

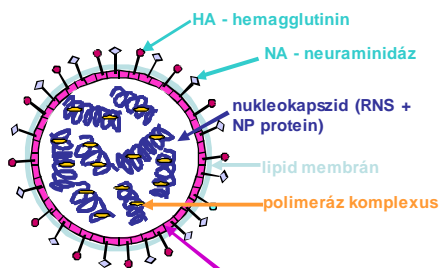
Orthomyxoviridae

- Az influenzavírusok az orthomyxovírusokhoz tartoznak.
- Világszerte súlyos légúti megbetegedéseket okoznak.
- Az influenzavírusok megbetegíthetik az embert és különböző állatokat (emlősöket és madarakat).
- A myxovírus elnevezés a sejtfelszíni mukoproteinek iránti affinitást fejezi ki (myxa=mucus).

Orthomyxoviridae influenzavírus A, B, C

- A típus: ember, sertés, szárnyasok
- B, C típus: csak ember
- 100 nm, helikális szimmetriájú vírus
- gömb/hosszúkás alak

ORTHOMYXOVIRUS

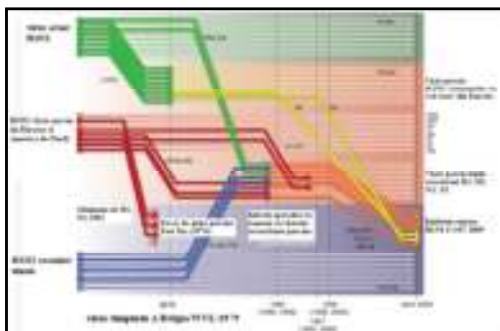


A, B, C típusok: NP, M1 fehérje
altípus: HN

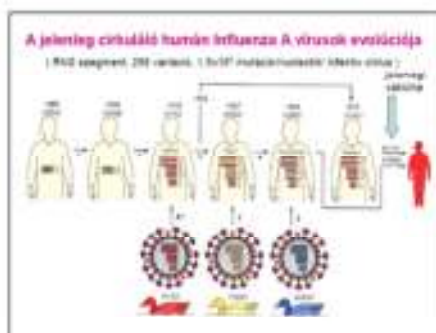


- genom: 8 szegmentumból álló – ssRNS
- Strukturfehérjék (PB1-v, PB2-m, PA-m), nukleoproteinek (NP-as) – genomhoz kapcsolódnak
- M – matrix fehérje (M1, M2 -eás) – összeépülés
- lipidtartalmú burok: vírus-specifikus glikoproteinek – HA-as, NA-eás

A H1N1v

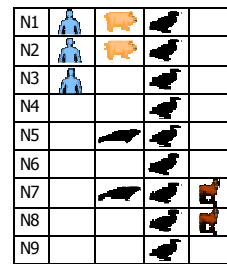


5
Nature



Antigénszerkezet

- **belső antigének:**
nukleoproteinek (A, B, C), RNS dependens RNS polimeráz
stabilak
- **külső antigének: glikoproteinek (HA, NA)**
H, N antigének
 - H: 1-15 (embernél 1,2,3,5,7,9)
 - N: 1-9 (embernél 1,2,3,7)
 - altípusok: H1N1, H3N2, H5N1
 - független szerkezeti változás



8

Hemagglutinin

- glikoprotein tüskék formájában van jelen
- aminosavszekvenciája és fehérjestruktúrája ismert.
 - gömbszerű feji rész - három alegységből áll
 - pálca alakú szárral rendelkezik, ami áthalad a peplonon. A szárcska részét képezi egy peptid, ami a vírus fúzióját biztosítja a sejtmembránnal.
- biztosítja a vírus kapcsolódását a fogékony sejthez, azáltal, hogy a sejt felszíni receptorokhoz (szíálsav tartalmú oligoszacharidok) kötődik.
- szerkezete meghatározza a gazdaspektrumot.
- az ellene termelődött ellenanyagoknak neutralizáló hatásuk van, a vírus infektivitását felfüggesztik.
- az új törzsek kialakulásának oka elsősorban a HA variabilitása és ebből következően jönnek létre ismételt influenzajárványok.

Neuraminidáz

- felépítése hasonlít a HA-éhoz
 - 4 alegységből álló gömbszerű feji rész
 - transzmembrán rész átszeli a peplont.
- exoglikozidáz – szíálsavat bontja
- elősegíti a vírusnak a sejtbe való bejutását.
- a fertőzött sejt felszínén levő HA receptorainak lebontásával megelőzi a sejtnek a fertőződését további vírusokkal és a bimbózással kijutó vírionok sejt felszíni receptorokhoz való aggregációját
- részt vesz a víruspartikulák sejtből való kiszabadulásában
- szerepe van a gazdaspektrum és egyes törzsek neurovirulenciájának meghatározásában
- A NA ellen képződő ellenanyagok csak részlegesen gátolják a vírionok infektív hatását.

ANTIGÉN DRIFT

- HA, NA szerkezetében pontmutációk
- a meglévő ellenanyagok nem védenek
- sporadikus megbetegedések, kisebb járványok (1-3 évente)

ANTIGÉN SHIFT

- "új" HA vagy NA proteinek, új altípus kialakulása rekombináció révén
- immunválasz nem véd új altípussal való fertőzésektől
- pandémia

Patogenezis

- A fertőzés emberről emberre terjed – cseppfertőzés vagy direkt kontaktus
- A behatolási kapu a **légutak** nyálkahártyája.
- A vírus a légzőszervek **epitheliális** sejtjeiben szaporodik.
- A **NA** csökkenti a mucos réteg viszkózitását, megszüntetve a nyákréteg védő hatását, így szabadon maradnak a sejtfelszíni receptorok, lehetővé téve a vírusok bejutását a sejtekbe.
- A vírus **apoptosis** indukáló hatással is rendelkezik, a fertőzés következtében a sejtek elpusztulnak.
- A vírusreplikáció **sejtnekrózist** és a nyálkahártya károsodását hozza létre.
- A vírussal fertőzött sejtek elpusztításában szerepet játszanak a citotoxikus T **limfociták**, amelyek felismerik a vírusantigéneket a sejtek felszínén.

- a **vírusürítés**a tünetek megjelenése előtt 1 nappal jelentkeznek, 2-3 napig nagyfokú, aztán csökken.
- a **lappangási idő** 1-4 nap, a vírusinokulum dózisától és a gazdaszervezet immunstatusától függően. A különböző altípusok esetén az infekzív dózis változó.
- az epitheliális sejtek károsodása miatt a szervezet fogékonyabbá válik másodlagos légúti bakteriális fertőzésekkel (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) szemben.
- a fertőzés helyi tünetei oedemával és mononukleáris sejtek infiltrációjával magyarázhatók
- az általános tünetekért citokin aktiváció felelős.

Betegség

- A szövődménymentes influenza ép immunitású egyéneknél alakul ki, egy autolimitált betegség, ami egy hét után gyógyul.
- A leggyakoribb szövődmény a magas halálozási aránnyal járó pneumonia. (idősekénél, krónikus megbetegedésben szenvedőknél)
- Más szövődmények érinthetik a szívet (myocarditis, pericarditis), vagy az idegrendszert (encephalitis).
- Főleg gyermekeknél Reye-szindróma alakulhat ki, amikor az encephalitishez a máj zsíros degenerációja társul. Ez a szövődmény összefüggésbe hozható szalicilátok adagolásával.

	A	B	C
a betegség súlyossága	++++	++	+
állatoknál	igen	nem	nem
pandémiák	igen	nem	nem
járványok	igen	igen	sporadikus
antigén változás	shift, drift	drift	drift
szegmentált genom	igen	igen	igen
felszíni glycoprotein	2	2	(1)

Immunitás

- immunitás altípus specifikus
- HA és NA ellen képződő ellenanyagok
- HA elleni ellenanyagok jelenléte csökkenti a fertőzés valószínűségét
- NA elleni ellenanyagok csökkentik a betegség súlyosságát és a beteg fertőzőképességét.
- az ellenanyagok megtalálhatók a szérumban, orrváladékban.
- a celluláris immunitás típus specifikus, szerepe nem kellőképpen tisztázott.

Járványtan

- A és B influenzavírus járványokat okoz
- az influenza A vírus pandémiákat hoz létre
- sporadikus, enyhébb megbetegedésekért túlnyomóan a C típus felelős
- A típus okozta járványok 1-3 évente jelentkeznek
- B típus 3-6 évente
- a járvány méretét és súlyosságát meghatározza az új altípus és a populáció immunválasza közötti kölcsönhatás.
- az antigén drift miatt rendszerint nincs megfelelő védettség a populációban.

Pandémiák

- Mérsékelt égövben a járvány szezonálisitást mutat, a hideg évszakokra jellemző.
- A járványok közötti időszakban a vírus nincs jelen a populációban, hanem minden hideg évszak kezdetén más földrajzi területekről kerül át.
- A meleg éghajlatú területeken egész év folyamán előfordul a betegség.
- A pandémiák szabálytalan időközönként, 10-40 évente jelentkeznek. Kiváltásukban antigén shift révén kialakult vírus szerepel.

- 1918-19: Spanyol nátha
- 1957-58: Ázsiai nátha
- 1968-69: Hong Kong-i nátha
- 1977: orosz

- A betegség forrása a beteg ember, nem létezik latens és perzisztens fertőzés.
- Lehetséges a terjedés emberről állatra, állatról emberre.
- A vírus rezervoárját madarak képezik, gyakrabban vízi vagy vándor madarak, ritkábban házi szárnyasok.
- A szárnyasoknál a fertőzés leggyakrabban tünetmentes, de előfordulhat generalizált fertőzés is idegrendszeri tünetekkel.
- A kacsáknál a vírus nemcsak a légutakban, hanem a tápcsatornában is szaporodik és az ürülékkel jut a külvilágba.
- A vadon élő szárnyasokról a vírus ráterjed házi szárnyasokra, vadon élő emlősökre (nerc), vízi emlősökre (bálna, fóka, delfin), házi emlősökre (lovak, sertések) és emberre.

- A madarokról az emberre való terjedés nehéz a faji határok és a sejtfelszíni receptorok különbözősége miatt.
- A sertésnél jelen van mindkét típusú receptor (szárnyasokra, ill. emberre jellemző receptorok egyaránt), így a sertésben megvalósulhat az emberi és a szárnyas eredetű vírusok keveredése és kialakulnak az új antigénszerkezetű vírusok.
- Embernél a fogékonyság általános.

Diagnózis

- vírusizolálás: tojás, sejtenyészet (3-10 nap)
- IF – 2-4 óra
- RT-PCR – 2-4 óra
- szerológiai diagnózis – 2 hét (savópár)
- klinikai kép + járványtani adatok

Kezelés, profilaxis

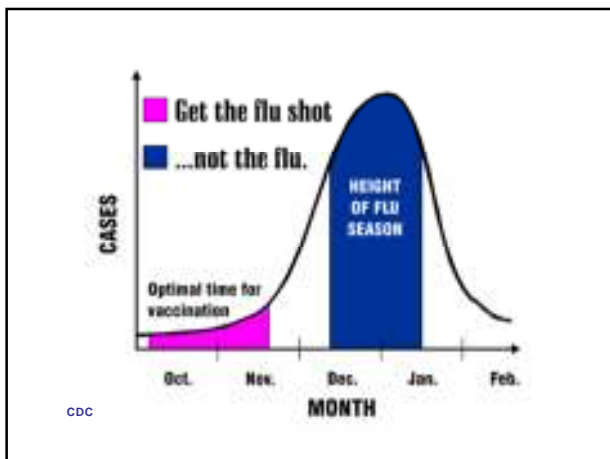
- antivirális szerek
- oltóanyag
 - inaktivált vírus, H, N alegység vakcina, helyileg alkalmazott vakcinák
 - a fő antigéntípusok elleni oltóanyag:
 - A - H1N1
 - A - H3N2
 - B
 - minden évben kiválasztják az altípus variánsokat az optimális védetség biztosításáért

TIV 2009/2010

- A/Brisbane/59/2007 (H1N1)
- A/Brisbane/10/2007 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008

Forgalomban levő vakcinák

- **TIV**
 - Fluzone – Sanofi Pasteur
 - Fluvirin – Novartis
 - Fluarix – GSK
 - Fluluval – GSK
- **LAIV**
 - FluMist - MedImmune



H5N1

- 1996 – Kína – Guangdong – liba
- 1997 – Hong-Kong – több gócs
- 2003 február – első emberi megbetegedések
 - 2 eset Hong-Kong
 - 1 eset Kína
- 2003 november – Kína – emberi betegség
- 2003 dec. – 2004 jan. Thájföld – 2 tigris, 2 leopárd

H5N1

- 2004 – Vietnám – szárnyasok, később emberi megbetegedések
- 2004 – Hong-Kong – vadon élő szárnyasoknál
- 2004 – Thájföld, Indonézia, Malajzia
- 2004 okt. – Brüsszelben 2 fertőzött vadászsólyom Thájföldről
- 2004 – 147 tigris – Thájföld
- 2005 – Oroszország, Kazahsztán

H5N1

- 2005 okt. 6 – Törökország - szárnyasok
- 2005 okt. 7 – Románia – 2006 július - szárnyasok
- 2005 okt., nov. – Horvátország, Nagy Britannia, Kuwait, Ukrajna - szárnyasok
- 2006 jan. – Irak – macskák
- 2006 febr. – Bulgária, Görögország, Olaszország, Szlovénia - szárnyasok

H5N1

- 2006 – Németország, Egyiptom, Franciaország, India, Ausztria, Malajzia
- 2006 febr. – Magyarország – hattyú
- 2006 jún. – házi szárnyasok
- 2006 aug. – AEÁ – Michigan-tó – hattyú, Pennsylvania – vadkacsa
- 2007 jan. – Magyarország – házi szárnyasok

H5N1

- Emberi megbetegedések
 - Összesen: 335 eset, 206 halott
 - 2007-ben: 72 eset, 48 halott
 - Indonézia (113), Vietnám (100), Egyiptom (38), Thájföld (25), Kína (25), Törökország (12), Azerbajdzsán (8), Kambodzsa (7), Irak (3), Laosz (2), Nigéria (1).

H5N1 - gócek

- Vietnám 2406
- Thájföld 1137
- Egyiptom 341
- Indonézia 261
- Törökország 212
- Románia 162
- Oroszország 140
- Kína 88
- ...
- Magyarország 9

H1N1v

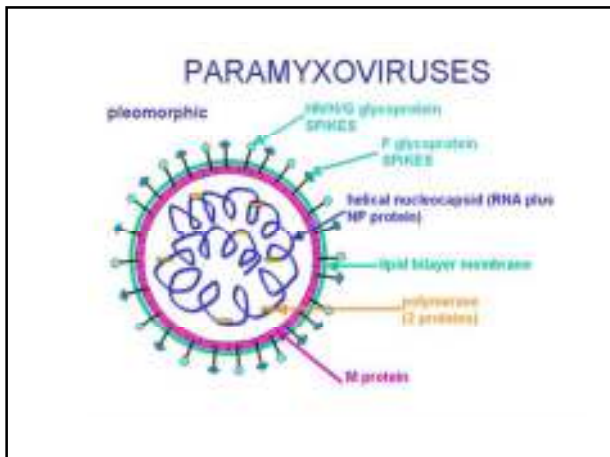
- Járvány:
 - Első esetek: 2009 március Mexico
 - ILL – Influenza-like illness
 - Első haláleset: 2009 április 13
 - Európában 2009 április végén – május elején regisztrálták az első eseteket
 - Romániában: 2009 december 7 – összesen **3881** megbetegedést regisztráltak (12 halott)

Paramyxoviridae

- Paramyxovirus
 - Parainfluenza
 - Mumps
- Morbillivirus
- Pneumovirus – Respiratory Syncytial Virus



- genom: - ss RNS, nem szegmentált
- burokkal rendelkezik
- a nukleokapszid: szabálytalan fonal alakú
- struktúrfehéjék:
 - NP – helikális nukleokapszid
 - H N – hemagglutinin, neuraminidáz
 - F glikoprotein – fúzió, syncytium
 - M – virion összerendeződése
- stabil antigénszerkezet



Parainfluenzavírus

- 4 típus
- légúti megbetegedés, virémia nincs
- immunválasz: típusspecifikus
- profilaxis -

Mumpszvírus

- parotis gyulladása
- pancreas, herék, petefészkek, vese, KIR
- Patogenezis:
 - cseppfertőzés
 - szaporodás a nyálmirigyekben, viraemia
 - szisztémás vírusbetegség, a parotitis csak egy megnyilvánulása
- Immunitás: életre szóló, HN elleni ellenanyagok
- Profilaxis: attenuált vírust tartalmazó vakcina (mono-, bi-, trivalens MMR)

Morbillivírus

- kanyaró – maculopapulosus bőr- és nyálkahártyaelváltozások, láz, légúti tünetek, szövődmények
- Patogenezis:
 - behatolás – légutak/conjunctiva
 - szaporodás a légutak sejtjeiben, regionális nyirokcsomókban: I. viraemia
 - szaporodás: RES: II. viraemia – célszervek (bőr, légutak, conjunctiva): a betegség tünetei
 - lappangási idő: 9-11 nap, a fertőzés után 14 nappal ea-k jelennek meg (csökken a láz, kiütések enyhülnek)

- Szövődmények - immunszuppresszió:
 - tüdőgyulladás, középfülgyulladás
 - bakteriális fertőzések (gennykeltők, *Mycobacterium tuberculosis*)
 - encephalitis (SSPE)
- Profilaxis
 - monovalens
 - MMR – attenuált vírus

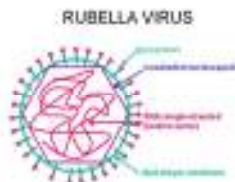
RSV

- csecsemők és kisgyerekek alsó légúti megbetegedései
- nem alakul ki viraemia, a vírus sejtről-sejtre terjed
- celluláris immunitás
- humorális immunitás: secretoros IgA, szérums IgM, IgG – részleges védettség
- anyai ea: első 2 hónapban védettség

Togaviridae

Rubeolavírus

- genom: + ss RNS
- ikozahedralis szimmetria
- burok – glikoprotein tüskék
- Antigének
 - ribonukleoprotein
 - glikoprotein – hemagglutináló hatás
 - 1 szerotípus



Fertőzés

- postnatalis:
 - cseppfertőzés: légutak: I. viraemia
 - RES, II. viraemia, szóródás
 - kiütések: arc – test, maculopapulosus
 - nyirokcsomóduzzanat: fül mögött, tarkón
 - szövődmény: thrombocytopenia, encephalitis
 - tünetmentes fertőzés

- congenitalis fertőzés
 - a vírus átjut a placentán, a magzat szerveiben szaporodik
 - fejlődési rendellenességek
 - szív
 - érzékszervek
 - szellemi retardáció

Profilaxis
MMR

Picornaviridae

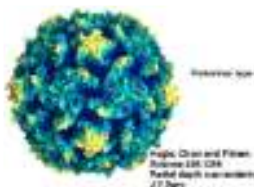
- a gerincesek legkisebb vírusai (28 nm)
- + ss RNS
- ikozahedrális szimmetria
- peplon nincs

Emberi megbetegedést okozó picornavírusok

GENUS	Vírus
Enterovírus	poliovírus Coxsackie A, B vírus echovírus enterovírus (68-71)
Hepatovírus	Hepatitis-A-vírus
Rhinovírus	rhinovírus
Cardiovírus	encephalomyocarditis-vírus
Aphovírus	száj- és körömfájás vírus

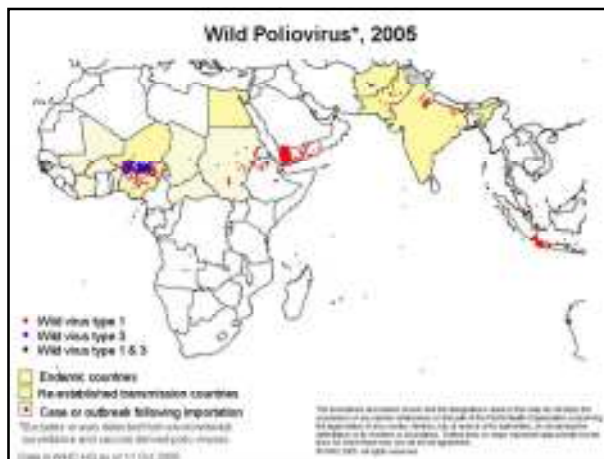
Poliovírus

- 1, 2, 3-as típus
- emberi vagy majom eredetű sejtenyészetekben replikálódnak
- nukleinsav infektivitása
- sejtkárosító hatás



- Poliovírus 1, 2, 3 szerotípus
 - behatolási kapu – enterális
 - szisztémás fertőzés
 - járványos gyermekbénulás
 - különböző formák
 - paralitikus
 - nem paralitikus
 - KIR: gerincvelő elülső szarvának motoros sejtjeinek pusztulása – bénulás
 - nyúltvelői paralízis
 - károsodás mértéke: vírus neurovirulenciája, trauma, a szervezet kifáradása

- járványtan
 - fecal-oralis terjedés
 - az oltás bevezetése előtt járványok
 - 2002-ben az EVSZ vad poliovírus-mentesnek nyilvánította Európát
- profilaxis
 - IPV – Salk – inaktivált vírus
 - OPV – Sabin – attenuált vírus



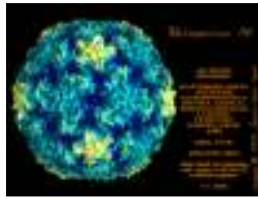


Coxsackie A, B

- 30 szerológiai típus
 - A csoport –egerek izomgyulladás
 - B csoport –egerek generalizált fertőzése
- Terjedés: faecalis-oralis, cseppfertőzés
- Patogenezis:
 - A csoport: bőr, nyálkahártya érintettség - herpangina
 - B csoport: szervi érintettség (szív, máj, pancreas, Bornholm betegség)
 - mindkettő: meningitis, bénulások

Rhinovírusok

- a közös népies nátha kórokozói
- csak a felső légutakat érintik
- Járványtan:
 - emberről emberre terjednek
 - légúti váladék aeroszolja révén
 - indirekt módon
- Típus-specifikus immunitás - szekretoros IgA
- Vakcina: nem gyártanak



- Encephalomyocarditis vírusa
 - állatok
 - ember: Mengo-láz (KIR, szív, vázizomzat)
- Száj- és körömfájás vírusa
 - sertések, szarvasmarhák betegsége
 - ember: enyhe megbetegedés
 - hólyagok: száj nyálkahártyáján, kéz bőrén



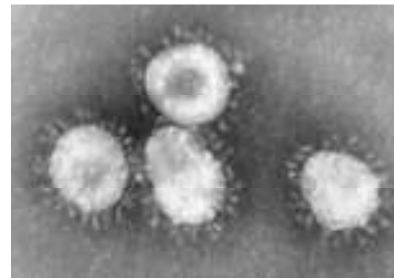
Caliciviridae

- Calix = kehely, a virion felszínén bemélyedések
- + ss RNS
- Ikozahedrális szimmetria
- Burok nincs
- Képviselek: Norwalk, Hawaii

- iskolás gyermekek, felnőttek: gastroenteritis
- a jejunum mikrovillusai károsodnak
- terjedés: széklettel
- Rezisztencia: savval és étterrel szemben ellenálló, klórozott csapvízben fertőzőképesek maradnak

Coronaviridae

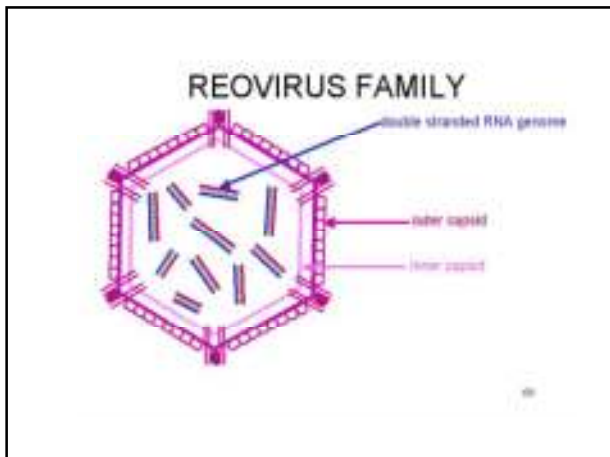
- + ss RNS
- helikális szimmetria
- peplon – glikoproteinek (E1-3)
- E2 kocsányon ülő bunkó forma: napkorona



- Tropizmus: légúti, gastrointestinális epithélium
- Felső légúti hurut, tüdőgyulladás
– SARS (severe acute respiratory syndrome)
- Gastroenteritis – hámsajtpusztulás, felszívódási zavar

Reoviridae

- ds RNS, szegmentált
- kubikális szimmetria
- két retegű kapszid: belső csoportspecifikus, külső típus-specifikus
- burok nincs
- pseudoenvelop



Rotavirus

- Ikozahedrális szimmetria
- Kettős kapszid
- 11 szegmentumból álló genom
- belső fehérjék: küllőszerű elrendeződésben
- külső fehérjék: abroncs

- külső struktúrfehérjék - VP7, VP4
 - VP4 – hemagglutinin
- core proteinek- VP 1, 2, 3, 6
 - VP6 fontos antigén determináns
- Csoportok – antigén szerkezet alapján (A-F)
- Legalább 15 különböző szerotípus
 - 6 szerotípus (P) – VP7
 - 9 szerotípus (G) - VP4

- ## Patogenézis
- Célsejtek - enterocyták
 - Proteázok leemésztik a külső kapszidot (VP4) – elősegíti a tapadást
 - A vírus endocitózissal jut be a gazdasejtbe, a citoplazmában replikálódik
 - Citopatogén hatás
 - A székletben nagy mennyiségben vannak jelen a virionok
 - Vizes hasmenés
 - Laktóz intolerancia
 - Viraemia, légúti lokalizáció

- ## Járványtan
- világszerte előfordul
 - évente 600,000-850,000 haláleset
 - 3 éves korig megjelennek az ellenanyagok
 - mérsékelt égövön a betegség főként a hideg évszakban jelentkezik
 - a betegség a trópusokon nem mutat szezonalitást
 - lappangási periódus - <4 nap
 - vírusürítés – a hasmenés kezdete előtt és a klinikai gyógyulás után néhány napig
 - életkor
 - csecsemők és kisgyermekek
 - 4 hónap – 2 év - klinikai tünetekkel járó fertőzések
 - újszülötteknél az anyai ellenanyagok védettségét biztosítanak

- ## Járványtan
- Tünetmentes fertőzések előfordulnak
 - Főként felnőtteknél gyakoriak
 - Sok eset és járvány nosocomialis
 - Terjedés
 - fecal-oralis úton
 - víz és élelmiszerek közvetítésével
 - légúti váladékokkal
 - Hasmenéses székletben 10^{10} virion/g
 - Fertőző dózis 10-100 pfu

Laboratóriumi kórjelzés

- Vírusantigének kimutatása a székletből
 - ELISA
 - Latex-agglutináció
- EM – virionok jellegzetes morfológia
- Nukleinsav kimutatási módszerek

Orthoreovírus (respiratory enteric orphan)
– enteritissel társuló légúti megbetegedések

Orbivírus

- enyhe lefolyású betegség
- tünetmentes fertőzés

Coltívírus

- Colorado-kullancsláz

Arbovírusok

Arthropode borne

- Togaviridae – Alphavírusok - encephalitis
- Flaviviridae – sárgaláz, kullancsencephalitis, dengue-láz
- Bunyaviridae – encephalitis, haemorrhágiás láz

Robovírusok

Rodent borne

• Bunyaviridae

Hantavirus genus

- Hantaan – nephritis + haemorrhágiás láz (Korea)
- Puumala – nephropathia epidemica (Skandinávia)
- Sin Nombre – hantavirus tüdő szindróma (USA)

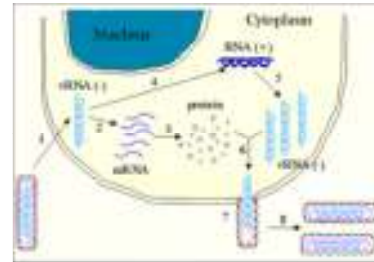
- Arenaviridae: arena – homok
Haemorrhágiás láz
 - Lassa - Nigéria
 - Junin – Argentina
 - Machupo – Bolívia

Filoviridae

- filamentózus részecskék
- haemorrhágiás láz
- emberről emberre terjed
- Marburg, 1967
- Ebola, 1976 Zair, 2003 Kongó



- Morfológia, felépítés
 - helikális
 - negatív, ss RNS, nem szegmentált
 - méretek: 900 nm, 80 nm
 - Nukleoprotein, glikoprotein, 7 polipeptid, polimeráz, 4 fehérje, ismeretlen szereppel
 - Gazdasejtből származó peplon
- Osztályozás
 - 4 altípus – Sudan, Zaire, Cote d'Ivoire, Reston



- EBO-S
 - 1976 (284/150)
 - 1979 (34/22)
- EBO-Z
 - 1976 (318/280)
 - 1977 (1/1)
 - 1994 (44/28)
 - 1995 (317/247)
 - 1996 (37/21; 62/41)
- EBO-CI
 - 1996 csimpánzok
- EBO-R
 - 1989
- MBG
 - 1999

EHL

- hirtelen jelentkező magas láz, gyengeség, izomfájdalmak, fejfájás, torokfájás
- hányás, hasmenés, kiütések
- máj és vesefunkciók károsodása, vérzések

- Rezervoár – ismeretlen
- Kezelés
 - tüneti
 - passzív immunizálás
- Profilaxis – nincs oltóanyag





Rhabdoviridae

- természetben elterjedtek
- gerinceseket megbetegítő vírusok a Vesiculovírus (Vesicularis stomatitis vírusa), Lyssavírus és az Ephemerovírus genusba tartoznak

A virion szerkezete

- a vírusgenom negatív, egyszálú RNS-t tartalmaz, melyet kapszid és burok vesz körül
- a kapszid RNS-dependens RNS-polimeráz enzimet tartalmaz
- a virion felszínén tűskeszerű nyúlványok helyezkednek el
- a virion lövedék alakú
- a víruspartikula mérete: 75x180 nm
- EM kép jellegzetes
- egy szerotípusa ismert

Rhabdovírus

