядкостта на антигена, вероятността той да е инфекциозен агент е по-голяма, отколкото резултат от генетична вариация. Въпросният антиген се установява нерядко и при пациенти с левкемия, често получаващи кръвопреливания, и по изключение при здрави лица. Новооткритият антиген получава името Австралийски антиген (Аи). По-късно вирусологът А. Принс доказва, че Аи се свързва с хепатит В инфекцията и е повърхностният антиген на вируса (HBsAg). Впоследствие

Блумберг установява, че при момчета със Синдром на Даун (имащи хроничен аниктерен хепатит) и живеещи в институционални заведения в Ню Джърси, Аи се доказва в 30%, но не и при новородени със същото заболяването. Това е първият ключ, че Аи е инфекциозен агент.

През 1966 г. Блумберг открива Аи при 12-годишно момче със синдрома на Даун, заболяло от хепатит, но негативно за Аи при предишно изследване. Групата учени изследват Аи при пациенти с и без хепатит и намират, че е по-чест при тези с хепатит. В серумите на пациенти с остър вирусен хепатит го доказват в 13% при тези с инфекциозен хепатит (сега известен като хепатит А) и в 34% от посттрансфузионните хепатити. Хипотезата драматично се затвърждава, когато лаборантка при Блумберг заболява от хепатит, а Аи се доказва в кръвта ѝ. През периода 1967-1969 г. вече е известно, че Аи е свързан с хепатит В и се характеризира с вариabilно разпространение в различни популации и се среща много по-често при пациенти получили множество трансфузии на кръв и кръвни продукти [4].

Техника, която Блумберг и Алтер използват за откриване на Аи, е двойна дифузия в гел агар (Ouchterlony method). Тя обаче не е достатъчно чувствителна за скриниране на донорската кръв. По стечение на обстоятелствата, научната любознателност на R. Yalow и S. Berson, работещи в областта на диабета, довежда до създаването на нов чувствителен радиоимунологичен метод. Аи е първият инфекциозен маркер, който се определя чрез него. Това дава възможност за първи път да се скринира кръвта на донорите. През 1968 г., в сътрудничество с J. Senior, M. Dahlke и E. Goeser от Университета в Пенсилвания и многопрофилната болница във Филаделфия, Блумберг с екип от института, в който работи, започват системно тестване на кръвни проби на кръводарители за Австралийския антиген. За първи път се забранява трансфузиране от лица с положителни кръвни проби. В резултат се установява, че честотата на посттрансфузионния хепатит намалява от 17.9% преди програмата за тестване до 5.9% (редуциране с 70%).

Създателката на теста, R Yalow, разделя с двама учени Нобеловата награда за физиология или медицина през 1977 г. Тези начални изследвания са направили възможна серологичната диагностика на вирусния хепатит В и са открили поле за мащабни вирусологични и епидемиологични проучвания.

Вирусната етиология на HBV е окончателно потвърдена чрез електронна микроскопия от Davide Dane през 1970 г. Последователно са открити HBsAg от J. Almeida през 1971 г. и HBeAg /anti-HBe от L. Magnus и A. Espmark през 1972 г. Принос за изучаването на структурата, репликационния цикъл и фазите на интеграция на вируса имат P. Tiollais, J. Summers, W. Mason, C. Brechot, D. Shafritz и други учени.

Скоро след доказване на вирусната етиология на заболяването, се потвърждава и връзката му с първичния рак на черния дроб (хепатоцелуларния карцином, НСС). Основен фокус в проучванията на Блумберг по време на присъждането му на Нобеловата награда през 1976 г. е именно търсенето на етиологичната връзка между HBV и НСС. Още през 1969 г. двамата с Брус Смит постулират, че HBV е причина за първичен рак на черния дроб. Поради фактът, че той не е широко разпространен в САЩ (ниска годишна заболяемост), започват съвместни проучвания в Западна Африка в средата на седемдесетте години на XX век, които продължават и през следващите две десетилетия. В екипа им се включват учени като В. Laouze, M. Payet, W. Bodmer, T. Landon, както и сенегалски и френски учени от университета в Дакар. Техните наблюдения и проучвания са фундаментални в познанието за вирусната карциногенеза на HBV, както и за определянето на някои от критериите за разработената в последствие ваксинационна програма. Активни изследвания са проведени и в няколко лаборатории в Азия, като много важен принос е проспективно епидемиологично проучване в Тайван от Beasley и колеги. Те установяват, че рискът от развитие на НСС е 200 пъти по-висок при носителите на HBV отколкото контролите, които не са носители. Друго индиректно потвърждение е установената корелация между заболяемостта от НСС и превалентността на хроничната HBV инфекция в съответната популация.

Неразривно свързано с името на Блумберг е и името на Ървин Милман. Той е блестящ вирусолог и микробиолог, работещ в Мерк, но привлечен поради качествата си в Института за изследване на рака от Блумберг. Самият Блумберг оценява високо професионализма му, като пише, че „Може би най-важния фактор за постигнатия успех е пристигането на Ървинг Милман в нашата лаборатория през юни 1967 г.“. Съвместно започват да разработват уникална ваксина, за получаването, на която са използвани антигенни частици в човешката кръв. Чрез електронна микроскопия екипът на Блумберг наблюдава малки частици в кръвта на лица, положителни за Аи. Някои от тях са без нуклеинова киселина и неспособни да причиняват заболяване, но стимулират имунен отговор. Така благоприятният ефект от откриването на Аи не се ограничава само до протекция на получаващите кръв. Това отваря възможност за протекция на всички възприемчиви към инфекцията с хепатит В. Ваксината е създадена чрез отделяне на тези антигени от кръвта на хронични HBV носители при гарантиране, че няма останал жив вирус. В резултат, в организма на инжектираните лица, се произвеждат антитела [3].

Патентът за ваксината е подаден през 1969 г. и одобрен през 1971 г. Милман и Блумберг се опитват да намерят фармацевтична компания за нейното производство, като накрая е подписано съгласие с Мерк& Компания. Скоро след това е лицензирана от Мерк за разработка и оценка. От 1975 г., преди ваксината да е била тествана при хора, Блумберг предрича, че тя не само ще предотврати инфекция с HBV, но би предотвратила

и рак на черния дроб. Следователно, това би било първа ваксина срещу онкологично заболяване [5].

През 1981 г. ваксината срещу хепатит В е одобрена от Администрацията по храните и лекарствата в САЩ, а пет години по-късно технологията за нейното получаване, базирана на човешка плазма, е заменена с рекомбинантна технология, в основата на която отново стои синтеза на същия HBsAg.

Откритата в началото плазмена технология и множеството контакти на Блумберг извън САЩ, стават основа за създаването през 1984 г. в Тайван на първата в света програма за универсална ваксинация срещу хепатит В. През 2013 г. изследователи в Тайван публикуват 30-годишно проучване, проследяващо резултатите от програмата за ваксинация. Те са повече от впечатляващи: дялът на хронично инфектираните с HBV намаля от 20% преди програмата до по-малко от 2%, а очакваната смъртност от хронично чернодробно заболяване и рак на черния дроб с повече от 90%. Прогнозата на Бари от 1975 г. е изпълнена. Изминалите десетилетия и глобалното приложение на хепатит В ваксината в имунизационните програми по света, потвърждават по безспорен начин предреченото от Блумберг: ваксината срещу хепатит В е и първата в света доказана ваксина срещу рак.

Блумберг е гарен от съдбата и с дълъг и пълноценен личен живот – до смъртта си остава изключително близък със съпругата си, а своето потомство (4 деца и 9 внуци), определя сам като „нашите очи в бъдещето“. Човек с много и разностранни интереси като Блумберг е запомнен от своите съвременници и като: активен турист-планинар; каращ каяк до дълбока старост; любител фотограф; член на Клуба на изследователите в Ню Йорк; президент на Американското философско общество, основано от Бенджамин Франклин и др. Удостоен е с много награди, най-значимата от които е Нобеловата награда за физиология или медицина през 1976 г. (споделена с Карлтън Гайгусек) за „представянето на нови възгледи за механизмите на заразяване болести“. За да почете г-р Блумберг, СЗО избира неговата рождена дата (28 юли) за ежегодното отбелязване на Световния ден за борба с хепатитите с цел да се повиши осведомеността по отношение на този значим за общественото здраве проблем [6].

Заклучение

Това, което винаги е ръководило Блумберг и е смисъл на кариерата му, е спасяването на животи: „Това е нещо, което винаги съм искал да направя. Това ме привлече към медицината. Еврейският начин на мислене казва, че ако спасиш един единствен живот, ще спасиш целия свят и това ми повлия“.

Библиография

1. Baruch S. Blumberg. Biographical. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1976/blumberg/biographical/>
2. Baruch S Blumberg, MD, PhD: A Life. <https://www.foxchase.org/about-us/history/discoveries-fox-chase-research/baruch-blumberg-md-phd-research/biography>

3. Charles W. Carey. American biographies. American scientist. Facts on file, Inc., Infobase Publishing, USA, 2006.
4. Levene C, Blumberg BS. Additional specificities of Australia antigen and the possible identification of hepatitis carriers. Nature. 1969 Jan 11;221(5176):195-6.
5. Smith C. The Australia (Hepatitis-associated) Antigen. Res Medica. 1;7(1).
6. W. Thomas London. Baruch Blumberg. Biographical memoirs. file:///E:/B. Blumberg/blumberg-baruch.pdf