

Általános vírustan

Számos fertőző betegség kiváltásában vírusok szerepelnek. Egyes vírusok azért fontosak, mert az általuk kiváltott betegségek súlyosak, gyakran halálos kimenetelűek (hepatitisz, AIDS, veszettség, hemorrhágiás láz, encephalitis). Más vírusok akut betegséget okoznak, ritkábban alakulnak ki szövődmények (influenza, kanyaró, mumpsz, különféle herpesvírusok által okozott betegségek, légúti és gastro-intestinális traktust érintő fertőzések).

Néhány vírus jelentőségét az adja, hogy fejlődési rendellenességet (rubeola, citomegalovírus) okoz. A vírusok egy különleges csoportját képviselik azok, amelyek malignus megbetegedéseket hoznak létre (HBV, HCV, HPV, EBV, HHV8, HTLV-1).

A vírusok jellemzése

A vírusok a kórokozók egy heterogén csoportját képviselik, különböznek méretben, alakban, komplexitásban, a gazdaspektrumban és a gazdára kifejtett hatásban.

A vírusok jellemzői: a genomjukat nukleinsav alkotja, amely vagy DNS, vagy RNS, ezt körülveszi egy védő jellegű fehérjeréteg, komplexebb vírusoknál lipidek és szénhidrátok is jelen vannak.

Élő, fogékony sejtekben képesek szaporodni, kihasználva a sejt energiatermelő és fehérjeszintetizáló rendszerét. Genetikai parazitáknak tekinthetők, ugyanis átállítják a sejt működését a víusrészecskék termelésére a saját genomjukban levő genetikai információk alapján.

A vírusok nm nagyságrendűek, a legkisebb vírusok a Parvovirusok (20 nm) a legnagyobbak a Poxvírusok (400 nm). A Filovírusok hossza 10000 nm is lehet, de átmérőjük 80 nm. A vírusok csak elektronmikroszkóppal tanulmányozhatók több 1000xes nagyítással.

A vírusok megjelenési formái:

Vegetatív vírus: intracellulárisan található vírus. A gazdasejt genomjába integrálódott vírusgenom a provírus.

Virion: extracellulárisan található, meghatározott fizikai és kémiai szerkezettel rendelkezik, nem mutat életjelenségeket és megfelelő körülmények között megőrzi fertőzőképességét.

Az intracellulárisan található vírusrészecskék élőknak tekinthetők, ugyanis képesek önmaguk megsokszorozására, de a sejten kívül található virionok csupán fehérjeburokban levő géncsoportot képviselnek. Az élő szervezet fogalmát nem alkalmazzuk a virionokra, helyesebb, ha funkcionálisan aktív vagy inaktív részecskékként nevezzük meg őket.

A vírust meghatározó kritériumok

- egyféle nukleinsavat tartalmaz
- fogékony sejtbe jutva vírusnukleinsav irányítja a replikációt
- a vírusnukleinsav csak a gazdasejt bizonyos bioszintetikus folyamatainak jelenlétében képes replikációra
- nem képes kettéosztódásra
- nincs saját riboszómája, önmagában nem képes a replikációra

A vírus nem sejtes fertőző ágens, amely csak egyféle kódoló nukleinsavból és fehérjéből áll.

A vírusok eredete

A vírusok fontos szerepet játszottak az élővilág fejlődésében, nem csupán az általuk okozott betegségek szelektáló hatása folytán, hanem azért is, hogy transzdukció vagy valamely hasonló folyamat útján hozzájárulhattak az evolúció irányát meghatározó sejt-DNS növekedéséhez illetve fejlődéséhez.

A vírusok eredete nem ismert pontosan, erre vonatkozóan kétféle elmélet létezik. Az egyik szerint a vírusok megjelenése a sejtek retrográd evolúciójának eredménye, a másik szerint a vírusok autonóm replikációt kialakító, a gazdasejt DNS-éből vagy RNS-éből származó, önálló génszakaszok, amelyek képesek sejten kívül is fennmaradni.

A virion szerkezete

A vírusok felépítésében nukleinsavak és fehérjék vesznek részt.

A vírusok nukleinsava limitált mennyiségű genetikai információt tartalmaz, ami a szaporodásához elengedhetetlenül szükséges. A virion fehérjeburkának kevés, különböző fehérjemolekulából kell állnia, ezek sokszorosán ismétlődnek, stabil egybeépülésük minimális energiaigénnyel vagy spontán történik, hogy erre a célra ne kelljen külön genetikai információt hordoznia a vírusnak.

A kapszid a nukleinsavat körülvevő fehérjeburok morfológiai egységekből, kapszomerekből épül fel. A nukleinsav és a hozzá szerkezetileg kapcsolódó fehérjék együtt képezik a nukleokapszidot, amely bizonyos vírusok esetén magát a viriont jelenti. A kapszid szabályos kristály vagy csőszerű képződmény, egyes esetekben kétrétegű. A külső réteg felépítésének szimmetriája szerint különböztetjük meg a helikális és kubikális szimmetriájú virionokat. Kettős vagy binális szimmetria esetén a helikális és kubikális szimmetriatípus egyidejűleg megtalálható (bakteriofág). Bizonyos vírusok felépítése nem felel meg az eddig említett szimmetriatípusoknak, ezek a komplex szimmetriájú vírusok (HIV, poxvírus).

A vírusok más részénél a nukleokapszidot egy sejteredetű külső burok, peplon vagy envelop veszi körül, amibe vírusspecifikus fehérjék, glikoproteinek épülnek be (peplomerek, burokalegységek). A peplon a gazdasejt membránnal határolt sejtalkotójából származik, az érési szakasz vagy a kiszabadulás során kapcsolódik a vírushoz. A vírusspecifikus fehérje alegységek – peplomerek elektronmikroszkópos képen kiálló tüskékként látszanak.

A vírusok szimmetriatípusai

A nukleokapszid egységeinek térbeli elrendeződése adja meg a virionok jellegzetes alakját. Elektronmikroszkópos felvételek bizonyítják, hogy a virionok nukleokapszidja szimmetrikus szerkezetű, függetlenül attól, hogy a virion rendelkezik-e burokkal vagy sem.

Helikális vírusok

A szerkezeti egységek, amelyek ez esetben azonosak a kapszomerekkel, egyenként épülnek össze a kapszomereken áthaladó nukleinsavval. A nukleokapszidszállból egy csőszerű szerkezet jön létre, amelyben a szerkezeti egységek helix mentén helyezkednek el. A nukleinsav szállal szoros kapcsolatban vannak a köpenyfehérje alegységek. A helikális vírusok lehetnek pálca alakúak, pl. a dohánymozaik vírus (TMV), lövedék formájúak, pl. Lyssavírus, vagy fonalszerűek, pl. Filovírus. A helikális vírusok gömb alakot is felvehetnek, ha a nukleokapszidszállon másodlagos csavarulatok alakulnak ki és a virion külső burokkal is rendelkezik. A másodlagos csavarulatok lehetnek szabályosak (Orthomyxovirus) vagy szabálytalanok (Paramyxovirus). A helikális szimmetriájú vírusok osztályozásánál fontos kritérium a nukleokapszidszáll átmérője.

Kubikális vírusok

A köpenyfehérjét alkotó kapszomerek felépítésében több szerkezeti alegység vesz részt. A kapszomerek egy szabályos kristályrendszer szerint izometrikusan rendeződnek a legkevesebb energia felhasználásával. Ez a szimmetria az ikozaéder formájában valósul meg. Az ikozaéder 20 egyenlő oldalú háromszög által határolt alakzat, melynek 30 éle és 12 csúcsa van.

A háromszögek csúcsain levő alegységeket pentamereknek, a lapjain és élein levőket hexamereknek nevezzük, ezeket ui. öt, illetve hat szomszédos kapszomer veszi körül. Ez a típusú felépítés jellemző az adeno- és herpesvírusokra.

A picorna-, papova- és parvovírusok esetében az azonos felépítésű kapszomerek egyenlő távolságra helyezkednek el a virion középpontjától, nincsenek külön csúcsi kapszomerek.

A kapszidot felépítő kapszomerek elrendeződése szimmetrikus és ekvivalens. A kapszomerek száma meghatározott érték, jellemző az egyes víruscsaládokra.

Binális vírusok

A helikális és kubikális szimmetriatípusok kombinálódása révén jön létre a binális szimmetria. Binális vírusok a farkos bakteriofágok, a feji rész kubikális, a farki rész helikális szimmetriát mutat.

Komplex szimmetriájú vírusok

A komplex szimmetriájú vírusok közé soroljuk mindazon vírusokat, amelyek nem felelnek meg a fenti három csoport szimmetriaviszonyainak. Ide tartoznak a Poxvírusok, amelyek tojásdad alakúak, felszínükön fehérjék találhatók és ezt meg egy külső burok is borítja, amelyből tüskék állnak ki.

Egyes osztályozásokban a HIV-et is ebbe a csoportba sorolják.

A vírusok kémiai összetétele

Nukleinsavak

A vírusok felépítésében egyfajta nukleinsav vesz részt: DNS vagy RNS. A nukleinsav típusa, a szál milyensége és molekulatömege alapján történik a vírusok családokba sorolása. A DNS vírusok molekulatömege $1,5 \times 10^6$ Da (Parvovírus) és 2×10^8 Da (Poxvírus) között lehet. Az RNS vírusoknál a genomok tömege 2×10^6 Da (Picornavírus) és 15×10^6 Da (Reovírus) tartományban van. A genom mérete és bázisösszetétele a vírus aminosavkódoló kapacitását határozza meg.

A vírusnukleinsavak 7-400 gént tartalmazhatnak.

A nukleinsavak infektivitása alacsonyabb szintű, de a kapszidtól megfosztott nukleinsav gazdaspektruma szélesebb, mert kiesik a vírus és sejt felszíni struktúrák közötti receptorspecificitás. A poliovírus csak emberi sejtekben indít el vírustermelő ciklust, de a belőle kivont infektív nukleinsav megfertőz csirke és egérsejteket is.

A vírusgenom lehet:

-Egyszálú (ss – single stranded) / kétszálú (ds – double stranded) RNS vagy DNS

-Lineáris (RNS vagy DNS) / cirkuláris (DNS)

-Szegmentált / nem szegmentált (RNS)

-Osztatlan / osztott (RNS)

-Pozitív / negatív polaritású RNS szál: a pozitív polaritású szál önmagában fertőző, a fertőzött sejtben azonnal mRNS-ként működik, a negatív szálról egy mRNS-ként működő komplementer szál kell szintetizálódjon egy RNS polimeráz segítségével.

A nukleotidszekvencia, összetétel jellegzetes. Több vírus genomját egészben vagy részben sikerült szekvenálni és a kódolt fehérjéket meghatározni. A G/C arány felhasználható a vírusnukleinsav jellemzésére. A vírusgenom tanulmányozható restriktációs enzimek segítségével, amelyek specifikus nukleinsavszekvenciáknál hasítják a nukleinsavat és jellegzetes méretű, számú fragmentumok alakulnak ki.

Fehérjék

A vírusok 2-30 különböző vírusfehérjével rendelkeznek. Ezek lehetnek szerkezeti (strukturális) fehérjék vagy vírusspecifikus enzimek.

A virionban elfoglalt helyük szerint a fehérjék lehetnek külső vagy belső fehérjék.

A külső / kapszid fehérjék ellenállók a fehérjebontó enzimekkel szemben, fontos szerepet játszanak a genom védelmében. Specifikus affinitással rendelkeznek a sejt felszíni receptorok iránt, ami biztosítja számukra a fogékony sejthez való kötődést. Meghatározzák a virion szimmetriatípusát. Antigéndeterminánsokat hordoznak, az ezek hatására beinduló immunválasz hatékony lehet a virion ellen, megakadályozva annak valamely funkcióját. Bizonyos vírusok felszíni fehérjéi specifikus aktivitással rendelkezhetnek, pl. az influenzavírus hemagglutininje a vörös vértetek összecsapódását okozza.

A belső / core fehérjék szoros kapcsolatban állnak a nukleinsavval. Szintén belső fehérjék a virion saját enzimei.

A szaporodási ciklusban való megjelenésük illetve szerepük szerint a vírusfehérjék lehetnek korai, prekursor, illetve késői fehérjék.

A korai fehérjék nem szerkezeti elemek, a szaporodási ciklus korai fázisában képződő polimerázok, a replikációs komplexek más elemei, olyan fehérjék, amelyek szerepe a transzkripció időbeli szabályozása. A korai fehérjék hatására a sejtciklus módosul, a sejt működése átáll vírusrészecskék termelésére.

A prekursor fehérjék átalakulás után, a késői fehérjék változások nélkül épülnek be a vírusba.

Enzimek

A vírusspecifikus enzimek közül a replikációhoz esszenciálisak a nukleinsav polimerázok (transzkriptázok, RNS, ill. DNS dependens RNS polimeráz, RNS, ill. DNS dependens DNS polimeráz), nukleázok, ligázok.

A replikációhoz nem feltétlenül szükségesek azok az enzimek, amelyek szerepét elláthatják a sejt hasonló enzimei: kinázok, dehidrogenázok, foszfatázok, neuraminidázok, lizozim.

Lipidek

A lipidek a peplonban találhatóak és a belső vagy külső sejtmembránokból származnak, amikor a nukleokapszid körülhatárolódik és lefűződik az érési folyamat során. Ez csak ott történik, ahol előzetesen vírusspecifikus fehérjék épültek a membránba.

A foszfo- és glikolipidek, neutrális zsírok sejtmembrán specifikusak, tehát ugyanazon vírust különböző sejtekben tenyésztve a peplon összetételében résztvevő lipidek szerkezete különböző.

Lipid tartalmú vírusok általában érzékenyek éterrel és szerves oldószerekkel szemben, hatásukra elveszítik fertőzőképességüket. Kivételt képez a hepatitis B vírus, ami igen ellenálló ezen szerekkel szemben.

A poxvírusok vírusspecifikus lipideket is tartalmaznak.

Szénhidrátok

A vírusburok glikoproteineket is tartalmaz. A fehérje komponens vírusspecifikus, a hozzákötődő cukorrész pedig sejt eredetű.

Szerepük a sejtek felszínén levő receptorokhoz való kötődés. Fontos antigéndeterminánsok, amelyekhez vírusneutralizáló ellenanyagok kötődnek.

A vírusok bioszintézisének molekuláris alapjai: produktív infekció

Vírusok szaporodása élő, fogékony sejtekben valósul meg. Fontos, hogy a sejt élő legyen, mert a vírusok replikációjához szükség van a sejt bioszintetikus folyamataira, másrészt pedig, hogy a sejt fogékony legyen a vírusfertőzésre, mert csak abban az esetben megy végbe a vírusszaporodás, ha a sejtbe való bejutás feltételei biztosítottak.

A vírusok által kódolt fehérjék részt vesznek a nukleinsav replikációban, a virionok összeépülésében, megváltoztatják a fertőzött sejtek működését és szerkezetét.

A fogékony sejt fertőzése nem jelenti automatikusan azt, hogy a replikáció végbemegy és infektív virionok szabadulnak ki a sejtől. Különbségek vannak az *in vitro* körülmények között végbemenő vírusszaporodás módja és a szervezetben létrejövő fertőzés lezajlása között.

A fertőzés produktív, ha a sejtek fertőzése után a replikáció végbemegy és érett virionok szabadulnak ki a sejtől. Ebben az esetben a vírusgenom teljes mértékben kifejeződik a sejtben, a sejt permisszív. Előfordul, hogy a fertőzött sejtben nem termelődnek új virionok, mert annak ellenére, hogy a sejt fogékony a fertőzésre, nem fejeződik ki az összes vírusgén, vagy a vírus nem rendelkezik a replikációhoz szükséges összes genetikai információval. Latens fertőzéskor a vírusgenom jelen van az ideiglenesen nem permisszív sejtekben, anélkül, hogy káros hatást fejtene ki.

Vírusszaporodás szakaszai

Adszorpció (megtapadás)

A vírusok a sejt felszíni receptorokhoz kötődnek. A adszorpció a vírus és a sejt közötti kapcsolat első lépése. A megtapadás általában 37°C-n megy legjobban végbe, kalcium és magnéziumionok elősegítik a folyamatot. A sejt felszínén található a vírusokkal kapcsolódó képletek, a receptorok. A virion felszínén levő antireceptorok a receptorokhoz kötődő molekulák, általában glikoproteinek. Az adszorpció

következtében a vírusrészecskében általában irreverzibilis változások jönnek létre, más esetben az adszorbeálódott virionok leválhatnak a sejtekről és másokat fertőzhetnek meg. A fertőzés multiplicitása a sejtfelszínre adszorbeálódott vírusok mennyiségét jelenti.

Penetráció

A vírusrészecske citoplazmába jutásának szakasza, energiafüggő folyamat.

Többféle módon mehet végbe. Bizonyos vírusoknál bekövetkezik a teljes vírus transzlokációja a plazmamembránon keresztül. Máskor a sejtmembrán körbefogja a vírusrészecskét, az érintett membránrészlet a vírust körülvéve lefűződik a sejt belseje fele. Így létrejön a virionok endocytosisa, ennek következtében citoplazma vesiculákba kerülnek. A penetrációnak ez a formája a viropexis. Sejtfúzióval is történhet a virionok bejutása, a virionburok fuzionál a plazmamembránnal, a fúziós proteinek hatására. Ha kellő számú vírussal történik a fertőzés, sokmagvú óriássejtek keletkeznek. A bakteriofágok esetén csak a nukleinsav injektálódik be a sejtbe.

Dekapszidáció

A sejtbe jutott vírusrészecskéből kiszabadul a nukleinsav. A kapszidfehérjéket a sejt saját enzimei, főleg a lizoszómákból származók emésztik le. Egyes vírusok elvesztik a burkot vagy a kapszidot a sejtbe való bejutáskor, más vírusoknál a kapszid eljut a nukleáris pórusokhoz és ott kiszabadul a DNS. A kapszid szoros kapcsolatban is maradhat a nukleinsavval.

A vírusreplikáció eddigi lépéseinek csekély a hatékonysága. Az adszorbeálódott vírusok egy része nem is jut a sejtbe, a bejutó genomok enzimatikusan károsodhatnak. Előfordulhat, hogy a dekaposzidált vírusrészecskék nem jutnak ki az endoplazmatikus vesiculákból.

Eklipszis

A vírusgenomok különbözősége miatt ebben a szakaszban változatos utakon folyik a replikáció. Az eklipszist nevezik sötét fázisnak is, ebben a szakaszban a vírusrészecskék nem mutathatók ki a sejtben, ez a vírusszaporodás szintetikus szakasza. Az eklipszis a dekaposzidációtól az új vírusrészecskék megjelenéséig tart, vírusfehérjék szintézise történik a gazdasejt fehérjeszintetizáló rendszerével.

A vírusokra jellemző a genom sejtben belüli szaporodásának helye. A vírusfehérjék a citoplazmában képződnek.

A különböző vírusok génexpressziós stratégiája eltérő. A vírusgenom megsokszorozódásában kulcsszerep jut a vírus-mRNS képzésének. A vírusgenomot képviselheti DNS vagy RNS.

Az eklipszis szakaszai:

1. mRNS transzkripció

A vírusgenomról a vírus-mRNS és replikatív intermedierek termelődnek, ez sejteredetű vagy vírusspecifikus enzimekkel folyik és komplex kontrollmechanizmusok alatt áll.

2. korai fehérjeszintézis

Az m-RNS translációja a riboszómákon történik, ennek eredménye lesz a korai fehérjék szintézise. A korai fehérjék vírusspecifikusak, nem épülnek be a vírusba, szabályozó szereppel rendelkeznek. Gátolják a gazdasejt saját DNS-, RNS- és fehérjeszintézisét. A fertőzött sejtekben elsősorban a vírus által kódolt genetikai információ fejeződik ki. A korai fehérjék között vannak enzimek is, amelyek a vírus DNS vagy RNS szintéziséhez szükségesek.

3. a vírusnukleinsav replikációja

4. mRNS transzkripció

5. késői fehérjeszintézis

A késői fehérjék struktúrfhérjék, amelyek beépülnek a keletkező virionokba illetve vírusspecifikus enzimek.

Morfogenézis

Az újonnan szintetizálódott vírusgenomok és struktúrfhérjék komplett vírusrészecskévé épülnek össze.

A morfogenézis szakaszában zajlik a vírusrészecskék összeépülése, érése. A sejt meghatározott helyén a virion minden építőeleme összegyűl és létrejön a víruspartikula alapstruktúrája. A folyamat lejátszódhat a citoplazmában vagy a sejtmagban. Ha az építőelemek elérnek egy adott koncentrációt, zárványok alakulnak ki, amelyek elhelyezkedése jellegzetes lehet és utal egy adott vírusfertőzésre, esetenként diagnosztikus értékű.

A vírusérés során a kapszidfehérjékben konformációs és strukturális változások jönnek létre, a nukleoproteinek a genommal kondenzálódnak. Ebben a szakaszban fontos szerep jut a vírusspecifikus enzimeknek a sejt saját enzimeinek tevékenysége mellett.

Az alkotórészek összeépülése érett, infekzív virionná nem jó hatásfokú, üres kapszidok is kialakulhatnak, vagy nem alakul ki kapszid.

A peplonnal rendelkező vírusoknál a vírusérés csak a sejtmembránon való kitüremkedés után ér véget.

Kiszabadulás

Az érés után, vagy az érési folyamat részeként szabadulnak ki a vírusok a gazdasejtből. Ez rendszerint a fertőzött sejtek szétesésével jár. Sok vírus esetén a

sejtek fokozatosan pusztulnak el, vagy akár hosszú ideig túl is élhetik a fertőzést. Léteznek vírusok, amelyek átjutnak egyik sejtől a másikba, anélkül, hogy az extracelluláris térbe kilépnének.

Egyes vírusok bimbózással szabadulnak ki a sejtől, azokon a helyeken ahol előzetesen vírusspecifikus glikoproteinek épültek be, ez a sejtfelszín megváltozását jelenti. A fertőzött sejtek így az immunválasz számára felismerhetőek. Bizonyos diagnosztikai módszerek is alapulnak azon a tényen, hogy a fertőzött sejtek membránjában vírusfajlagos glikoproteinek találhatók, ugyanis abban az esetben, ha ezek hemagglutininek, akkor a fertőzött sejtek felszínére vörösvértestek adszorbeálódnak. Egyes vírusok vesiculákban jutnak ki a sejtől.

A vírus érési ideje és a sejtől való kiszabadulás kezdete a fertőzéstől számítva általában eltérő a különböző vírusoknál és jellemző az egyes családokra. Egy fertőzött sejtben a körülményektől és a vírustól függően ezres, tízezres vagy százezres nagyságrendben képződhetnek virionok, a feleslegben termelődő, virionná össze nem épülő vírusrészecskék mellett.

A vírusok tenyésztése

Állatoltás

- fogékony állatfaj
- tünetek nem mindig specifikusak
- kísérleti állat latensen fertőzött lehet más vírussal

-jelenleg is használják az egerek oltását ha sejtenyészetek alkalmazása nem lehetséges vagy kevésbé informatív (pl. Coxsackie A és B vírusok elkülönítése).

Embrionált tojás

-csirkeembrió immunológiailag inaktív, az immunválaszból eredő szaporodásgátlás kiesik

-embrionális folyadékok formájában aránylag tiszta vírusszuspenziókat lehet előállítani

-vírusizolálási és szaporítási kísérletekben: 7-12 napos keltetett tojás

-különböző vírusok más és más embrionális szövetben szaporíthatók (chorioallantois membrán, amnialis oltás, allantoisban, embrióban)

Sejtenyészetek

1. primér tenyészetek – állatokból eltávolított szervekből, humán embrióból, tripszines emésztés, tápfolyadék, tenyésztő palack

2. diploid sejtvonalak – fibroblaszt eredetűek, 50-60 passzázsra keresztül szaporíthatók, eredeti karyotípust megtartják, sokféle vírussal szemben fogékonyak, széleskörű felhasználás
3. folyamatos sejtvonalak – embrionális vagy felnőtt, daganatos szövet, korlátlanul passzálhatók, immortalizált sejtek, nincs kontakt gátlás, heteroploid sejtvonalak (HeLa, HEP2, Vero)

Elnevezés, osztályozás

A vírusok osztályozása több tulajdonság figyelembe vételével történik.

A vírusrészecske nukleinsavtartalma alapján DNS vagy RNS vírusok csoportja különíthető el, ezek tovább osztályozhatók annak függvényében, hogy a nukleinsav egyszálú vagy kétszálú.

A víruscsaládok meghatározása a következő jellemzők alapján történik:

- a nukleokapszid szimmetriatípusa szerint helikális, kubikális, binális és komplex szimmetriájú vírusok különíthetők el
- a burok jelenléte vagy hiánya
- a kapszid összeépülésének helye
- a burok felvételének helye
- a kapszomerek száma, a nukleokapszid átmérője
- a virion átmérője
- a nukleinsav molekula tömege

További felosztás lehetséges antigénszerkezet, citotropizmus, virion enzimtartalma alapján.

Nemzetközi Vírustaxonomiai Bizottság (ICTV)

- víruscsalád (familia): *-viridae (Picornaviridae)*
- alcsalád (subfamilia): *-virinae (Alphaherpesvirinae)*
- nemzetség (genus): *-virus (Enterovirus)*

Gerincesek orvosi vonatkozású vírusai: DNS vírusok (6 család), RNS vírusok (13 család)

DNS: Adenoviridae, Hepadnaviridae, Herpesviridae, Papovaviridae, Parvoviridae, Poxviridae.

RNS: Arenaviridae, Bunyaviridae, Caliciviridae, Coronaviridae, Filoviridae, Flaviviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Picornaviridae, Reoviridae, Retroviridae, Rhabdoviridae, Togaviridae.

DNS vírusok osztályozása

Vírus-család (-viridae)	Kapszid-szimmetria	Peplon	Kapszid összeépülési helye	Burok-felvétel helye	Kapszomerek száma	Virion átmérője (nm)	DNS molekula-tömege ($\times 10^6$)
Parvo-	kubikális	-	sejtmag	-	12-32	18-22	1-2
Papova-					72	40-55	3-5
Adeno-					252	70-90	20-30
Herpes-		van	sejtmag	maghártya	162	120-200	80-130
Hepadna-			sejtmag, citoplazma	cpm., icpm.	180	40-48	2
Pox-	komplex	van	citoplazma	cpm.	-	250-400/200-250	130-200

RNS vírusok osztályozása

Vírus-család (-viridae)	Kapszid-szimmetria	Peplon	Kapszid összeépülési helye	Burok-felvétel helye	Kapszomerek száma/nk. átm.	Virion átmérője (nm)	RNS molekula-tömege (x10 ⁶)	
Picorna-	kubikális	-	citoplazma	-	32	22-30	2,5	
Calici-					32	35-39	2,8	
Reo-					32?	60-80	12-15	
Flavi-		van	citoplazma	cpm., icpm.	?	40-60	4	
Toga-					32/42?	60-70	4	
Orthomyxo-	helikális	van	citoplazma	cpm.	9-15	20-120	5	
Paramyxo-					13-18	150-300	6-8	
Filo-					50	80/14000	4,5	
Rhabdo-				cpm., icpm.	50	130-200/75	3-4	
Bunya-					icpm.	2-2,5	80-100	6-15
Corona-						11-13	60-220	5,5-8,1
Arena-	komplex	van	citoplazma	cpm.	-	50-300	3	
Retro-				cpm., icpm.		80-100	3-4	

nk. átm. – nukleokapszid átmérője

cpm – citoplazmamembrán

icpm – intracitoplazmatikus membrán

Szubvirális ágensek

A vírusoknál egyszerűbb kórokozók, vagy csak nukleinsavat, vagy csak fehérjét tartalmaznak.

Viroidok

A viroidok növényi kórokozók, amelyek nem tartalmaznak fehérjét, csupán nukleinsavat. A sejtmag kromatinállományában található, egyszálú, cirkuláris RNS molekulák (246-375 nukleotid). Nincs virion fázisuk, mégis szaporodó és fertőzőképes ágensek, amelyek kontakt módon jutnak egyik növényegyedből a másikba.

A betegség kiváltásában játszott szerepük nem tisztázott minden részletében.

Prionok

A prionoknak két formája ismert, a normális és a kóros.

A normális prionproteinek (PrP^c) egészséges szervezetekben előforduló fehérjék, amelyek a központi idegrendszer, lép és nyirokcsomó sejteinek membránjához kötötten található meg. A PrP^c-t kódoló gén megtalálható a sejt genomjában, a fehérje gazdaszervezetben betöltött szerepe jelenleg ismeretlen. A celluláris prionproteinek fehérjebontó enzimek hatásával szemben érzékeny, felépítésében α -hélixeket tartalmaz.

A fehérje konformációváltozása kóros prionprotein (PrP^{sc}) kialakulásához vezet, ami a prionbetegségek megjelenéséért felelős. A kóros prionban az α -hélixek β -lemezes szerkezetűvé alakulnak és fehérjebontó enzimekkel szemben rezisztensek. Ellenállóképességük kifejezett hővel és fertőtlenítőszerrel szemben.

A betegség patomechanizmusára vonatkozóan több elméletet is kidolgoztak.

A heterodimer képződésén alapuló elmélet szerint fertőzés folyamán bekerülő kóros prionfehérjék szoros kapcsolatba kerülnek az egészséges prionfehérjékkel, heterodimerek alakulnak ki. A kóros prionfehérjék átalakítják a normális prionfehérjék térszerkezetét. Az idegsejtek felszínén csökken az egészséges prionproteinek mennyisége, ezt a hiányt a sejtek fokozott fehérjeszintézissel próbálják pótolni. Az újonnan szintetizálódó prionfehérjék is konformációváltozást szenvednek a kóros prionfehérjék jelenlétében.

A polimerizációs modell szerint spontán konformációváltozás történhet a normális és kóros fehérje között. A folyamat mindkét irányban végbemehet, a normális kórossá, illetve a kóros normálissá alakulhat. Kóros folyamat esetében gátlódik a β -lemezes szerkezetű formák visszaalakulása α -hélixszerkezetűvé, a kóros formák stabilizálódnak. Ezekből felépül egy polimer, amelyhez újonnan képződő kóros

fehérjék kapcsolódnak. A polimer szétesése után a folyamat újrakezdődik, újabb polimerek alakulnak ki.

A megváltozott prionproteinek sejtről sejtre terjednek, egyrészt azért, hogy leválnak a sejtfelszínről és amiloid göcöket képeznek. Másrészt endocitózissal a sejt belsejébe juthatnak, a lizoszomális enzimek hatásával szemben azonban ellenállóak, így a sejt szétesése után a sejtközi térbe kerülnek.

A prionok több állatfajnál okoznak megbetegedést. Birkáknál a sűrűlókór vagy scrapie alakul ki. Több mint 200 éve ismert ez a betegség, krónikus idegrendszeri elváltozások jellemzik. A 1980-as évek közepén figyeltek fel a szarvasmarháknál a birkák betegségére emlékeztető kórképre, ezt bovin spongiform encephalopathianak (BSE) nevezték el a jellegzetes kórszövettani elváltozások alapján. A betegséggel kapcsolatos vizsgálatok eredményei azt bizonyítják, hogy a szarvasmarhák fertőződését a takarmányba kevert birkaeredetű fehérjék okozták, amelyek között kóros prionfehérjék is előfordultak. Állatkísérletekkel igazolták, hogy a prionfertőzés át tud lépni faji határokat.

Embernél a prionok neurológiai tünetekkel járó megbetegedéseket okoznak. Több emberi prionbetegség ismert, pl. a kuru, a Creutzfeldt-Jakob betegség - CJD. A kuru Pápua Új Guinea szigetén fordult elő a rituális kannibalizmus kapcsán. A Creutzfeldt-Jacob betegség formái: sporadikus, iatrogén / szerzett, familiáris, új variáns (vCJD). Az új variáns megjelenését a BSE tömeges fellépésével hozzák kapcsolatba.

A prionok által létrehozott fertőzések jellemzői:

- néhány hónaptól évekig terjedő inkubációs szakasz
- egyre súlyosbodó betegség
- minden esetben halálos kimenetel
- a károsodások az agyra korlátozódnak (spongiform átalakulás, a neuronok számának csökkenése, astrocytosis, amyloid plakk)
- gyulladásos reakció nincs
- az immunválasz hiányzik

A vírusok genetikája

A genotípus a gének összességét, a fenotípus pedig a megnyilvánuló tulajdonságokat jelenti.

Mutáció

- A vírusnukleinsavban történő változás, a vírusgén által kódolt fehérje megváltozásához vezethet

- A mutációk spontán is megjelenhetnek a replikáció során, ritkábban a DNS vírusoknál, gyakrabban az RNS vírusoknál.
- A mutagén ágensek (sugárzás, kémiai tényezők) hatására jelennek meg az indukált mutációk. A kémiai mutagének *in vitro* reagálnak a vírusnukleinsavval vagy a sejtben replikálódó vírusra hatnak. Ezek lehetnek bázisanalógok, módosíthatják a bázisok kémiai szerkezetét, eltávolíthatnak egyes bázisokat vagy új bázist inszertálhatnak.
- A célzott mutációk során jól meghatározott helyen módosítják a genetikai állományt
- A mutáció, a genotípusban beállott változás, esetenként a fenotípus megváltozásában is kifejezésre jut, így kialakulhat a plak típusú mutáció vagy más mutánsok (letális érzékeny, hőérzékeny, attenuált)

Rekombináció

- Két különböző, de rokon vírus nukleinsavának kisebb-nagyobb szegmentumai kicserélődnek, a keletkező hibrid vírusok mindkét elődtől származó, új génekombinációt tartalmaznak.
- Előfordul:
 - kettősláncú DNS vírusok esetén
 - szegmentált genomot tartalmazó vírusok esetén
- Létrejöhet nem rokon vírusok között is, vagy a sejt és a vírus DNS között

Keresztreaktiválás (cross reactivation) – infekzív vírusba inaktivált vírus aktívan maradt génjei épülnek be

Többszörösségi reaktiválás (multiplicity reactivation): infekzív virionok képződnek olyan sejtben, amelyet ugyanazon vírustörzsből származó két vagy több különböző letális mutánssal fertőztek. Az épen maradt gének rekombinációjának eredményeként infekzív virionok tudnak kialakulni.

Fenotípusos és genotípusos keveredés

- **Fenotípusos keveredés** – közös tulajdonságokkal rendelkező vírusokkal történt kettős fertőzés során az utódvirusok mindkét előd fenotípusos tulajdonságait megszerzik, de genotípusuk érintetlen marad
- Peplonnal rendelkező vírusoknál a peplon mindkét vírusra jellemző antigéneket tartalmaz
- Peplon nélküli vírusoknál – transzkapszidáció jelensége

- **genotípusos keveredés** - nem stabil genetikai változás, két különböző, komplett vírusgenom épül be egyetlen kapszidba, véletlenszerűen

Komplementáció és interdependencia

- Komplementáció: különböző vírusok génproduktumai kölcsönhatásba lépnek, ez elősegíti egyik, vagy mindegyik vírus szaporodását
 - Nincs nukleinsav csere
 - Egyik vírus olyan enzimet vagy fehérjét kódol, amelyet a másik nem, de az szükséges a replikációhoz
- Interdependencia: egyoldalú vagy kölcsönös függő viszony
 - Defektív vírusok és helper vírusok
 Kölcsönhatás funkcionális szinten, nem a nukleinsavak között

Defektív vírusok:

- hiányoznak a replikációhoz szükséges gének
- 'helper' vírus rendelkezik a hiányzó génekkel
- egyes retrovírusok, HDV, AAV

Defektív interferáló víruspartikulák

- Csökkentik a helper vírus replikációját, versengés a prekursorokért
- Vad vírusokkal történő fertőzést módosíthatják
- DI kanyaróvírus - SSPE

A vírusok egymásra hatásának jellege és eredménye

Az egymásra hatás típusa	Az elődök aktivitása	Az elődöktől különböző utód	Genetikailag stabil utód	Példa
Genetikai				
Rekombináció	aktív+aktív	Igen	igen	influenzavírus, poliovírus
Keresztreaktiválás	aktív+inaktív	Igen	igen	influenzavírus
Többszörösségi reaktiválás	inaktív+inaktív	Igen	igen	vacciniavírus
Nem genetikai				
Fenotípusos keveredés	aktív+aktív	igen	nem	picornavírus, adenovírus
Genotípusos keveredés	aktív+aktív	Igen	nem	paramyxovírus
Komplementáció	aktív+inaktív	Nem	igen	poxvírus
Interdependencia	aktív+defektív	Nem	igen	adeno+szatellita

A vírus és a sejt közötti kölcsönhatások

A vírus kórokozó természetét meghatározza obligát intracelulláris parazita jellege. Akár az egysejtűek, akár a többsejtű szervezetek vírusfertőzése során létrejön a jellegzetes biológiai egység, a vírussal fertőzött sejt, amely a normális sejtektől lényegesen különbözik.

A vírus és a sejt kölcsönhatása bonyolult és több szempontból vizsgálható folyamat.

A sejt vírusfertőzés iránti fogékonysága függ a sejt és a vírus típusától.

Fogékony sejt fertőződése esetén a gazdasejt energiájának felhasználásával és szintetizáló tevékenységének igénybevételével beindulhat a vírus szaporodása. Azokat a sejteket, amelyekben a vírusfertőzés vírusreplikációt eredményez permisszív sejteknek nevezzük, a fertőzést pedig produktív fertőzésnek.

Az olyan sejtek, amelyekbe a vírus bejutott és intracellulárisan kimutathatók bizonyos vírusalkotórészek de nincs virionprodukciónak, a nem permisszív sejtek.

Abortív fertőzés alakulhat ki nem permisszív sejtek fertőzése vagy permisszív sejtek defektív vírussal történő fertőzése esetén, amely esetben a vírusnál hiányoznak a replikációhoz szükséges esszenciális funkciók.

Ha a permisszivitás ideiglenes, restriktív fertőzés alakul ki, és ilyenkor a vírusok addig vannak jelen a sejtekben, amíg azok permisszívvé válnak. A latens fertőzés azt jelenti, hogy a vírusgenom megtalálható az ideiglenesen nem permisszív sejtekben, anélkül, hogy káros hatást fejtene ki.

A sejt és vírus közötti kölcsönhatás kimenete többféle lehet. A vírusfertőzés az esetek jelentős részében a sejt pusztulásához vezet, amely többnyire a sejt feloldódásában nyilvánul meg. A sejtek pusztulása bekövetkezhet egyidejű vírustermeléssel, de anélkül is, hogy a sejt viriont termelne. Bizonyos esetekben a vírusfertőzés nem okoz sejtpusztulást, a fertőzött sejt túléli a fertőzött állapotot, és egy sajátos egyensúlyi állapot jön létre. Ebben az esetben a vírus vagy annak alkotórészei jelen vannak a sejtben, és zajlik a vírus teljes vagy részleges replikációs ciklusa. A vírusfertőzés következményeként egyes sejtekben beindul az apoptózis, más esetekben a vírusok ezzel ellentétes hatást váltanak ki, gátolják a programozott sejthalál folyamatait. A vírus és a fertőzött sejt kapcsolatának egy sajátos formája a malignus transzformáció.

A vírusok és a gazdaszervezet kölcsönhatásai - a vírusbetegségek pathogenezeise

A gazdaszervezetben lezajló vírusfertőzéseknek több típusát különböztetjük meg. Az akut fertőzésben a vírus viszonylag rövid ideig van jelen a szervezetben, mivel az antivirális immunválasz kiküszöböli. A latens fertőzésben az akut szakasz után fertőzőképes vírus nem mutatható ki, de a vírus nem tűnik el a szervezetből, latens állapotban fennmarad és időnként reaktiválódik. A krónikus fertőzés során, de az akut szakasz után is, a vírus hosszú ideig folyamatosan kimutatható a fertőzött szervezetben. A lassú fertőzések esetén nincsen akut szakasz, a vírus hosszú ideig latens állapotban található a fertőzött sejtekben, és ezután indul be a vírusszaporodás.

A tünetek megjelenésének függvényében megkülönböztetünk apparens (megnyilvánuló) és inapparens (tünetmentes) fertőzéseket. Az apparens fertőzések klinikai tünetekkel járnak, az inapparens fertőzések tünetmentesek.

A patogenezis azon folyamatok összessége, amelyek a vírusrészecske és a gazdaszervezet közötti kölcsönhatás következtében zajlanak. A virális patogenezis eltér minden olyan fertőző betegségtől, amelyet élő mikroorganizmus okoz. Az élő mikroorganizmus a szervezeten belül is saját önálló életét éli, eközben részben jelenlétével, részben az anyagcseréjének a gazdaszervezetre káros termékeivel idézi elő a kóros állapotot, de ugyanakkor számára lényegtelen, hogy egy másik élő szervezetben vagy egy élettelen, de számára kedvező környezetben végzi az életfunkciókat. Ezzel szemben a vírus sokszorozódásának egyetlen természetes lehetősége csak az élő, fogékony sejtben adott. A vírus kórokozó hatása a sejtben belüli szaporodás következménye. A vírusfertőzések patogenezise annyiféle, ahányféle vírus és gazdasejt létezik.

A patogenitás fajhoz kötött sajátosság, meghatározásánál a gazdafajt is meg kell nevezni.

A vírusok a fogékony szervezetet képesek megfertőzni és virulenciájuktól függően megbetegíteni. A fertőzés során kialakuló elváltozások jellege attól függ, hogy a vírusreplikáció során milyen sejtkárosodások jönnek létre, illetve milyen típusú a fertőzés. A sejtpusztulással járó folyamatok esetén a tüneteket a kieső sejtek hiányából eredő funkciózavar határozza meg. Más esetekben a fertőzés következményeként sejtburjánzás jön létre. Egyes vírusok okozta fertőzések esetén nem maga a vírusreplikáció károsítja a sejteket, hanem a beinduló immunválasz.

A vírus és gazdaszervezet közötti kölcsönhatás kimenetele függ a vírus tulajdonságaitól valamint gazdaszervezeti tényezőktől.

A fertőzést létrehozó vírus

A fertőzés lefolyását meghatározzák a vírusrészecske tulajdonságai és a fertőző vírusrészecskék száma.

A virulencia jellemző az egyes vírustörzsekre, adott gazdafajnál különböző mértékű megbetegítőképességet fejez ki. Bizonyos körülmények között a virulencia csökkenthető vagy fokozható. Az utóbbi évek kutatásai lehetővé tették az egyes vírusok virulenciagénjeinek azonosítását, így a vírus genetikai állományában mesterségesen létrehozott változtatásokkal is csökkenthető a virulencia. Ennek az oltóanyagtermelésben lehet szerepe. A virulencia meghatározásában különböző génszakaszok felelősek, például azok, amelyek felszíni struktúrákat kódolnak.

A fertőző víruspartikulák száma szintén szerepet játszik a fertőzés kialakulásában. Ha a víusrészecskék nagyon nagy számban vannak jelen, betegség alakulhat ki akkor is, ha a vírus virulenciája nem kifejezett.

A gazdaszervezet szerepe

A gazdaszervezet vírusherzélzéssel szembeni fogékonyágát számos tényező határozza meg.

A vírus számára specifikus sejtfelszíni receptorok megléte lehetővé teszi az adszorpciót és ezt követően a sejtbe való bejutást. A receptorok hiánya a fertőzés elmaradását vonja maga után.

Az életkor fontos szerepet játszik a fertőzés kimenetelének meghatározásában. Bizonyos vírubetegségek főleg kisgyerekkorban gyakoribbak (kanyaró, varicella, mumpsz). Súlyosabb kimenetelű kórképet hoznak létre csecsemőknél a rotavírusok és a RSV (respiratory syncytial virus). Idősebb egyéneknél a hepatitis vírusok által létrehozott fertőzések súlyosabb lefolyásúak.

Az immunrendszer állapota befolyásolja a fertőzést követő betegség megjelenését. Olyan vírusok, amelyek egészséges személyekben autolimitált fertőzéseket hoznak létre, immunhiányos állapotokban súlyos, életet veszélyeztető fertőzések alakítanak ki (herpesvírusok, adenovírusok).

Fiziológias állapotok, például terhesség egyes vírusherzélzések lefolyását módosíthatják (hepatitis E vírus)

Egyes vírubetegségek előfordulása gyakoribb valamelyik nem képviselőinél. A tápláltság befolyásolja a betegség súlyosságát.

A gazdaszervezet genetikai háttere fontos szerepet játszik a fogékonyág, illetve a természetes ellenállóképesség meghatározásában. A HIV fertőzéssel szemben mutatott rezisztencia a koreceptort kódoló génben létrejövő változás következménye. Más tényezők kiválthatják a betegség megjelenését vagy súlyosbíthatják annak lefolyását: stressz, fáradtság (herpesvírus), dohányzás (influenzavírus), krónikus alkoholizmus (hepatitis).

A virális patogenezis stádiumai: behatolás, terjedés, tropizmus, sejtkárosító hatás és vírusürítés.

Behatolás a gazdaszervezetbe - behatolási kapu:

A virion leggyakrabban a szervezetnek a külvilággal érintkező, valamely felszínét borító sejtekkel kerül először kapcsolatba. Ritkábban közvetlenül a vérbe jut, vagy bekövetkezhet a fertőzés transzplacentárisan is.

Bőr

Ép bőrön keresztül nem jutnak át vírusok. A bőrön való behatolás a következőképpen lehetséges:

- hámsérülés vagy sérülés jelenléte: papillomavírusok esetében,
- ízeltlábú vektorok csípésével sérült hámrétegen keresztül: toga- és flavivírusok esetében,
- állat harapásával: lyssa vírus, herpesvirus B esetében,
- orvosi beavatkozás során, fertőzött tűvel: HBV, HCV, HDV, HIV, CMV.

A légutakon át történő behatolásban a cseppfertőzésnek van szerepe. Cseppfertőzéssel tejednek a következő vírusok: herpesvírusok, orthomyxo-, paramyxovírusok, rubeolavírus, rhinovírusok, Coxsackie-, adenovírusok.

Gastrointestinális traktus – enterális úton azok a vírusok képesek fertőzni, amelyek savrezisztensek és az epesavak károsító hatásának is képesek ellenállni. Proteolitikus enzimekkel szembeni rezisztencia nem előfeltétele az enterális vírusfertőzésnek (pl. rota-, reo-, corona- és rotavírusok infektivitását fokozza a tripszinnel, pankreatinnal vagy elasztázzal végzett előkezelés). Enterális vírusfertőzések egyrésze bélre lokalizálódik (adeno-, rota-, parvo-, corona-, Norwalk vírus), más esetekben szisztémás fertőzés jön létre (enterovírus, HAV, HEV). A végbél is jelenthet behatolási kaput, pl. HIV és HBV számára, anális közösülés esetén.

Urogenitális traktuson juthatnak be egyes vírusok, nemi érintkezés útján, hámsérülések révén: HIV, HBV, HPV, HHV, adenovírus (bizonyos típusok).

Conjunctivan keresztül fertőzhetnek az adenovírus, enterovírus (bizonyos típusok), kanyaróvírus.

Transzplacentárisan juthatnak be: rubeolavírus, CMV, VZV, EBV, enterovírusok, parvovírus B19, HIV, vacciniavírus.

A vírus terjedése a szervezetben

Egyes vírusok a behatolási kapu közvetlen közelében fejtik ki sejtkárosító hatásukat: influenza-, parainfluenza-, rhino-, corona-, rota-, papilloma vírusok. Ezekben az esetekben a fertőzés sejtről ejtve történik és ritkán ér el a környéki nyirokcsomóig.

A fertőzött hámsejtekből a vírusok ürülhetnek az apikális felszín fele intraluminálisan (pl. influenza-, parainfluenza, rotavírus), bazális pólus fele történő ürüléskor valószínűbb a fertőzés generalizálódása.

A vírusfertőzések generalizálódása elsősorban a véráram útján történik, de a szervezeten belüli szóródás történhet limfatikus nyirokkeringés útján és egyes esetekben az idegek mentén.

A hematogén terjedése megvalósulhat a vírusnak a véráramba történő inokulálásával (vektor, iatrogén inokuláció, fertőzött vércszítmények transfundálása), ilyenkor passzív viraemiáról beszélünk. Más esetben a behatolási kapuból a fertőzés betör a nyirokrendszerbe, majd a véráramba, primer viraemia alakul ki. Ezután a vírus a reticuloendoteliális rendszer sejtjeiben szaporodik, ezt követi a szekunder viraemia.

A vér útján való terjedéskor a virionok szabadon találhatóak a plazmában vagy a sejtekhez társulnak. A vírusokat gyakorlatilag a vérben keringő bármelyik sejt szállíthatja. Generalizálódás szempontjából fontos a vírus és a macrophagok kölcsönhatása: macrophagok inaktiválhatják a vírust (HSV), vagy a vírus szaporodik bennük és szerepet játszanak a vírusok széthurcolásában (HIV, LCM).

Az érpályából a vírusok háromféle módon juthatnak el a célsejtekhez:

- choroid plexus területén kilépnek a véráramból (arbovírusok, mumpsvírus),
- a kapillárisok endothel sejtjei segítségével környező szövetekbe jutnak (picorna-, togavírusok)
- fertőzött fehérvérsejtek diapedézisével jutnak ki a véráramból (HIV, kanyaróvírus)

Az idegek mentén terjednek a lyssavírus, poliovírus, HSV, VZV, arbovírusok. A terjedési sebesség változó: 2-16 mm/nap. Egyes vírusok csak az idegek mentén terjednek (lyssavírus), más vírusok úgy hematogén úton, mint az idegek mentén terjedhetnek (poliovírus).

Tropizmus

A tropizmus a vírusfertőzés gazdasejt spektrumát jelenti. A tropizmus függvényében a vírusokat osztályozhatjuk dermatrop (papilloma-, poxvírus), neurotrop (veszettség vírusa), dermoneurotrop (herpes), hepatotrop (hepatitis vírusok) vírusokra. Bizonyos vírusok az embrionális sejtekhez is kifejezett tropizmust mutatnak. Az anya fertőződésének következményeként transzplacentárisan bejuthat a vírus a magzatba. A magzati károsodások kialakulhatnak az anya tünetmentes fertőződése esetében is.

A tropizmus meghatározásában fontos szerepet töltenek be a receptorok és egyes esetekben a koreceptor (HIV). Egyes sejtfelszíni struktúrákat több vírus is használhat receptorként, más esetekben a receptor vírusspecifikus.

A celluláris transzkripció faktorok tropizmust meghatározó tényezőként is szerepelnek.

Sejtkárosító hatás

A vírusok sejtkárosító hatásának vizsgálatára elsősorban szövettenyészeteket használnak. Ezekben, *in vitro* körülmények között kialakulhat a citopatogén hatás, ami morfológiai elváltozásokat eredményez: a sejtek lekerekedése, leválása, pusztulása, vakuolizáció, zárványok (citoplazmában, magban) formájában, vagy sokmagvú óriássejtek (syncytium) képződnek. Más esetekben malignus transzformáció (sejtburjánzás) jön létre. Előfordulhat az is, hogy nincs mikroszkópos vizsgálattal észlelhető elváltozás, ilyenkor a sejtek vírussal való fertőzöttségét különböző módszerekkel mutathatjuk ki.

A sejtek károsodása a legtöbb akut fertőzés esetén létrejön. A vírusfertőzés hatására a vírustól és a fertőzött sejt típusától függően a szervezet sejtjeiben hasonló elváltozások alakulhatnak ki mint a sejtenyészetekben. A klinikai tünetek megjelenése attól függ, hogy a vírus milyen szervek, szövetek sejtjeit fertőzte meg, a vírusfertőzés hatására elpusztuló sejtek pótolhatók-e vagy sem. A sejtek szétesését, a citoplazma károsodását többféle vírus hozhatja létre: a polio-, lyssa-, arbo-vírusok az idegsejteket, az influenzavírus a légutak epithelialis sejtjeit, a rotavírusok a tápcsaporna epithelialis sejtjeit, a HIV a limfocitákat, makrofágokat, a filovírusok az endothelsejteket fertőzik. Sokmagvú óriássejtek képződnek RSV, kanyaróvírus és HIV fertőzés hatására. Egyes vírusok (HIV, HPV) beindíthatják a programozott sejthalált, más esetekben antiapoptotikus hatást fejtenek ki (HBV, HCV).

A sejtkárosító hatás szempontjából igen lényeges a vírus szaporodóképessége.

Azok a mutációk amelyek a replikáció mértékét csökkentik, a virulencia csökkenését eredményezik. A vírus szétterjedésének mértéke fokozódhat, a sejtek közötti kölcsönhatásban szerepet játszó integrinek expressziójának megváltozása révén – HIV, EBV, kanyaróvírus hatására.

A vírusreplikáció fokozódhat (HIV) citokinek termelése következtében is.

Vírusfertőzés hatására emelkedhet az intracelluláris Ca szint (HIV, CMV, rotavírusok).

Bizonyos vírusok (HBV) nem rendelkeznek közvetlen sejtkárosító hatással, az immunválasz beindulása miatt alakulnak ki az elváltozások.

Vírusürítés

A vírusfertőzések átvitelének módja a vírusürítés jellegétől függően változik. Járványtani szempontból fontos ismerni, hogy a vírusok milyen utakon ürülnek a szervezetből, illetve milyen váladékokban, testnedvekben találhatóak. A laboratóriumi kórjelzés esetén is jelentőséggel bír a vírusürítés, mert a tenyésztés céljára a laboratóriumban feldolgozandó anyagokat ennek függvényében választjuk ki.

- bőrleesiókban jelenlevő vírus – HHV1, 2, 3, HPV
- légúti váladékok – légúti betegségek kórokozói
- nyál – mumpsvírus, EBV, lyssavírus, (HAV, HIV)
- széklet – enterovírusok, rotavírus, HAV, HEV (faecal-oralis, széklettel szennyezett élelmiszerek vagy ivóvíz útján való terjedés)
- állatok vizelete – zoonózisok – arena-, hantavírus
- nemi szervek váladékai – HIV, HBV, HPV, HHV-2,
- anyatej, colostrum – HIV, HTLV-1, CMV
- fertőzött vérrel – HIV, HBV, HCV, CMV, EBV, HTLV-1, TTV, arbovírusok.

Az apparens vírusos betegségek lefolyása

Lappangási szakasz vagy inkubációs idő – a vírusnak a szervezetbe jutásától az első tünetek megjelenéséig tart. Változó időtartamú, 1-2 naptól akár több hónapig tarthat. Ezt a víruszaporodás helye és a virionok terjedési módja határozza meg.

A prodromális tünetek szakaszát a betegségre nem specifikus tünetek (pl. láz) megjelenése jellemzi.

A jellegzetes tünetek szakaszában kialakulnak a betegségre jellemző klinikai tünetek. Lábadozás vagy rekonvaleszcencia szakasza – kedvező esetben, ha a folyamat gyógyulás irányába halad, az akut szakaszt lábadozás követi.

A fertőző betegség maradéktalanul gyógyulhat, kronikussá válhat vagy kedvezőtlen esetben halálhoz vezethet.

A szervezet védekezése a vírusokkal szemben

A védekezési mechanizmusok lehetnek nem specifikusak (természetes védekezés) vagy specifikusak (immunitás).

Vírusokkal szembeni természetes védekezés

A természetes ellenállóképeség a szervezet nem fajlagos védelmi rendszere a kórokozókkal szemben, amely az adott faj minden egyedénél jelen van. Fontos tényezői a kültakaró és a nyálkahártyák, valamint humorális és celluláris tényezők.

A szervezet különböző természetes barrierai megakadályozhatják a vírusok bejutását. A bőrön keresztül a legtöbb vírus csak sérülés esetén vagy vektorok közvetítésével tud átjutni. Az ép bőr megakadályozza a virionok mélyebb rétegekbe jutását, a savas pH, a verejték- és faggyúmirigyek váladéka vírus inaktiváló hatású. A légutak nyálkahártyáján levő csillószőrök mozgásukkal megakadályozhatják a vírusok alsó légutakba való terjedését. A nyálkahártyák felszínén levő nyák meggátolhatja a vírusok tapadását. Antivirális hatású az epe, a gyomor, hüvely savas pH-ja. A nyál, könny, vizelet lemosó hatásuk révén távolíthatják el a vírusokat. A bélmozgás szintén hozzájárul a vírusok eltávolításához.

Ha a vírusok átjutottak a külső barrieréken, akkor működésbe lépnek a humorális és celluláris tényezők. A vírusok elleni védekezésben fontos szerep jut az interferonoknak.

1. Interferon termelés

A vírussal fertőzött sejtben α , illetve β interferonok termelődnek. Hatásukra a sejt számos enzimet szintetizál, amelyek meggátolják a vírusreplikációt. A fertőzött sejt által termelt interferon védő hatást gyakorol a még nem fertőzött sejtekre, ezekben ún. antivirális állapotot hozván létre.

Az α és β interferonok ugyanakkor felerősítik az NK sejtek citolitikus aktivitását, elősegítik az MHC I-es molekulák expresszióját, amelyek szerepet játszanak a vírusantigének prezentálásában és gátló hatást fejtenek ki a sejtproliferációra.

A T limfociták által termelt γ interferon elsősorban immunmoduláló hatású, antivirális hatása kevésbé kifejezett.

Az interferonok gazdaspecifikusak, az emberi sejtekre csak az emberi interferon hatásos. Specifikus receptorokhoz kötődnek a különböző sejtek felszínén, és szignáltranszdukció révén számos gén expresszióját váltják ki.

2. NK sejtek

A természetes ölő (natural killer – NK) sejtek a vírussal fertőzött sejtek lízisét okozzák. Fontos szerepet játszanak a vírusfertőzés korai szakaszában, mielőtt a specifikus immunválasz kialakul.

3. A komplement és a fagocitózis

A komplementaktiváció és a fagocitózis hozzájárulnak az extracelluláris vagy keringésben levő vírusok eltakarításához. Egyes esetekben a makrofágok széthurcolhatják a fagocitált vírusokat, hozzájárulva ezáltal a vírus szervezetben való terjedéséhez.

Specifikus immunválasz

A vírusfertőzések során kialakuló immunválasz bizonyos esetekben szövethárosodáshoz vezet, ezért fontos szerepe lehet a betegség kialakulásában.

A specifikus immunválaszban résztvesz úgy a humorális, mint a celluláris immunitás.

1. humorális immunitás

A különböző vírusantigénekkal szemben termelődő antitestek több szereppel bírnak. A neutralizáló antitestek a burok vagy kapszid felületén lévő antigénekhez kötődve meggátolják a megfelelő sejtfelszíni receptorhoz való kapcsolódást. Az opszonizáló ellenanyagok elősegítik a vírusok fagocitálását. A szekretoros IgA ellenanyagok fontosak a légutakon illetve a tápcsatornán behatoló vírusokkal szembeni védekezésben.

Az ellenanyagok a fertőzés korai szakaszában hatékonyak, mielőtt a vírus a sejtbe jutva replikálódni kezd.

2. Sejtes immunitás

A vírusokkal szembeni sejtes immunitásban fontos szerepet játszanak a CD4+ és CD8+ T limfociták. A CD4+ T limfociták felismerik az antigén prezentáló sejtek (makrofágok, dendritikus sejtek) által bemutatott antigéneket. Citokinek felszabadítása révén stimulálják a citotoxikus celluláris reakciót és a B limfocitákat, felerősítve az ellenanyagtermelést. A specifikus immunitás legfontosabb eleme a CD8+ limfocita, a CTL (citotoxikus T limfocita). A vírussal fertőzött sejtek felszínén az MHC I-es molekulákhoz kapcsolt vírusantigéneket ismeri fel és a sejt pusztulását idézi elő.

Az immunválasz kikerülésének lehetőségei

A vírusok többféle módon kerülhetnek ki a szervezet immunológiai surveillance rendszerét.

- Az antigén szerkezet megváltoztatásával – azok az antigén struktúrák változnak meg, amelyeknek szerepük van a protektív immunválasz kiváltásában, így a neutralizáló ellenanyagok, a komplement mediálta citotoxicitás és az ADCC számára elérhetetlenek. Az immunválasszal szemben rezisztens mutánsok fertőzést hozhatnak létre. Az antigénszerkezet megváltoztatása gyakori jelenség a vírusoknál, főleg az Orthomyxoviridae és Retroviridae családokra jellemző. Az influenzavírusoknál az antigénvariáció a kisebb génszakaszokat érintő mutációk (antigén drift) és a genomban rekombináció miatt bekövetkező jelentősebb változások (antigén shift) miatt jön létre. A retrovírusoknál az átírás során keletkezett hibák, ezen kívül a nagyszámú replikációs ciklus szintén hozzájárul a mutációk gyakoriságának fokozásához. A hepatitis B vírus esetén a felszíni antigént kódoló génben jöhetnek létre pontmutációk. Az ilyen mutációt szenvedett vírusok fertőzést okozhatnak olyan egyéneknél is, akik HbsAg-t tartalmazó vakcinát kaptak

aktív immunizálás céljából. Másrészt diagnosztikai nehézségek támadhatnak, mert a HBV fertőzés laboratóriumi kórjelzésében használt módszerekkel többek között a felszíni antigént és az ellene termelt ellenanyagokat mutatják ki a fertőzés tényének vagy átvészelésének igazolására.

- MHC-I expresszió gátlása, NK sejtek aktivitásának módosítása – pl. CMV
- Ellenanyagválasz kikerülése – bizonyos vírusok (HHV 1,5) olyan molekulákat kódolnak, amelyek nem specifikusan kötődnek az immunoglobulinokhoz.
- A komplement aktiválódás gátlása a HHV 1, 4, 5, HIV, HTLV hatására.
- A citokinek antivirális hatásának módosítása: HHV 1, 4, 8.
- Az immunszuppresszív hatás lehet átmeneti (pl. kanyaróvírus) vagy tartós (HIV).
- Latensen fertőzött sejtekben vírusfehérjék általában nem termelődnek
- Védelmet jelent a vírusok számára, ha olyan sejteket fertőznek, amelyek az immunválasz számára elérhetetlenek – HPV a bőr differenciált keratinocitáiban szaporodik, a vese hámsejtjeiben perzisztálnak a polyomavírusok és CMV, mert a citotoxikus T limfociták nem tudnak átjutni a microvascularis endotheliumon és a hámsejtréteget határoló basalis membránon. Hasonló módon van jelen a CMV és az EBV a nyálmirigyekben. A neuronok felszínén nincsenek MHC antigének, így alakulhatnak ki a központi idegrendszer perzisztens vírusfertőzései.
- A részleges vagy teljes immuntolerancia megteremti a krónikus vírusfertőzések lehetőségét. A HBV-vel történő intrauterin vagy perinatalis fertőzés az immunrendszer éretlensége miatt a HBV specifikus limfociták klonális delécióját idézi elő.

Vírusinterferencia

A vírusinterferencia során valamely vírus bejutása a sejtbe megakadályozza ugyanennek a sejtnek más vírussal történő felülfertőzését.

Az interferencia lehetséges ugyanazon vírus különböző változatai, ugyanazon vírus élő és inaktivált formái vagy különböző vírushajtók között. Nem specifikus immunológiai jelenség, azonnal kialakul, hatásában fajlagos antigénnek, ellenanyagoknak nincs szerepe.

Az interferencia kialakulhat, ha két vírusnak hasonlóak a sejt felszíni receptorai és így egymás kötődését akadályozhatják, versengve a receptorokért (retro és enterovírusok). Egyes vírusok (orthomyxovírus) a sejtbe való bejutás után hatástalanná teszik az adszorpciót a receptor elbontásával. Interferencia akkor is

kialakulhat, ha egyik vírus gátolja a másik valamely fontos, a replikációhoz esszenciális enzimjét vagy ha az első vírusfertőzés hatására a sejt inhibitort (interferon) termel.

Az autointerferencia során a vírus saját replikációjával is interferálhat, a komplett virionok helyett defektív víruspartikulák képződnek, amelyek önmagukban nem képesek replikációra.

A vírusexaltáció az interferenciával ellentétes irányú folyamat, a replikáció mértéke fokozódik.

A vírusbetegségek kemoterápiája

A vírusos megbetegedések kezelésében alkalmazott antivirális szerrel szemben támasztott követelmények:

- ne károsítsa a gazdasejtet
- gátolja a vírusszaporodást
- ne legyen mutagén, teratogén

A vírusfertőzésre ható anyagok

- **virucid** anyagok – közvetlenül inaktiválják a vírusokat, vírusfertőzések átvitelének megakadályozására használják
- **antivirális** anyagok – sejten belüli vírusszaporodást gátolják
- **immunmodulátorok** – gazdaszervezet vírusfertőzéssel szembeni válaszreakcióját módosítják

Antivirális hatás

- sejtanyagcsere speciális lépéseinek befolyásolásával gátolni a vírusszaporodást
- a vírusszaporodás speciális, a sejtanyagcserétől eltérő folyamatára ható anyagok

Támadáspontok szerint csoportosítás

- Vírusok fogékony sejthez való tapadásának gátlása
- Víruspenetráció és a dekapszidáció gátlása
- Nukleinsavsintézisre ható szerek
- A virionok érésére, összeépülésére ható szerek

- Interferonok – nem közvetlenül antivirális hatásúak, sejtfehérjék termelését stimulálják

A vírusbetegségek megelőzése

Mesterséges immunizálás

A mesterséges immunizálás két típusa különíthető el: az aktív és a passzív. Célja lehet preventív vagy terápiás.

- A mesterséges aktív immunizáláskor vakcinát (attenuált/inaktivált vírus, alegység) juttatunk be a szervezetbe és ezáltal immunválaszt váltunk ki, mely védettség kialakulásához vezet.
- Passzív immunizáláskor kész ellenanyagot viszünk be a szervezetbe (immunszérum) és így alakítunk ki védettséget.

Aktív immunizálás

Vírusvakcinák típusai:

- aktív vírusvakcinák (heterológ, attenuált)**
 - poliomyelitis, morbilli, mumps, rubeola, adenovírus, influenza, sárgaláz
- inaktivált vakcinák**
 - poliomyelitis, veszettség, influenza, hepatitis A, vírus okozta encephalitisek
- alegység vakcinák**
 - HBs Ag, influenzavírus
- klónozott géneket kifejező vakcinák** (vírus expressziós vektorok, baktériumvektor, plazmidvektor)
 - HBV, influenza, poliomyelitis

Forgalomban levő vírusvakcinák

- Poliomyelitis
- MMR – Morbilli, Mumps, Rubeola
- Hepatitis-B
- Hepatitis-A
- HPV - VLP
- Veszettség
- Influenza
- Varicella-zoster
- Sárgaláz

- japán B encephalitis és Rift Valley Fever

Forgalomba hozáshoz közel levő vakcinák

- Rotavírus
- Adenovírus

Kísérleti stádiumban levő vakcinák

- Herpesvírus vakcinák (HHV1,2, CMV)
- RSV
- HIV vakcinák

Passzív immunizálás

- Veszétség immunoglobulin
- Hepatitis B immunoglobulin
- Varicella-zoster immunoglobulin
- Hepatitis A immunoglobulin
- Kanyaró immunoglobulin

Részletes vírustan

Adenovírusok

Az adenovírusok igen elterjedtek, az emberen kívül számos állatfajt betegítenek meg.

Osztályozás

A humán adenovírusokat 6 subgenusba osztják A-tól F-ig, figyelembe véve a virionok biológiai tulajdonságait (hemagglutináló hatás, onkogén hatás rágcsőknál) valamint szerkezeti sajátosságait (DNS szekvencia, G/C arány, fiberek mérete). A subgenusokon belül 51 típus különíthető el.

Szerkezet:

A virion átmérője 70 - 90 nm, szabályos ikozaéder alakú, a kapszidot 252 (12 penton + 240 hexon) kapszomer alkotja. A csúcsi kapszomerek, a pentonok, nyúlványokkal (fiber) rendelkeznek, fonalszerű képletek, amelyek végén gömbszerű képződmény található. A penton toxinszerű aktivitással rendelkezik. A kapszid belső felszínén kisebb peptidok találhatók, amelyek a kapszid stabilitását biztosítják. A virion belső fehérjei a DNS-el szoros kapcsolatban vannak. Genomja kettőszálú, lineáris DNS. A nukleokapszidot nem veszi körül külső burok.

Antigénszerkezet

A kapszid különböző antigenitású összetevőkből áll. A nyúlványok fonalszerű része alcsoportspecifikus, a gömbök típusspecifikusak.

A hexonok a kapszid élein és lapjain elhelyezkedő kapszomerek, típus és genusspecifikus antigéneket tartalmaznak, különböző kombinációkban.

A csoportspecifikus antigénekkal szemben termelődő ellenanyagok nem biztosítanak védeltséget, a típusspecifikus antigének neutralizáló ellenanyagok termelődését indukálják.

Patogenitás:

Az adenovírusok elsősorban a légutak, conjunctiva, vékonybél epithelsejtjeit fertőzik meg, esetenként más szervekben, szövetekben is előfordulhatnak (pl. vese, nyirokszövet). Egyes adenovírusok éveken át lappanghatnak a torok vagy bélcsatorna nyirokszerveiben (az első vírustenyészetet adenoid explantátumból nyerték). A tünetek kialakulásáért több tényező felelős: vírusreplikáció során a fertőzött epitheliális sejtek elpusztulnak, egyes víruskomponensek toxikus hatásúak (penton), a vírus aktivál bizonyos citokineket és apoptosist indukál.

A fertőzés kimenetelét a gazdaszervezet immunstátusa határozza meg.

Adenovírusok által okozott betegségek

A behatolási kapu függvényében az egyes szerotípusok különböző betegségeket hozhatnak létre.

A légúti fertőzések különböző korosztályokat érinthetnek és változatos formában jelentkezhetnek: akut légúti betegség (újonc katonák), akut lázas pharyngitis (csecsemők, kisgyermek), pharyngoconjunctivalis láz (iskolások), pneumonia (szövődményként fordul elő), pertussis-szindróma (gyermek).

A szemfertőzések a kötőhártyán történő behatolás eredményeként vagy légúti betegséghez társulva jelentkeznek. A folyamat lokalizálódhat csak a conjunctivára vagy érintheti a szaruhártyát is (keratoconjunctivitis epidemica).

A tápcsatornai behatolást gastrointestinalis fertőzések kialakulása követi. Főleg kisgyermeknél gastroenteritis, enteritis formájában jelennek meg.

Egyéb adenovírus fertőzések lehetnek uro-genitális fertőzések (akut haemorrhagiás cystitis, urethritis), érinthetik a központi idegrendszert (encephalitis, meningoencephalitis) vagy a szívet (myocarditis).

Immundeficiens egyéneknél az adenovírus fertőzések súlyos, életet veszélyeztető formában jelentkeznek, a vírus szerotípusától függően különböző lokalizációval (tüdő, máj, tápcsatorna, vese, központi idegrendszer). Az adenovírusok súlyosbítják a HIV fertőzés lefolyását, az adenovírus E1A génterméke transzaktiválja a HIV transzkripcióját. Az adenovírusok nosocomialis fertőzések kiváltásában is szerepelnek, bármely korcsoportot érinthetnek. Megnyilvánulhatnak légúti, tápcsatornai vagy szemfertőzések formájában.

Megfigyelték, hogy az adenovírusok bizonyos szerotípusai rosszindulatú daganatokat váltanak ki újszülött kísérleti állatoknál. Emberi daganatsejtekből nem sikerült adenovírusokat kimutatni.

Immunitás

A csoportspecifikus, komplementkötő ellenanyagok nem biztosítanak kielégítő védeltséget. A típuspecifikus antigének ellen képződött vírusneutralizáló ellenanyagok gátolják a klinikai tünetek kialakulását. A védettség kialakulásában a celluláris immunitásnak is szerepe van, a citotoxikus T limfociták aktivitálódását a struktúrfehérjék váltják ki.

Járványtan

Adenovírus fertőzések szerte a világon előfordulnak. Egyes típusok sporadikusan, mások endémiásan vagy járványszerűen jelentkező betegségek kiváltásában szerepelnek.

Fontosak a járványok formájában jelentkező gastroenteritisek, amelyek kisgyermek közösségekben jelentkeznek vagy a légúti megbetegedések, amelyek újonc katonákat érintenek.

A betegségek szezonalitása változó, a légúti fertőzések gyakoribbak a téli hónapokban, a meleg évszakban főleg a szemfertőzések fordulnak elő, a kontaminált vízben való fürdözést követően.

Az adenovírusok kifejezett ellenállóképessége lehetővé teszi a kórházi környezetben a fertőzőképesség megőrzését. A higiénés rendszabályok megszegése esetén vagy nem kellőképpen sterilizált orvosi műszerek, közös szemcsepp használatával lehetőség nyílik a iatrogén/nosocomiális fertőzések felléptére.

Megelőzés

A nem specifikus profilaktikus módszerek a fertőzés terjedésének megállítását szolgálják. Az úszómedencék vizének klórozása inaktíválja az adenovírusokat.

Az akut légúti betegség megelőzésére az Egyesült Államokban újonc katonáknál attenuált és inaktívált vakcinákat alkalmaznak.

Laboratóriumi kórjelzés

A laboratóriumi kórjelzés során közvetlenül a kóros váladékból kimutathatók az adenovírusok (elektronmikroszkópia, immunfluoreszcencia, ELISA, nukleinsav kimutatási módszerek). Bizonyos típusok tenyésztése is megvalósítható, a citopathogén hatás viszonylag későn jelentkezik. Szerológiai diagnózis során savópárokban határozzák meg az ellenanyagok szintjét.

Humán herpesvírusok (HHV)

A Herpesviridae családba több mint 100 típus tartozik, ezek közül nyolcat sikerült emberből származó biológiai mintából azonosítani. Az általuk okozott fertőzések gyakoriak, a kialakuló betegségek általában jóindulatúak, de előfordulhatnak súlyos, életet veszélyeztető betegségek is (pl. újszülötteknél, immunhiányos egyéneknél). A herpesvírus fertőzések életreszólóak, a primer fertőzés lezajlása után a vírus latens állapotban megtalálható a szervezetben és időnként reaktiválódhat.

A herpesvírusok osztályozása

A Herpesviridae családba három alcsalád tartozik, ezekbe különböző nemzetségeket és típusokat sorolhatunk:

1. Alphaherpesvirinae alcsalád
 - Simplexvirus nemzetség
 - Herpes simplex vírus 1,2 (HHV1,2)
 - Herpes B vírus (simiae) típus
 - Varicellovirus nemzetség
 - Varicella-zoster vírus (VZV/ HHV3)
2. Betaherpesvirinae alcsalád
 - Cytomegalovirus nemzetség
 - Humán cytomegalovírus (CMV/ HHV5)
 - Roseolovirus nemzetség
 - Humán herpesvírus 6,7 (HHV6,7)
3. Gammaherpesvirinae alcsalád
 - Lymphocryptovirus nemzetség
 - Epstein-Barr vírus (EBV / HHV4)
 - Rhadinovirus nemzetség
 - Humán herpesvírus 8 (KSHV / HHV8)

Szerkezet

A herpesvírusok morfológiai sajátosságai hasonlóak, E.M. vizsgálattal nem különíthetők el egymástól. Méretük burokkal 120-200 nm, a peplon nélküli víruspartikulák átmérője 100 nm.

A virion gömb alakú, központi részén található a genom, amely kettősszálú, lineáris DNS, mérete típusonként különböző (120-230 kbp), és 70-200 féle fehérje kódolására képes. A genom szerveződése alapján 6 típus különíthető el (A-F). A gének száma a DNS méretétől függően változó az egyes herpesvírusoknál, 10-78 a Simplexvirus nemzetséghez tartozóknál, 200 a Cytomegalovírusnál. A restrikciós endonukleázokkal való kezelés során a nyert termékek között számottevő különbségeket észleltek, még ugyanazon típushoz tartozó izolátumok között is. A genomszerkezet pontos azonosítása járványtani szempontból fontos, például az anyáról magzatra való terjedés esetén, vagy immundeficiens egyéneknél a latens fertőzés reaktivációja és az újrafertőződés elkülönítésére.

A kapszid 162 kapszomerből áll, ikozahedrális szimmetriájú.

A tegumentum vagy matrix a kapszid és envelop közötti amorf réteg, erre tapad kívülről szorosan a peplon.

Az envelop három rétegű, a gazdasejt magmembránjából származik, felszínén glikoprotein tüskék figyelhetők meg. Magas foszfolipid tartalma magyarázza a lipidoldó szerekkel szembeni érzékenységét.

Replikáció

A herpesvírusok a felszíni glikoproteinekkal kapcsolódnak a fogékony sejtek megfelelő receptoraihoz, majd fúzióval történik a penetráció. A folyamatban koreceptorok is részt vesznek. A kapszid szoros kapcsolatban marad a nukleinsavval, csak a nukleáris pórusok közelében valósul meg a dekapszidáció. A vírus DNS bejut a magba és cirkularizálódik. A vírusgének expressziója kaszkád-szerűen megy végbe. A tegumentumban található fehérje (VP16) komplexet képez számos celluláris fehérjével és aktiválja bizonyos vírusgének expresszióját. A korai, *alfa* fehérjék szintézise az *immediate early* gének expresszáldásának eredménye. Ezen fehérjék újabb géncsoport expresszióját teszik lehetővé és szintetizálódnak a *beta* fehérjék, amelyek

szintén szabályozó jellegűek. Kezdetét veszi a vírus-DNS szintézise a sejt polimerázának segítségével, azonban számos, a replikációban esszenciális enzimet a vírus kódol. Ezek az enzimek az antivirális szerek támadáspontját képezik. Az eklipszis utolsó szakaszában szintetizálódnak a késői, *gamma* fehérjék. A vírussal fertőzött sejtben több mint 50 féle fehérje képződik, az alfa és beta fehérjék enzimek vagy DNS-kötő fehérjék, míg a gamma fehérjék strukturális komponensek, beépülnek az újonnan termelődött vírusrészecskékbe.

Herpesvírusok által létrehozott fertőzések

A herpesvírusok többféle betegséget okozhatnak, jellemző a latens vagy perzisztens fertőzések kialakításának képessége. A primér fertőzés és a reaktiváció során a vírus különböző típusú sejtekben replikálódhat. A gazdasejtben a vírusgenom jelen lehet a citoplazmában vagy beépülhet a gazdasejt genetikai állományába.

A primér fertőzés járhat klinikai tünetekkel vagy lehet tünetmentes. A latencia helye különböző az egyes típusoknál. A latencia vírusspecifikus gének ellenőrzése alatt áll, a vírusgenom episzóma formájában van jelen a fertőzött sejtekben. Az immunválasz szerepe a reaktivációban ismeretlen.

Egyes herpesvírusok onkogén tulajdonságokkal rendelkeznek (EBV, KSHV).

A humán herpesvírusok és a gazdaszervezet kapcsolata

Típus	Tropizmus	Latencia helye	Primer fertőzés	Perzisztens fertőzés/ Reaktiváció
HHV 1 HHV 2	epithélszövetek, neuronok	neuronok	gingivostomatitis pharyngotonsillitis keratoconjunctivitis bőrfertőzések encephalitis herpes genitalis újszülöttkori fertőzések	herpes labialis, keratoconjunctivitis, herpes genitalis
HHV3	epithélszövetek,	neuronok	Varicella	zona zoster

	neuronok			(övsömör)
HHV4	epithélszövetek, B limfociták	B limfociták, nyálmirigyek	mononucleosis infectiosa	Burkitt limfóma, nasopharyngeális carcinoma, hajás leukoplákia, Hodgkin kór
HHV5	epithélszövetek, monocita, limfocita	monocita, limfocita, vese, nyálmirigyek	mononucleosis infectiosa tünetegyüttes, congenitális és perinatális citomegáliás zárványbetegség	immunhiányos egyének rekurrens CMV fertőzései
HHV6 HHV7	T limfociták, neuronok, epithélszövetek	limfociták, monociták, nyálmirigyek	exanthema subitum	reaktiváció más betegségek idején (lázos állapot, encephalopathia, tüdőgyulladás)
HHV8	endothélszövet, limfociták	B limfociták	?	Kaposi sarcoma

HHV 1,2 által okozott betegségek :

- gingivostomatitis – primer fertőzés, kisgyermekkorban alakul ki, elsősorban a HHV1 okozza
- herpes labialis – recurrens fertőzés – a primer fertőzést követően az érző ganglionokban latens állapotban jelen van a vírus, különböző tényezők hatására reaktiválódhat és az ajkakon vagy az ajkak körül hólyagos bőrléziók jelennek meg
- primer/recurrens herpes genitalis – elsősorban a HHV2 okozza, a nők HHV2 fertőzésének következménye lehet az újszülöttkori herpes

- primer/recurrens keratoconjunctivitis – HHV1 okozza, a cornea kifelégyesedésével járó gyulladás, a recurrens epizódok a cornea elhomályosodásához vezethetnek
- újszülöttkori herpeszes megbetegedések – transzplacentarisan vagy a szülőcsatornán való áthaladáskor alakul ki a fertőzés, kialakulhat bőrfertőzés vagy encephalitis
- bőrfertőzések – HHV1 vagy HHV2 okozhatja, bőrsérülések elősegítik a fertőzés kialakulását (egészségügyi személyzetnél, ekcémás bőrfelület)
- encephalitis – HHV1 és HHV2 okozza, a nem járványos encephalitisek leggyakoribb kórokozója
- immunkárosodott egyének megbetegedései – a herpeszes fertőzések súlyosabb formában jelentkeznek, gyakoribbak a reaktivációk és generalizált fertőzések

HHV3 által okozott betegségek

- varicella – bárányhimlő – primer fertőzés, elsősorban gyermekkori megbetegedés generalizált, hólyagos bőrelváltozásokkal; normális immunitásúaknál a szövődmények (encephalitis és pneumonia) ritkák
- herpes zoster – övsömör – recurrens fertőzés; varicella után az érző idegdúcokban lappangó vírus reaktiválódik, az érző ideg lefutása mentén vándorol a beidegzett bőrterületre ahol a jellegzetes bőrléziók alakulhatnak ki

HHV4 (EBV)

- gyakoriak a tünetmentes fertőzések
- mononucleosis infectiosa – serdülőknél és fiataloknál kialakuló betegség; a vírus nyállal terjed, az orrgaratüreg epithél sejtjeiben szaporodik majd megfertőzi a B limfocitákat; a B limfociták poliklonális aktivációja heterofil ellenanyagok képződéséhez vezet; felső légúti fertőzés tüneteivel magas láz, máj, lép és általános nyirokcsomó megnagyobbodás társul; a vérben atípusos mononuclearis sejtek jelennek meg;
- Burkitt-lymphoma – afrikai gyermekek és fiatal felnőttek állkapocsdaganata, a tumorsejtekből EBV DNS mutatható ki; elsősorban olyan területeken fordul elő, ahol a malária endémiás; feltételezhetően bizonyos genetikai háttér predisponáló tényezőként szerepelhet (kromoszóma transzlokációk, amelyek immunoglobulin géneket érintenek)
- nasopharyngealis carcinoma – kínai férfiaknál jelentkező daganat, az EBV DNS kimutatható a daganatsejtekből és a szérumban magas titerben vannak jelen EBV

ellenes ellenanyagok; genetikai és környezeti tényezők szerepe is feltételezhető a daganat kialakulásában;

- immundeficiens szervezetekben kialakuló lymphoproliferatív betegségek (B sejtés lymphoma): gyakran már az elsődleges fertőzés során jelentkeznek; HIV fertőzötteknél a lymphomákon kívül megjelenhet az EBV-vel asszociált elváltozás, a nyelv hajas leukoplákiája;

- krónikus EBV fertőzések – pneumonia, hepatitis, hematológiai kórképek

HHV5 (CMV)

- a CMV jellegzetes citopathiás hatásáról kapta elnevezését, a fertőzött sejtek méretei megnövekednek

- immunkompetens egyéneknél a primer fertőzés gyakran tünetmentesen zajlik; ritkán a mononucleosis infectiosa tünetegyüttes alakul ki, amelyhez hepatitis is társulhat;

- immundeficienciában szenvedőknél változatos kórképek jelenhetnek meg: pneumonia, encephalitis, colitis, generalizált fertőzések

- congenitális, perinatális fertőzések – az anya primer vagy reaktiválódott CMV fertőzése következtében alakulnak ki, fejlődési rendellenességek, generalizált fertőzések fomájában nyilvánulnak meg

HHV6

- a fertőzés csecsemő vagy kisgyermekkorban következik be, rendszerint tünetmentes

- ritkán jellegzetes kórkép, az exanthema subitum fordul elő

- a primer fertőzést követően latencia és perzisztens fertőzés alakul ki

- a vírusszaporodás elsődleges helye: CD4+ lymphocyták

- a receptor nem CD4 molekula

- más vírusokkal kölcsönhatás alakulhat ki

- EBV replikációt aktivál a latensen fertőzött sejtekben

- csökkenti vagy fokozza a HIV replikációt

- HPV antigének expresszióját fokozza

HHV7

- gyakorik a kisgyermekkorban bekövetkező tünetmentes fertőzések, egyes esetekben az exanthema subitummal hozható összefüggésbe
- nyálmirigyekben perzisztál
- CD4 molekula fontos receptor a HHV7 számára, antagonizmus HIV-vel

HHV8 (KSHV)

- nem ubiquiter herpesvírus, az átlagpopuláció kb. 5%-nál mutathatók ki ellenanyagok ezen vírussal szemben (Egyesült Államok, Észak-Európa)
- homoszexuális férfiaknál a szeroprevalencia 30-70% közötti. Afrikában a szeroprevalencia 50% feletti, a fertőzés kisgyermekkorban következik be nem szexuális úton, nyál közvetítésével
- a vírus átvihető szervátültetéssel is
- endotheliális eredetű rosszindulatú daganatok megjelenésében van szerepe
- Kaposi sarcoma (AIDS-es betegeknél és HIV seronegatív egyéneknél)
- a daganatos sejtekből kimutatható a vírus DNS, a betegek szérumából az ellenanyagok

Laboratóriumi kórjelzés

Laboratóriumi kórjelzésre súlyos kórképek esetén van szükség.

HHV1,2

- citológiai vizsgálat: a bőrlézió alapi részének kaparékából vett mintából készített festett kenetben sokmagvú óriássejtek mutathatók ki (Tzank-féle sejtek)
- a vírustenyésztés és azonosítás fontos része a diagnosztikának, bár a vírus kimutatása a különböző vizsgálati mintákból még nem bizonyítja a fertőzésben betöltött etiológiai szerepet
- vírus DNS kimutatása a liquorból helyettesíti a tenyésztést
- szerológiai vizsgálatok - a herpesvírusok ubiquiter volta miatt az eredmények nehezen értékelhetők

HHV3

- citológiai vizsgálat
- tenyésztés
- szerológiai vizsgálat (immunstátusz meghatározása)

HHV4

- vírus antigén és DNS kimutatása
- vírustenyésztés
- szerológia: nem specifikus (heterofil) ellenanyagok kimutatása Paul-Bunnell reakció segítségével, specifikus EBV antigénekkel (VCA – viral capsid antigen, EBNA – Epstein-Barr nuclear antigen, MA – membrane antigen) szemben képződött ellenanyagok kimutatása ELISA módszerrel

HHV5

- vírus antigén és nukleinsav kimutatása
- vírusizolálás – ritkán alkalmazott diagnosztikai eljárás, ugyanis időigényes (2-3 hét)
- szerológia: IgM és IgG mutatható ki; immundeficiens egyéneknél az eredmények nem értékelhetők; a szerológiai vizsgálatok alapján nem különíthetők el az izolátumok

Humán papillomavírusok – HPV

A humán papillomavírusokra jellemző a szűk gazdaspektrum és az onkogén tulajdonság.

Szerkezet, osztályozás

- genom: DNS
- ikozahedrális szimmetria
- 55 nm átmérő
- burok nincs
- E1-7 szabályozó fehérjék
- L1-2 – szerkezeti, kapszid fehérjék
- több mint 100 típus (genomszerkezet alapján, L1 gének szekvenciájában legalább 10 %-os különbség az egyes típusok között)

Replikáció

- kifejezett affinitást mutatnak a bőr és nyálkahártyák hámsejtjei iránt
- a replikáció a magban zajlik
- csak a jól differenciált sejtekben következnek be (celluláris tényezők befolyásolják)
- a szemölcsök esetén a vírus-DNS jelen van a bazális rétegben, a *stratum spinosumban* bekövetkezik a DNS replikációja és a korai gének expressziója, kapszid fehérjék és vírusrészecskék csak a *stratum granulosumban* és *corneumban* képződnek
- *in vitro* körülmények között nem tenyészthetők

Patogenézis

- terjedés direkt kontaktussal
- a genitális nyálkahártyát fertőző típusok szexuális úton terjednek (STD)
- a vírusrészecskék a kialakult léziók felszíni rétegében találhatóak
- a papillomavírusok által létrehozott fertőzések érinthetik a bőrt és nyálkahártyákat
- az egyes típusok különböző lokalizációjú elváltozások megjelenéséhez vezetnek
- kialakulhatnak jóindulatú daganatok – szemölcsök (változatos formák, lokalizáció)
- bizonyos típusok rosszindulatú daganatok kiváltásában szerepelnek – méhnyakrák, ano-genitalis carcinoma
- a típusok onkogenitásuk alapján két csoportba sorolhatók
 - alacsony kockázat (low risk) – HPV 6, 11
 - magas kockázat (high risk) – HPV 16, 18
- a daganatos sejtekben HPV-DNS szekvenciák integráltak találhatók meg, ezekben a sejtekben valósul meg a korai fehérjék szintézise
 - az E5, E6, E7 gének által kódolt korai fehérjék expresszációja a sejtek kontroll nélküli szaporodásához vezet
 - E5 protein
 - növekedési faktorok receptorait aktiválja (EGF)
 - E6 protein
 - p53 tumor szuppresszor fehérjéhez kötődik, lebomlik
 - E7 protein
 - Rb tumor szuppresszor fehérjéhez kötődik

- Magas rizikójú HPV: E5, E6, E7 nagy mennyiségben expresszálódnak, hatékonyságuk fokozott
- A daganat kialakulásához évekre, évtizedekre van szükség, természetesen más tényezők is közrejátszanak, azonban a perzisztens vírusfertőzés esszenciális eleme a folyamatnak
- Onkogén hatás kifejeződése: kofaktorok szerepe (dohányzás, életkor, korai első terhesség)
- az esetek 90%-ában a HPV fertőzés spontán eliminációja következik be, valószínűleg a celluláris immunitás hatására
- 10%: perzisztens fertőzés – vírus genom integrációja a sejtgenomba, vírus onkoproteinek termelése: SIL – squamous intraepithelial lesion, carcinoma kialakulása

Megelőzés

- **Méhnyakrák szűrővizsgálatok:**
 - citológiai vizsgálat (Papanicolau)
 - kolposzkópia,
 - HPV fertőzöttség kimutatása (PCR, hibridizáció)
 - Méhnyakrák: megelőzhető, korai stádiumban kórismézve gyógyítható!
- **Specifikus profilaxis**
 - Vakcina – VLP – virus like particles
 - rekombináns oltóanyag
 - élesztősejtekben termelt fehérjék L1
 - quadrivalens (6, 11, 16, 18)
 - a vakcina megfelelő HPV 6, 11, 16, 18 által okozott fertőzés létrejöttének, valamint a perzisztens fertőzés kialakulásának megelőzésére

Poxviridae

- legnagyobb és legösszetettebb szerkezetű vírusok
- család tagjai morfológiailag hasonlóak, nukleoprotein antigénjük közös
- kiütések, proliferatív elváltozások
- legfontosabb képviselő: himlő (variola) vírusa volt, a betegséget 1977-ben felszámolták

Szerkezet

- 230-400 nm
- virion: téglalap vagy ovoid alak
- burok: lipid és fehérje membrán, külső felszínén a genusra jellemző tubulusok helyezkednek el
- virion belsejében: bikonkáv víruscore, mely a lineáris, kettősszálú DNS-t tartalmazza
- víruscore és a külső membrán között két laterális test található
- gazdasejtből történő kiszabadulásakor esetleg külső burok is körülveszi
- vírusreplikáció: fertőzött sejt citoplazmájában megy végbe

HEPATITIS A VÍRUS (HAV)

Osztályozás

A hepatitis A vírust 1973-ban fedezték fel hepatitisben szenvedő betegek székletének elektronmikroszkópos vizsgálata során. A rendszertani besorolás szerint a Picornaviridae családkhoz tartozik, a Hepatovirus nemzetség egyetlen tagja. Korábban az Enterovirus genus 72 típusaként tartották számon.

Szerkezet

A víusrészecskék 27-32 nm átmérőűek, gömb alakúak, nem rendelkeznek burokkal. Alaktani és szerkezeti szempontból hasonlítanak az enterovírusokhoz.

A genom egyszálú, lineáris, pozitív polaritású RNS, 7468 nukleotid alkotja.

A kapszid ikozahedrális szimmetriájú, 3 féle szerkezeti fehérjéből áll: 1D (VP1), 1B (VP2), 1C (VP3). A kapszidot 12 pentamér alkotja.

Antigénszerkezet

A HAV izolátumok antigénszerkezete azonos. Az immundomináns epitópok a VP1 és VP3 fehérjéken helyezkednek el.

Patogenitás

A HAV számára a behatolási kapu leggyakrabban a tápcsatorna nyálkahártyája, a vírus fecal-oralisan, széklettel kontaminált ivóvízzel vagy ételmiszerrel jut be a szervezetbe.

A parenterális terjedés ritka, ugyanis a fertőzés során kialakuló viraemia rövid ideig tart.

A tünetekkel járó fertőzés esetén a viraemia az icterus megjelenése előtt körülbelül két héttel kezdődik és néhány nappal a tünetek kialakulása után megszűnik. Közeli személyes kapcsolat kedvez a fertőzés terjedésének.

A vírusreplikáció a hepatocytákban zajlik (olykor a bélhámsejtekben is, bár ezt nem minden esetben sikerült bizonyítani), az újonnan termelt víusrészecskék az epével a bélbe jutnak. A virionok nagy számban ürülnek a széklettel az akut szakasz idején. A vírusürítés akár két-három hétig, is elhúzódhat. A vírusantigének kimutathatók a hasi nyirokcsomókban, lépben, vesében is.

A HAV direkt cytopathiás hatással rendelkezik.

Betegség, klinikai kép

A fertőzés lappangási ideje 10-50 nap, általában 4 hét.

A betegség lefolyása akut, hordozói állapot nem alakul ki. A fertőzés nem válik krónikussá.

Az apparens és inapparens formák aránya az életkorral változik. Minél fiatalabb korban jön létre a fertőzés annál nagyobb a valószínűsége a tünetmentes

fertőzés kialakulásának. A gyermekeknél az arány megközelítőleg 1/12, felnőtteknél körülbelül 1/3.

Az esetek túlnyomó részében a HAV okozta hepatitis maradéktalanul gyógyul

Nagyon ritkán a HAV fertőzés halálos kimenetelű.

Immunitás

A HAV hatására a szervezetben neutralizáló ellenanyagok jelennek meg (IgM, IgG). Az IgM titere a fertőzés hatodik hetében éri el maximumát. Az IgG egész élet során kimutatható, védelmet biztosít az újrafertőzéssel szemben. A nyálban és a tápcsatornai nyálkahártyán megjelenő IgA típusú ellenanyagok nem rendelkeznek vírussemlegesítő hatással.

A HAV fertőzés során a májban és a keringésben citotoxikus CD8 limfociták is megjelennek, szerepük a fertőzött sejtek kiküszöbölése valamint az interferon és más citokinek termelődésének aktiválása.

A gyógyulás az ellenanyagok, a citotoxikus limfociták és az interferon együttes hatására következik be.

Járványtan

A HAV fertőzés világszerte előfordul. A terjedési mód (fecal-oralis) meghatározza a járvány lefolyását, az előfordulás gyakorisága szorosan összefügg a közegészségügyi viszonyokkal. A fertőzés prevalenciáját illetően a régiókat három csoportba sorolják. Azokon a területeken ahol a prevalencia magas (Afrika, Közép-Amerika, Közel-Kelet) a fertőzés kora gyermekkorban bekövetkezik, az apparens fertőzések ritkák, a felnőtt lakosság többsége rendelkezik védeltséget biztosító ellenanyagokkal. A második csoportba tartozó területeken, ahol a prevalencia közepes (Dél-Amerika, Kína, mediterrán övezet) a fertőzések időpontja eltolódik, így nagyobb gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél fordul elő a betegség, járványok kitörésére van lehetőség. A harmadik csoportba azok a területek tartoznak, ahol a fertőzés prevalenciája alacsony (Észak-Amerika, Nyugat- és Észak-Európa, Japán, Ausztrália), a lakosság többségénél hiányoznak az ellenanyagok, így a fertőzéssel szembeni fogékonyság magas. A HAV fertőzés ritka, behurcolt esetek fordulnak elő, vagy endémiás területre utazók betegednek meg.

A járványok 6-10 évente jelentkeznek, nyári és őszi csúccsal.

A fertőzési forrás az ember (leggyakrabban a tünetmentes fertőzött).

A terjedés főként fecal-orálisan történik. Nem kizárt a vér illetve a nyál útján való terjedés lehetősége sem, például lappangási periódusban levő vér-donorok, kontaminált tűkkel intravénás droghasználóknál, vagy nyálcseppekkel. A szexuális úton való terjedés anális vagy orális kontaktus esetén következhet be.

A külső környezetben a HAV hosszú ideig megőrzi fertőzőképességét. Ennek tulajdonítható, hogy nyersen vagy nem kellőképpen hőkezelt, vagy a feldolgozás során kontaminált élelmiszerek járványok okaként szerepelhetnek. A kontaminált ivóvíz fogyasztása is fertőzést eredményez.

Megelőzés

A nem specifikus profilaktikus módszerek az egyéni- és élelmiszerhigiénés rendszabályok betartását jelentik.

Specifikus megelőzés megelőzés történhet passzív vagy aktív immunizálással.

Passzív immunizálás esetén polivalens vagy HAV-specifikus ellenanyagokat tartalmazó gyógyszert adagolunk. Az expozíció előtt adagolt immunsavó az esetek többségében védelmet biztosít, expozíció után adagolva a hatékonyság alacsonyabb.

Aktív immunizálás céljára inaktivált vírusokat tartalmazó oltóanyagot használnak, a hatékonyság magas, a vakcina hatására megjelenő védő hatású ellenanyagok akár tíz évig is kimutathatók.

Kezelés

A HAV okozta hepatitis kezelése tüneti.

Laboratóriumi kórjelzés

A széklet elektronmikroszkópos vizsgálatakor megfigyelhetők a vírusrészecskék, azonban ez nem rutin diagnosztikai eljárás.

Szerológiai diagnózis során ellenanyagok kimutatására kerül sor ELISA módszerrel. Már az icterus kialakulása után megjelenik az IgM, ami 10-12 hétig mutatható ki és a 6. héten éri el maximális titerét. A fertőzés diagnosztizálásában ez az ellenanyag alapvető fontosságú. Az IgG egész élet során jelen van, kimutatására régebbi vagy tünetmentesen lezajlott fertőzések laboratóriumi kórjelzésekor kerül sor.

HEPATITIS B VÍRUS (HBV)

Osztályozás

A hepatitis B vírus a Hepadnaviridae család Orthohepadnavirus genusába tartozik.

Szerkezet

A fertőzött egyének szérumában 3 típusú részecske figyelhető meg.

- A teljes víruspartikula (Dane) gömb alakú, kettős kontúrral rendelkezik, átmérője 42 nm. Az elektrondenz, 28 nm átmérőjű központi rész a nukleokapszidnak felel meg. A külső részen burok figyelhető meg. Ezen vírusrészecskék jelenléte a szérumban aktív vírusreplikációra utal.
- A 20-22 nm átmérőjű gömb alakú képleteket a felszíni antigén (HBs) alkotja, üresek, nem fertőzőképesek.
- A 10-22 nm átmérőjű, 50-230 nm hosszúságú filamentumok a gömb alakú üres részecskék összeapzódásából jönnek létre.

A komplett vírusrészecskék mindig kisebb számban vannak jelen mint az üres képletek. Krónikus fertőzés esetén gyakran a Dane partikula nem mutatható ki, csak a gömbök vagy filamentumok formájában jelenlevő HBs antigén.

A **genomot** cirkuláris DNS (egy teljes negatív szál, nem teljes pozitív szál) alkotja. A genom 4 fontos gént tartalmaz, amelyek bizonyos mértékben átfedik egymást: S, C, P, X.

- Az S gén a felszíni antigént kódolja, 3 régiója van: S, pre-S1, pre-S2. Az S régió viszonylag stabil, a pre-S régióban mutációk következhetnek be, főként krónikus hepatitis esetén (immunválasz kikerülése).

- A C gén a kapszidot (core) felépítő fehérjét - HBc, a pre-C régió pedig a HBe-vel jelölt prekursor fehérjét kódolja. A pre-C régiót érintő mutációk a HBe antigén vérből való eltűnését eredményezik. Ilyen mutáns vírustörzseknél a HBe nem mutatható ki a vérből, annak ellenére, hogy a vírusok replikációja zajlik.
- A P gén a polimerázt kódolja, mely reverztranszkriptázként és ribonukleázként is képes működni. A humán immunodeficiencia vírus reverz transzkriptázával ellentétben a HBV polimeráza nem rendelkezik integráz aktivitással.
- Az X gén az HBx fehérjét kódolja, transzaktivátor szereppel rendelkezik.
 - A **kapszid** ikozahedrális szimmetriát mutat, 180 vagy 240 kapszomérből épül fel. Egyfajta fehérje alkotja, a HBc.
 - A **burok** a virion felszínén található, kettős rétegű lipid tartalmú része az gazdasejt intracitoplazmatikus membránjából származik (endoplazmatikus retikulum). Az envelop további alkotóelemei a vírus felszíni antigénjei: SHBs – small, MHBs – middle, LHBs – large.

Antigénszerkezet

Az antigénszerkezet meghatározásában a legfontosabbak a felszíni antigének – HBs. HBsAg-nek több determinánusa van - csoportspecifikus az **a** antigén, amelyhez a **d/y** vagy **w/r** szubdetermináns pár egyike kapcsolódhat. Négy fő típus ismeretes: **adw**, **ayw**, **adr**, **ayr**. A szubdeterminánsok földrajzi előfordulása különböző.

További vírusantigének a HBc és a HBe.

Patogenitás

A HBV parenterális úton jut be a szervezetbe: vérrel, vérkészítményekkel, szexuális kontaktussal, transzplacentárisan. A vér útján eljut a célsejtekhez, ezek a hepatociták, amelyek felszínén specifikus receptorokhoz kötődik. A HBV replikációja 10- 12 napig tart. Az újonnan termelődött virionok a vérbe jutnak, a viraemia kifejezett. A vírus replikációja más sejtekben is bekövetkezhet, annak ellenére, hogy hepatotrop vírusról van szó. A HBV nem rendelkezik közvetlen sejtkárosító hatással. A fertőzött sejtet kiküszöbölését célzó immunválasz típusa és erőssége határozza meg a máj károsodásának mértékét.

A HBV onkogén tulajdonsággal rendelkezik.

Betegség

A fertőzés lappangási ideje hosszú, 45-180 nap.

A betegség típusát, lefolyását nagymértékben befolyásolja az egyén életkora a fertőzés pillanatában. Ha a fertőzés újszülöttkorban vagy kisgyermekkorban következik be, akkor leginkább tünetmentes formában zajlik, viszont a krónikussá válás gyakorisága magas. Nagyobb gyermekeknél és felnőtteknél gyakoribbá válnak az apparens fertőzések, a hordozói állapot kialakulásának gyakorisága csökken.

A HBV fertőzés szövődményei: krónikus hepatitis (aktív, perisztens), cirrhosis, hepatocellularis carcinoma (HCC).

Immunitás

A fertőzött májsejtek kiküszöböléséért a citotoxikus T limfociták felelősek.

A humorális immunválasz közrejátszik a virionok semlegesítésében. Protektív hatásúak az anti-HBs ellenanyagok, amelyek az akut fertőzés végső szakaszában jelennek meg, a lábadozás idején. A virionok felszínére adszorbeálódva megakadályozzák a sejthez való kötődést. A virionokkal immunkomplexet alkotva elősegítik a virionok eliminációját a szervezetből. Az extrahepatikus tünetek megjelenése az immunkomplexek különböző szövetekben való lerakódásával függ össze.

Az anti-HBc (IgM, IgG) ellenanyagoknak nincs vírussemlegesítő hatása.

Az anti-HBe ellenanyagok az HBe antigén eltűnése után jelennek meg.

Járványtan

A HBV fertőzés világszerte előfordul. Az Egészségügyi Világszervezet adatai szerint 300.000.000 HBV fertőzött személyt tartanak nyilván 2.000.000 ember hal meg évente HBV fertőzés következtében (ezek közül 700.000-en hepatocelluláris carcinomában).

A prevalencia függvényében az egyes földrajzi régiók 3 csoportra oszthatók. A prevalencia magas azokon a területeken (Dél-Afrika, Kelet-Ázsia, Óceánia), ahol a felnőtt lakosság 70-90%-ánál szerológiai módszerekkel igazolható, hogy átesett a fertőzésen, és 8% feletti a krónikus HBs hordozók aránya. Közepes prevalenciáról beszélünk, ha a felnőtt lakosság 10-60%-a esett át a fertőzésen, a hordozók aránya pedig 1-7% között van (Kelet-Európa, Észak-Afrika, Ázsia). Alacsony prevalencia esetén a fertőzésen átesettek aránya 5-7%, a hordozóké pedig 1% alatt van (Észak-Amerika, Nyugat-Európa, Ausztrália), főként a rizikócsoportokba tartozóknál fordul elő a fertőzés. A endemicitás változhat egy régió belül is, például Dél-Amerika az alacsony, viszont az Amazonas vidéke a magas prevalenciájú csoportba tartozik.

Rizikócsoportha tartoznak a fertőzött anyák újszülöttjei, intravénás droghasználók, homoszexuális egyének, prostituáltak, egészségügyi személyzet (fogorvosok!).

Fertőzési forrásként szerepel a beteg ember vagy hordozó.

A fertőzés terjedésében (parenterális) közrejátszanak a következő tényezők: nagyszámú fertőzőképes virion jelenléte a vérben, nyálban, genitális váladékokban, a HBV kifejezett ellenállóképessége a fertőtlenítésben alkalmazott fizikai és kémiai módszerekkel szemben, tünetmentes hordozók (rezervoár a vírus számára).

A terjedés történhet vérrel, vércszítményekkel (0,0001 ml plazma, mivel az infektív virionok száma igen magas – 10^8 /ml), nem megfelelően sterilizált orvosi műszerekkel, hetero- vagy homoszexuális kontaktussal (sokkal hatékonyabban mint a HIV, 30%), vagy vertikálisan – anyáról magzatra.

Megelőzés

Aktív immunizálásra rekombináns HBs-t tartalmazó vakcinát használnak, passzív immunizálásra pedig specifikus ellenanyagokat tartalmazó immunsavót – HBIg

A HBV fertőzés megelőzésére szolgáló oltóanyag Romániában a kötelező védőoltások listáján szerepel.

Kezelés

A HBV fertőzésben főként nem specifikus, tüneti kezelést alkalmaznak. Krónikus aktív hepatitis kezelésében használnak interferont.

Laboratóriumi kórjelzés

A különböző vírusantigének és az ellenük termelődött ellenanyagok kimutatása ELISA módszerrel történik.

Szérumban található diagnosztikai markerek:

- HBs Ag \Rightarrow anti-HBs Ea
- Hbe Ag \Rightarrow anti-HBe Ea
- anti-HBc Ea
- DNS-polimeráz
- HBV-DNS

Biopszia útján nyert minta feldolgozásakor szövettani elváltozásokon kívül a vírusantigének immunhisztokémiai módszerekkel való kimutatása is lehetséges. A fertőzött hepatocitákban található antigének a HBsAg, HBcAg, HBxAg.

HEPATITIS C VÍRUS (HCV)

Osztályozás

A hepatitis C vírust 1989-ben fedezték fel. A Flaviviridae család Hepacivirus nemzetségébe sorolták.

Szerkezet

A virion gömb alakú, átmérője 30-60 nm, burokkal rendelkezik. Felszínén apró tüskeszerű képződmények figyelhetők meg. A központi részben található nukleokapszid mérete 30-35 nm.

A genomot egyszálú, pozitív polaritású, lineáris RNS (9,4 kbp) alkotja. A HCV RNS egyetlen leolvasási kerettel rendelkezik, ami egy prekurzor fehérjét kódol, ebből hasítás útján jönnek létre a szerkezeti és nem strukturális fehérjék (core protein, 2 envelop protein, 4 nem strukturális protein – NS).

A genomban a következő régiók találhatóak meg:

- 5'NTR – jelentős konzerváltságot mutat, ezért a PCR vizsgálatokban használt marker
- C régió – szintén stabil, a kapszidfehérjét kódolja
- E1, E2 NS1 – hipervariábilis régió, a burok glikoproteinjeit kódolja
- NS2, NS3, NS4, NS5 régiók nem strukturális fehérjéket kódolnak
- 3'NTR régió a transzláció befejezésében van szerepe.

A kapszid ikozahedrális szimmetriájú, a C fehérjéből épül fel.

A burok lipidtartalmú része a gazdasejtől származik, vírusspecifikus glikoproteinjei az E1 és E2 (változó antigénszerkezet – immunválasz kikerülése)

Antigénszerkezet

Eltérően más vírusoktól, amelyeknél az antigénszerkezet tisztázása a víruskomponensek vizsgálatán alapul, a HCV esetén a fehérjéket mesterséges

körülmények között állítják elő és a fertőzés szerológiai módszerekkel történő igazolására használják. A C100-3 antigént az NS4 régióban tárolt genetikai információ alapján szintetizálták, ezzel a frakcióval szemben később jelennek meg az ellenanyagok. A C22-3-al jelölt antigén a C gén terméke, a fertőzés után 6-9 héttel már kimutathatók a hatására termelt ellenanyagok. A C33-c antigént az NS3 régió kódolja, magas immunogenitással rendelkezik, a specifikus ellenanyagok elsőként jelennek meg, jelzik a szerokonverzió kialakulását. A C200 az előbbi három társításából jött létre, diagnosztikai célra történő felhasználása emeli a módszer érzékenységét, azáltal, hogy a jelenlevő epitópok száma magasabb. Az NS5 fehérje is fontos HCV antigén.

Patogenitás

A HCV fertőzés hatására a szervezetben beinduló kóros folyamatok pontos mechanizmusa nem teljes mértékben tisztázott.

A HCV parenterálisan jut be a szervezetbe. A lappangási időszak hosszú, 2-26 hét.

A HCV replikációja a májsejtekben zajlik, a vírus nem rendelkezik közvetlen citopatogén hatással, a károsodások létrejöttéért immunológiai történések felelősek.

A HCV is onkogén hatású, akárcsak a HBV.

Betegség

A HCV fertőzések nagyrésze tünetmentesen zajlik. Ritkán fordul elő enyhe lefolyású akut betegség, gyakori a krónikussá válás. A szövődmények a krónikus hepatitis, cirrhosis és a hepatocellularis carcinoma.

A betegség során extrahepatikus kórképek is megjelenhetnek – vasculitis, arthritis, glomerulonephritis – amelyek valószínűleg az immunkomplexek lerakódása, vagy a HCV más szövetekben történő replikációja miatt jönnek létre.

Immunitás

A megjelenő ellenanyagok nem rendelkeznek tökéletes vírussemlegesítő hatással, a protektív hatás felmérése is nehézségekbe ütközik. A celluláris immunválasz sem megfelelő hatékonyságú, ezzel is összefügg a krónikus fertőzés kialakulása. A helyzetet súlyosbítja, hogy a citotoxikus T limfociták nemcsak a fertőzött sejteket pusztítják el, hanem autoimmun reakciók beindulásával az egészségeseket is. A megfigyelések azt igazolják, hogy a krónikus HCV fertőzések olyan egyéneknél alakulnak ki, akiknél kimutathatók a májsejtek bizonyos struktúráival szembeni ellenanyagok. Másrészt a

májsejtekben olyan epitopok is találhatóak, amelyek bizonyos vírusfehérjékkel hasonlóságot mutatnak, így a fertőzés hatására termelődő ellenanyagok nemcsak a vírusfehérjékhez, hanem a saját struktúrákhoz is kapcsolódnak. A vírus antigénszerkezetének megváltozása az immunválasz kikerülésének fontos eleme.

Járványtan

A HCV fertőzés járványtani jellemzőit meghatározza az a tény, hogy a fertőzések általában tünetmentesen zajlanak, gyakoriak a krónikus formák (krónikus hepatitis, cirrhosis, hepatocellularis carcinoma).

A HCV által okozott fertőzés előfordulása változó az egyes populációknál. Az intravénás droghasználóknál 60-90%, dializált betegeknél 20%, valamint 1-10% azoknál a személyeknél akik akcidentálisan fertőződtek, az egészségügyi ellátás során.

A fertőzésveszélynek fokozottan kitett egyének, akik kapcsolatba kerülnek vérrel illetve vérkészítményekkel: hemodializált páciensek, transzfúzióra szorulóak (pl. hemofiliások), intravénás droghasználók, egészségügyi személyzet.

A fertőzés forrása a fertőzött ember.

A terjedés módja parenterális (tápcsatornát megkerülve), vérrel valamint vérkészítményekkel, szervátültetéssel, nem megfelelően sterilizált orvosi műszerek alkalmazásával. A szexuális átvitel általában a sok partnerrel rendelkezőknél figyelhető meg, viszont ezeknél a csoportoknál a HCV elleni ellenanyagok előfordulási gyakorisága nem haladja meg a HBV vagy HIV esetén észleltet.

A HCV fertőzéssel szembeni fogékonyság általános.

Megelőzés

Jelenleg nem létezik hatékony oltóanyag a HCV fertőzés megelőzésére. Passzív immunizálással is próbálkoztak, de az eredmények nem biztatóak.

A HCV fertőzés profilaxisa nem specifikus módszerekkel történhet.

Kezelés

Az interferonnal történő kezelés a szövődmények kialakulásának kockázatát csökkenti.

Laboratóriumi kórjelzés

A direkt módszerekkel a vírus RNS kimutatását végzik.

A szerológiai diagnózis az ellenanyagok ELISA technikával történő kimutatásán alapul, antigénként mesterségesen előállított vírusspecifikus fehérjéket használnak (lásd antigénszerkezet).

HEPATITIS D VÍRUS (HDV)

Osztályozás

A hepatitis D vírust 1977-ben fedezték fel, eredetileg a HBV variánsának tartották. A Deltavirus nemzetségbe sorolták be. A HDV hasonlóságot mutat a növényi kórokozókként számontartott viroidokkal. A HDV defektív, helper vírusra van szüksége a replikációhoz. A helper szerepét a HBV tölti be.

Szerkezet

A virion gömb alakú, átmérője 27-42 nm. A genomhoz szorosan kapcsolódik egy HDV-specifikus fehérje – delta antigén vagy HD fehérje, a felszíni antigén pedig a HBV-től származó HBs.

A genom egyszálú cirkuláris RNS.

Patogenitás, betegség

A HDV szervezetbe való bejutási útja parenterális.

A HBV-vel való koinfekció súlyos akut betegséghez vezet, de a krónikus fertőzés kialakulásának kockázata alacsony. Ha a HDV fertőzés már jelenlevő HBV fertőzés talaján jön létre – szuperinfekció – akkor a fertőzés általában krónikussá válik és a prognózis rossz.

A májsejtek károsodásának mértékét számos tényező befolyásolja.

Járványtan

HBV fertőzés járványtanához hasonló:

- területi felosztás prevalencia függvényében
- fertőzés forrása az ember
- terjedés szintén parenterális

Megelőzés

A HBV-HDV koinfekció kizárására azonos módszereket alkalmazunk, mint a HBV-nél, pre- és posztexpozíciós profilaxis a HBV fertőzés megelőzésére.

A HBV-HDV szuperinfekció kialakulásának megakadályozása érdekében fontos a krónikus HBV fertőzöttek egészségügyi nevelése. A krónikus HBV fertőzötteknél ki kell zárni minden lehetséges HDV forrást, a felülfertőzés megelőzésére.

Laboratóriumi kórjelzés

A fertőzött egyéneknél kimutatható a HD antigén, a HDV RNS, valamint a HD antigén elleni ellenanyagok.

HEPATITIS E VÍRUS (HEV)

Osztályozás

A hepatitis E vírus a Caliciviridae család Hepevirus genusába tartozik.

Szerkezet

A HEV virionok gömb alakú burok nélküli részecskék, 27-34 nm átmérőjűek.

A kapszid ikozahedrális szimmetriájú.

A genom egyszálú, lineáris, pozitív polaritású RNS.

Antigénszerkezet

Jelenleg egyetlen HEV típus ismert, az antigénszerkezet azonban nem teljes mértékben tisztázott, mert megfelelő mennyiségű virionot tartalmazó anyag előállítása nehézségekbe ütközik.

Patogenitás

A HEV számára a behatolási kapu a tápcsatorna nyálkahártyája. Ezen a szinten történik a vírusok elsődleges replikációja is. A lappangási idő 15-60 nap. A fertőzés után néhány nappal a HEV megjelenik a májsejtekben és beindul a produktív fertőzés.

A hepatitis kialakulásában immunreakcióknak tulajdonítanak szerepet, ugyanis az ellenanyagok megjelenésének és a tünetek kialakulásának időpontja egybeesik.

Betegség

A HEV fertőzés lefolyása akut, hordozói állapot nem marad vissza. A károsodások maradéktalanul gyógyulnak.

Ha a fertőzés terhes nőknél jelentkezik magas mortalitással járó, súlyos betegség alakul ki.

Immunitás

Az IgM és IgG típusú ellenanyagok szinte azonos időben jelennek meg. A fertőzésen átesett egyéneknél magas titerben mutatható ki HEV specifikus IgA ellenanyag.

Az ellenanyagok vírusneutralizáló hatással rendelkeznek.

Járványtan

A HEV fertőzés főként a fejlődő országokban fordul elő, a közegészségügyi viszonyok javulásával párhuzamosan a betegség előfordulási gyakorisága csökken.

A terjedési mód fecal-oralis.

A HEV-vel szembeni fogékonyság mértéke nem ismert. A HEV által okozott fertőzés kontagiozitása alacsonyabb szintű mint a HAV hepatitisnél tapasztalt.

Megelőzés

Specifikus profilaxis hiányában a megelőzés az ivóvíz és táplálék széklettel való kontaminációjának megakadályozásán, egészségügyi nevelésen (kézmosás fontossága) alapul.

Kezelés

HEV fertőzésben tüneti kezelést alkalmaznak.

Laboratóriumi kórjelzés

A direkt módszerek lehetővé teszik a virionok, vírusantigének és vírus RNS kimutatását a székletből

A HEV specifikus ellenanyagok kimutatására ELISA, Western-blot használható.

A hepatitisvírusok legfontosabb jellemzői

Vírus	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV	HFV	HGV
Család	Picorna- viridae	Hepadna- viridae	Flaviviridae	?	Calici- viridae?	?	Flaviviridae?
Genus	Hepato- vírus	Ortho- hepadna- vírus	Hepatitis C vírus	Deltavírus	Hepevírus	?	?
Virion	27-32 nm kubikális	42 nm gömb alak	30-60 nm gömb alak	27 ill.42 nm gömb alak	27-34 nm gömb alak	27-37 nm	60 nm gömb alak
Envelop	-	+(HBsAg)	+	+(HBsAg)	-	?	+(?)
Genom	ssRNS	dsDNS	ssRNS	ssRNS	ssRNS	dsDNS	ssRNS
Stabilitás	hő és saválló	sav- érzékeny	éter- érzékeny	sav- érzékeny	hőálló	?	éter-érzékeny
Terjedés	faecal-oral	parenterális	parenterális	parenterális	faecal-oral	faecal-oral	parenterális
Gyakoriság	gyakori	gyakori	közepes	ritka	regionális	sporadikus	ritka
Krónikus betegség, hordozás	soha	gyakran	gyakori	gyakran	soha	?	?
Onkogenitás	-	+	+	?	-	?	?

Orthomyxovírusok

Az orthomyxovírusokhoz tartoznak az influenzavírusok, amelyek 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).

Az ICTV 2000-es ajánlásai alapján az Orthomyxoviridae családba tartoznak a következő genusok:

- Influenzavirus A
- Influenzavirus B
- Influenzavirus C

Thogotovirus: Thogoto, Dhori, Batken – ezek a vírusok eredetileg a Bunyaviridae családba tartoztak, de az orthomyxovírusokkal mutatott hasonlóság miatt indokolt ebbe a családba való sorolásuk. Ízeltlábúaknál fordulnak elő, de emberi fertőzést is okozhatnak, azonban a betegségokozó képességükre vonatkozó adataink hiányosak.

Influenzavírusok tulajdonságai

Szerkezet

A vírusrészecskék átmérője 100 nm, gömb vagy hosszúkás alakúak, a helikális szimmetria jellemző. A genom 8 szegmentumból áll, negatív egyszálú RNS. Mindegyik szegmentum 1 fehérjét kódol, kivéve a 7-es és 8-as szegmentumokat, amelyek 2-2 fehérjét kódolnak. Ha egy sejt kétféle influenzavírussal fertőződik a különböző szegmentumok összecserélődhetnek, új antigenitású vírus jön létre (rekombináns vírus). Az A, B és C influenzavírusoknál a nukleotidok száma eltérő.

A strukturális fehérjék: PB1, PB2 (bázikus fehérjék), PA (savas fehérje – polimeráz) – az RNS genom transzkripciójában vesznek részt, a genomhoz kapcsolódnak. A NP – nukleoprotein, szintén kapcsolódik a genomhoz.

Az influenzavírusok lipidtartalmú burokkal rendelkeznek, amely a gazdasejt membránjából származik. A vírusrészecskék két formában jelenhetnek meg. A kisebb, gömb alakú vagy filamentózus formájú, jól meghatározott szerkezetű és aktivitású virionoknál a kettős rétegű foszfolipid burok belső felületén található a matrix fehérjék (M1 és M2). A nagyobb, kevésbé körülírt belső szerkezetű virionoknál a foszfolipid membrán jelen van, de hiányzik a belső fehérje réteg, ezeknek a vírusrészecskéknek a hemagglutináló aktivitása sem kifejezett.

A felszíni antigéneket képviselik a glikoprotein tüskék: HA –hemagglutinin, NA – neuraminidáz. Ezek felelősek az antigén variációért és a gazdaszervezetben kiváltott immunválaszért. A HA agglutinálja az emberi (0 vércsoport), és bizonyos állatfajok vörösvértestjeit.

Az NS1 – nem strukturális fehérje, csak a fertőzött sejtben van jelen. Az NS2-t kezdetben nem strukturális fehérjeként tartották számon, a replikáció késői szakaszában szintetizálódik, jelen van a virionban és a fertőzött sejtekben.

Osztályozás

Mielőtt az A, B és C influenzavírusokat önálló genusokba sorolták, azelőtt az NP és M fehérjék alapján az A, B és C típusra osztották. A három genus (típus) között nincs keresztreaktivitás.

A felszíni glikoproteinek - HA és NA antigenitásbeli variációinak alapján történik az altípusokba osztás. HA és NA variációi jellemzőek az A típusú törzsekre, kevésbé jellemzőek a B típusra, nem fordulnak elő a C típus törzsei között.

A hemagglutininnak 15 (H1-H15), a neuraminidáznak 9 (N1-N9) típusát írták le.

Az influenzavírus jelölésére a következő információkat használják: altípus, földrajzi eredet, törzsszám és az izolálás éve. Az influenza A genus esetén: H1N1A/England/333/80, H3N2A/Shanghai/16/80.

Antigének

A hemagglutinin (HA) a virion burkában elhelyezkedő fontos felszíni antigén, glikoprotein tüskék formájában van jelen. Nevét onnan kapta, hogy bizonyos állatfajokból származó vörösvértesteket agglutinálja. A HA biztosítja a vírus kapcsolódását a fogékony sejthez, azáltal, hogy a sejt felszíni receptorokhoz (szialsav tartalmú oligozacharidok) kötődik. Szerkezete meghatározza a gazdaspektrumot.

Az ellene termelődött ellenanyagoknak neutralizáló hatásuk van, a vírus infektivitását felfüggesztik. Az új törzsek kialakulásának elsősorban a HA variabilitása az oka és ebből következően jönnek létre ismételt influenzajárványok.

A HA aminosavszekvenciája és fehérjestruktúrája ismert. Három alegységből álló gömbszerű feji résszel és egy pálca alakú szárral rendelkezik, ami áthalad a peplonon. A száracska részét képezi egy peptid, ami a vírus fúzióját biztosítja a sejtmembránnal.

A neuraminidáz (NA) felépítése hasonlít a HA-éhoz, 4 alegységből álló gömbszerű feji részből és egy transzmembrán részből épül fel, ami átszeli a peplont. Egy exoglikozidáz ami az oligoszacharid láncok alkotásában levő szialsavat bontja. Ennek következtében a nyákréteg feloldásával 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 virionok sejt felszíni receptorokhoz való aggregációját. részt vesz a víruspartikulák sejtből való kiszabadulásában és a virionok aggregációjának gátlásában. A NA-nak szerepe van a gazdaspektrum és egyes törzsek neurovirulenciájának meghatározásában. A NA ellen képződő ellenanyagok csak részlegesen gátolják a virionok infektív hatását.

A HA és NA antigenitásának gyakori változásai függetlenek egymástól. Az új antigenitású vírus szelektív szaporodási előnyre tesz szert, mivel a megjelenő ellenanyagok az eredeti vírus antigenitásának felelnek meg és azt közömbösítik.

A kisfokú antigénváltozást (antigén drift) pontmutációk sorozata okozza, lassan alakul ki, a nagyfokú változás (antigén shift) rekombináció eredményeképpen gyorsan jön létre.

Patogenezis

A fertőzés emberről emberre terjed cseppfertőzés vagy direkt kontaktus révén. A behatolási kapu a légutak nyálkahártyája. A vírus a légzőszervek epitheliális sejtjeiben szaporodik. A NA csökkenti a mucus réteg viszkozitását, 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. Ezen kívül 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 jelentkezik, 2-3 napig nagyfokú, aztán csökken. A lappangási idő 1-4 nap, a vírusinokulum dóziséjától és a gazdaszervezet immunstátusától függően. A különböző altípusok esetén az infektív dózis változó.

Az epitheliális sejtek károsodása miatt a szervezet fogékonyabbá válik másodlagos légúti bakteriális fertőzésekkel (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) szemben.

Az influenzavírus fertőzés helyi tünetei oedemával és mononukleáris sejtek infiltrációjával magyarázhatók, az általános tünetekért citokin aktiváció felelős.

Betegségek

A szövődménymentes influenza ép immunitású egyéneknél alakul ki, egy autolimitált betegség, ami egy hét után gyógyul. A légúti epithelium teljes regenerációjához egy teljes hónap is szükséges lehet.

A leggyakoribb szövődmény a magas halálozási aránnyal járó pneumonia. Főként időseknél, krónikus megbetegedésben szenvedőknél fordul elő, az influenzavírus egyedül vagy bakteriális fertőzésekkel társulva (*S.aureus*, *S.pneumoniae*, *H. influenzae*) okozza.

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.

Immunitás

A kialakuló immunitás altípus specifikus. HA és NA ellen képződő ellenanyagok játszanak szerepet az immunvédelemben. A HA elleni ellenanyagok jelenléte csökkenti a fertőzés valószínűségét, a 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

Járványokat okoz az A és B influenzavírus, pandémiákat hoz létre az A influenzavírus. Sporadikus, enyhébb megbetegedéseket túlnyomóan a C típus hoz létre. Az influenza A típus okozta járványok 1-3 évente jelentkeznek. A B esetén 3-6 évente alakulnak ki. 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.

Mérsékelt égövben a járvány szezonalitást 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.

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.

Megelőzés

A megelőzésre nem specifikus és specifikus profilaktikus módszerek léteznek. Kemoprofilaxisra az A influenzavírussal történő fertőzés esetében amantadin, rimantadin, zanamivir használható.

Mesterséges aktív immunizálás inaktivált vírust tartalmazó trivalentis vagy attenuált vakcina alkalmazásával lehetséges.

- 2007/2008
 - TIV – Trivalent Inactivated Vaccine**
 - A/Solomon Islands/3/2006 – H1N1
 - A/Wisconsin/67/2005 – H3N2
 - B/Malaysia/2506/2004
- Forgalomban levő oltóanyagok
 - **TIV**
 - Fluzone – Sanofi Pasteur
 - Fluvirin – Novartis
 - Fluarix – GSK
 - Fluluval – GSK
 - **LAIV – Live Attenuated Influenza Vaccine**
 - FluMist - MedImmune

Kezelés

Influenza A vírus fertőzés esetén amantadin, rimantadin, zanamivir használható etiológiai kezelés céljából.

Laboratóriumi diagnózis

Megvalósítható a vírusizolálás (embrionált tojás, sejttenyészetek), ez azonban nem rutindiagnosztikai eljárás. Az ellenanyagok kimutatására savópárok vizsgálata szükséges különböző szerológiai módszerekkel (HAG – hemagglutináció-gátlás, KKR – komplementkötési reakció)

Paramyxoviridae

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

Paramyxoviridae családba tartozó vírusok legfontosabb tulajdonságai

Jellemzők	Paramyxovirinae			Pneumovirinae
	Respirovirus	Rubulavirus	Morbillivirus	Pneumovirus
Emberi vírusok	Parainfluenza 1, 3	Parainfluenza 2, 4 Mumps	Morbilli	RSV
Szerotípusok	2	2+1	1	1
F protein	+	+	+	+
F protein hemolitikus aktivitása	+	+	+	0
HN glikoprotein	+	+	-	-
H glikoprotein	-	-	+	-
G glikoprotein	-	-	-	+
hemagglutináló aktivitása	+	+	+	0
neuraminidáz aktivitása	+	+	0	0
Zárvány	citoplazma	citoplazma	citoplazma, mag	citoplazma

Szerkezet

A partikulumok nagysága 150-300 nm között ingadozik, pleomorf, gömb alakúak vagy filamentumokat képeznek.

A vírusgenom negatív, egyszálú RNS, nem szegmentált. A virion szimmetriája helikális.

A strukturális fehérjék közül fontos a nukleoprotein (NP), a kapszid alkotásában vesz részt. A replikációban az összeépülésben van szerepe. Kölcsönhatásba lép a polimerázokkal és az M proteinnel. Komplementkötő ellenanyagok termelődését idézi elő.

A P és L fehérjék polimeráz aktivitással rendelkeznek, a transzkripcióban vesznek részt.

Az M – matrix fehérje a burok belső felületén található. A peplon stabilitását biztosítja, szerep van a virion összerendezésében is.

A HN glikoprotein (hemagglutinin és neuraminidáz) jelen van a respiro- és a rubulovirus genus képviselőinél. Egy tetramer, amelynek gömb alakú feji és egy transzmembrán pálcika alakú része van. A feji rész szíálsav tartalmú receptorokhoz való kötődésben játszik szerepet.

A morbillivirus H glikoproteinje antireceptorként működik, hemagglutináló hatása van. Ellenanyag termelést vált ki, neutralizáló, hemolízist és hemagglutinációt gátló ellenanyagok alakulnak ki.

A G glikoprotein a pneumovirusnál van jelen, különbözik a HA és H glikoproteinektől. Kötődik a megfelelő receptorhoz, neutralizáló ellenanyag termelődését indukálja.

F glikoproteinnel a víruscsalád valamennyi tagja rendelkezik, szerepet játszik a patogenitásban. A sejtmembrán és vírusburok fúzióját, syncytiumképződést idéz elő.

Parainfluenzavírus fertőzések

A parainfluenzavírusok ubiquiter, légúti megbetegedést okozó vírusok. Felnőtteknél és nagyobb gyermekeknél a fertőzés tünetmentes.

Mind a 4 szerotípus fertőzést hoz létre emberben, de csak az első három szerotípus okozza a csecsemők és kisgyermekek súlyos légúti betegségét.

Patogenezis, betegség

A vírus közvetlen kontaktus vagy cseppfertőzés útján jut a szervezetbe. A lappangási idő 3-6 nap.

A vírusszaporodás a légúti epitheliális sejtekben zajlik, viraemia nem jellemző.

Rhinitis, pharyngitis, laryngotracheobronchitis, bronchiolitis, pneumonia jelentkezhet.

Immunitás

A maternális ellenanyagok, vagy a fertőzés során kialakult ellenanyagok nem nyújtanak kellő védelmet az újrafertőzéssel szemben.

Az immunválasz típusspecifikus.

Járványtan

Az 1-es és 2-es típusok járványokat okoznak ősszel és télen

A 3-as típus esetében gyakoribbak az alsó légúti fertőzések, amelyek endémiás jellegűek.

Az inaktivált vakcinák nem nyújtanak kellő védelmet. Jelenleg attenuált és alegység vakcinák tanulmányozása folyik.

Laboratóriumi diagnózis

A sejtenyészetekben szaporodó vírusok jelenléte hemadszorpció próbával mutatható ki.

A vírusantigének immunfluoreszcencia, ELISA vizsgálattal mutatható ki.

A szerológiai módszerek eredményei nem megbízhatóak.

Mumpsvírus fertőzések

A mumps akut fertőző betegség, amelyet az egyik vagy mindkét oldali parotis nem gennyes gyulladása és megnagyobbodása jellemez. Szisztémás vírusbetegség, a parotitis csak egy megnyilvánulása a betegségnek.

Patogenezis

A vírus a légutakon jut a szervezetbe, az orr és felső légutak epitheliális sejtjeiben replikálódik, majd eljut a regionális nyirokcsomókba. Később viraemia alakul ki, a vírus a vérárammal jut a nyálmirigyekbe és más szervekbe. A viraemia a lappangási periódus végén jelentkezik és a tünetek megjelenése után még 3-5 napig tart, az ellenanyagok megjelenéséig. A vírus megtalálható a nyálban, 5-6 nappal az inkubációs szakaszban és még körülbelül egy hétig a tünetek megjelenése után, amikor megjelennek az IgA típusú ellenanyagok.

A vírus jelen van még székletben, vizeletben, agy-gerincvelői folyadékban és anyatejben. KIR érintettség az esetek felénél jelentkezik, akkor is, ha a fültőmirigy gyulladása nem jár tünetekkel. Az agyszövet fertőződése a mononukleáris sejtek közvetítésével történik, amelyek a choroid plexus területén lépnek ki az érpályából.

Betegség

Járványos fültőmirigygyulladás: a lappangási idő átlag 18 (7-25) nap. Előbb nem specifikus prodromális tünetek jelentkeznek, majd a parotis fájdalmas duzzanata. A gyulladás nem jár gennyedéssel. A betegség időtartama 10-15 nap.

Szövődményként kialakulhat meningitis, meningoencephalitis, hasnyálmirigy-gyulladás, nephritis, ízületi gyulladás, heregyulladás.

Immunitás

Életreszóló immunitás alakul ki. A védelmet a HN antigének elleni ellenanyagok biztosítják. A celluláris immunitás jelentősége nem ismert.

Járványtan

A vírus direkt kontaktussal, cseppfertőzéssel terjed. Endémiásan fordul elő. Leggyakrabban 5-15 év közötti gyermekeknél okoz megbetegedést.

Megelőzés

Forgalomban van attenuált vírust tartalmazó vakcina. Lehet monovalens, lehet rubeolával, vagy rubeolával és morbillivel kombinálva (MMR). Romániában nem szerepel a kötelező védőoltások listáján.

Laboratóriumi diagnózis

A klinikai tünetek jellegzetesek, ezért típusos esetben nem szükséges a laboratóriumi kórjelzés.

A vírus izolálása majomvesesejteken lehetséges nyálból, liquorból, vizeletből. A sejtek fertőződését óriássejtképződés kimutatásával vagy hemadszorpcióval lehet igazolni.

A szerológiai diagnózis keretében az ellenanyagok titeremelkedése vizsgálható komplementkötési reakció, hemadszorpció gátlás, ELISA módszerek alkalmazásával.

Morbillivírus fertőzések (kanyaró)

A morbilli (kanyaró) akut fertőző betegség, amelyet maculopapulosus bőrelváltozások, láz és légúti tünetek jellemeznek, gyakran jelentkeznek központi idegrendszeri szövődmények.

Patogenezis

A morbillivírus epithelio- és lymphotrop, amelynek természetes gazdája az ember.

A behatolási kapu a légutak nyálkahártyája és a kötőhártya. A sejtfelszíni receptorok az epitheliális sejteken kívül megtalálhatók a B és T limfocitákon, ez magyarázza a vírus lymphotropizmusát valamint a betegség során kialakuló lymphopeniát és immunszuppressziót.

A szervezetbe bejutó vírusok a légutak és a conjunctiva sejtjeiben szaporodnak, majd a makrofágok a regionális nyirokcsomókba hurcolják a vírust. Ezt követi az elsődleges

viraemia kialakulása, majd elsősorban a reticuloendotheliális rendszer sejtjeibe kerülnek, ahol produktív vírusreplikáció zajlik. Ezenkívül különböző szervek epitheliális és endotheliális sejtjeiben, makrofágokban és monocitákban is szaporodik a vírus. Ezzel párhuzamosan jelentkeznek a prodromális tünetek (nátha, köhögés, láz, conjunctivitis, Koplik-foltok). Másodlagos viraemia során a vírus célszervekbe jut, a fertőzött limfociták és monociták közvetítésével. Ebben a szakaszban jelenik meg a maculopapulosus, jellegzetes bőrkiütés. A bőrkiütés a fertőzött endotheliális sejtek és a T limfociták kölcsönhatásának eredményeképpen alakulnak ki.

A betegség 9-11 napos lappangási idő után hirtelen kezdődik. A betegség kitörése utáni 2.-4. napon a vírus kimutatható könnyben, orr- és torokváladékban, vizeletben, vérben. A fertőzés utáni 14. napon megjelennek az ellenanyagok, ezzel egyidőben alakulnak ki a bőrelváltozások, megszűnik a viraemia, csökken a láz.

A súlyosabb formák (óriássejtes interstitialis pneumonia) illetve a szövődmények immundeficiens egyéneknél, terheseknél és krónikus társbetegségek esetén jelentkeznek.

A szövődmények között légúti bakteriális fertőzések (Streptococcus, Staphylococcus) és központi idegrendszeri érintettség szerepelnek. A KIR szövődmények lehetnek koraiak (akut posztinfekciós encephalitis - autoimmun mechanizmusok által mediált -, akut progresszív encephalitis - neuronokban zajló vírusreplikáció következtében) vagy későiek (ismeretlen mechanizmusú szubakut szklerotizáló panencephalitis).

Immunitás

A kialakuló immunitás életreszóló. A humorális és celluláris immunitásnak is szerepe van a védettség kialakulásában. A celluláris immunitásnak a vírus szervezetből való eliminációját biztosítja. Az ellenanyagoknak fontos szerep jut a vírusreplikáció gátlásában. A maternális ellenanyagok védettséget biztosítanak 6-8 hónapig.

Járványtan

Világszerte előforduló, egyik legnagyobb contagiozitású fertőző betegség. Tünetmentes fertőzések ritkák. A vírus fennmaradását és az időnkénti járványok kialakulását a védettséggel nem rendelkező egyének biztosítják. A védőoltás bevezetése óta a járványtani jellemzők megváltoztak.

Megelőzés

Attenuált kanyaróvírust tartalmazó vakcinát használnak mono-, bi- (MM – morbilli, mumps) vagy trivalens formában (MMR – morbilli, mumps, rubeola), ami a beoltott populáció 95%-át védelemben részesíti.

A fertőzés után rövid idővel alkalmazott immunglobulin védő hatású lehet.

Kezelés

Specifikus antivirális terápia nem áll rendelkezésre.

Laboratóriumi diagnózis

Atípusos esetekben szükséges. A szerológiai diagnózis során négyszeres titeremelkedést mutatnak ki. A vírusizolálás nehézkes és lassú, nem alkalmazzák rutinszerűen.

Respiratory syncytial vírus (RSV) fertőzések

Csecsemők és kisgyermekek alsó légúti megbetegedéseinek legfontosabb okozója.

Patogenezis, betegség

A vírus közvetlen kontaktus vagy cseppfertőzés során a légutak nyálkahártyáján keresztül.

A nasopharynx epitheliális sejtjeiben zajló vírusszaporodást általában nem követi viraemia kialakulása. Az alsó légutakba a vírus a fertőzött váladékok aspirációjával és sejtről sejtre való terjedéssel jut. Felnőtteknél rhinitis, nagyobb gyermekekben bronchitis, kis gyermekekben pneumonia, fiatal csecsemőkben bronchiolitis a leggyakoribb kórkép. Súlyos alsó légúti betegségek hátterében immunpatológiai mechanizmust feltételeznek. Leggyakoribb szövődményként középfülgyulladás alakul ki.

A celluláris immunitás zavara esetén hónapokig tartó perzisztens fertőzés és vírusürítés alakul ki, a fertőzés ráterjedhet a vesére, májra, szívizomra.

Immunitás

Az anyai ellenanyagok az első két hónapban biztosítanak védelmet. Szekretoros IgA jelenik meg az orrváladékban, IgG és IgM ellenanyagok a szérumban. A humorális és celluláris immunitás csak részleges és rövid ideig tartó védelmet biztosítanak, emiatt gyakran alakulhat ki reinfekció.

Járványtan

Világszerte előforduló vírusfertőzés a mérsékelt égövön főleg a hideg évszakban jelentkeznek a járványok.

A gyermekkori légúti betegségek leggyakoribb kórokozója.

Megelőzés, kezelés

Vakcina nem áll rendelkezésre, kísérletek folynak attenuált, inaktivált, illetve aegység vakcinával. Ezek közül egyik sem vált ki protektív immunválaszt. A passzív immunizálás specifikus anti RSV IgG adagolásával esetén enyhébb lefolyású betegség alakul ki és ritkábban jelentkeznek szövődmények.

A kezelésben ribavirin használható aeroszol formájában.

Laboratóriumi diagnózis

A szerológiai diagnózis során az ellenanyag szint növekedését követik. A vírus izolálása HeLa, Hep2 sejtvonalakon lehetséges.

Togaviridae

A Togaviridae családba két genus tartozik: az Alphavirus genus (képviselői arbovírusok - keleti lóencephalitis vírusa, Sindbis-, Semliki Forest vírus) és a Rubivirus genus, amelynek egyetlen tagja a rubeola vírusa.

Rubeolavírus

A rubeola vírus a rózsahimlő kórokozója. A betegség általában nem súlyos, fontossága abban rejlik, hogy a terhes nők fertőződése esetén a magzatnál fejlődési rendellenességek alakulnak ki.

A virion szerkezete

A genom pozitív egyszálú RNS, a kapszid ikozahedrális szimmetriájú. A virion gömb alakú, 60-70 nm átmérőjű, burokkal rendelkezik, melyből glikoprotein tüskék állnak ki.

Antigénszerkezet

Az antigénszerkezet stabil, egy szerotípus létezik, meghatározásában résztvesz a ribonukleoprotein. A burookban hemagglutináló hatású glikoprotein található.

Patogenitás, betegség

A betegség pathogenesise függ attól hogy a fertőzés postnatalisan vagy már az intrauterin életben következik be.

1. Postnatalis fertőzés

A behatolási kapu és az elsődleges vírusreplikáció helye a felső légutak nyálkahártyája. Innen a vírus a regionális nyirokcsomókba, majd a véráramba (primer viraemia) kerül. Ezután a RES sejtekbe jut, majd a szekunder viraemia biztosítja a további szóródást. A nasopharyngealis váladékkal ürül.

A betegség lappangási ideje 14-21 nap. Az ellenanyagok megjelenése után csökken a viraemia, ezzel egyidőben antigén ellenanyag komplexumok képződése miatt létrejönnek a kiütések. Az exanthema rózsaszínű, maculopapulosus, pár milliméter átmérőjű bőrelváltozás. Nyálkahártya lézió rendszerint nem tapasztalható. Nyirokcsomók duzzanata észlelhető a fül mögött és tarkón. Egyéb tünetek kísérhetik a betegséget: láz, torokfájás, ízületi fájdalom.

Különböző gyakorisággal alakulhatnak ki szövődmények, mint például: ízületi gyulladás, thrombocytopenia, encephalitis. Ritka szövődmény a progresszív panencephalitis, a mi a fertőzés után 8-20 évvel jelentkezik.

A betegség tünetmentes átvészélése viszonylag gyakori.

2. Congenitális rubeola

Minél korábban jelentkezik a fertőzés a terhesség során, annál valószínűbb a súlyos fejlődési rendellenességek kialakulása. Esetenként csak a méhlepény fertőződik, máskor a fertőzés ráterjed a magzatra is. A magzat szerveiben a vírus elszaporodik, a vírussal fertőzött sejtekben a mitózis zavart szenved, ez különösen az érzékszervek működését károsítja.

A fejlődési rendellenességek szívet és érzékszerveket, központi idegrendszert érintik. A congenitális rubeolafertőzés következménye lehet koraszülés vagy halvaszületés is. A veleszületett fertőzés esetén az újszülöttek vírusürítők, fertőzési forrásként szerepelnek.

Járványtan

A betegség világszerte elterjedt. Hideg évszakban és kora tavasszal gyakoribbak a járványok. A betegség főleg gyermekkorban jelentkezik. A fertőzés forrásaként a beteg ember szerepel és a congenitális rubeolában szenvedő krónikus hordozók.

A vírus cseppfertőzéssel, közvetlen érintkezéssel terjed. A fertőzőképesség a kiütések megjelenése előtt 1 héttel kezdődik és a kiütések megjelenése után 4 napig tart.

Az anyai ellenanyag 6-8 hónapig biztosít védeltséget, a fogékonyság maximális a 2-10 éves korcsoportban, majd az életkorral párhuzamosan csökken.

A beteget oltatlan gyermekektől és terhes nőktől távol kell tartani.

Megelőzés

A megelőzésre attenuált vírust tartalmazó vakcina van forgalomban, mono-, bi (MR – morbilli, rubeola), trivalens (MMR - morbilli, mumps, rubeola) formában. Specifikus immunoglobulin adagolása javallt szeronegatív terhes nőnél fertőzött egyénnel való kontaktus után, de a magzat védelme nem garantált.

Laboratóriumi diagnózis

A magzati szövetekből kimutatható a vírus RNS PCR-el. A congenitális, illetve a szövődményekkel járó rubeolafertőzés esetén vírusizolálást végeznek.

A szerológiai diagnózis során az ellenanyagok kimutatása savópárokból történik, hemmglutináció gátlással, ELISA reakcióval, indirekt immunofluoreszcenciával.

Picornaviridae

- a gerincesek legkisebb vírusai

Szerkezet

- 28 nm átmérő
- + 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

Enterovírusok

Poliovírus 1, 2, 3 szerotípus

–járványos gyermekbénulás okozója

Patogenézis

- behatolási kapu a szájüreg nyálkahártyája
- elsődleges szaporodás az oropharynxban, tonsillákban, nyaki nyirokcsomókban, Peyer-plakkokban zajlik
- a tünetek megjelenése előtt a vírus megtalálható a garatban és a székletben
- a széklettel való ürülés viszonylag hosszú ideig tart, akkor is, ha magas titerben vannak jelen ellenanyagok a szérumban

- a vírus a vér útján jut el a központi idegrendszerbe, de a terjedés lehetséges a perifériás idegek mentén is
- a központi idegrendszerben elsősorban a gerincvelői motoros neuronok pusztulása következik be, aminek eredményeképpen bénulás alakul ki
- a vírusreplikáció az agytörzsben is végbemehet – nyúltvelői paralízis
- károsodás mértékét több tényező befolyásolja: vírus neurovirulenciája, trauma, a szervezet kifáradása

Betegség

- a fogékony egyed fertőzése során gyakoriak a tünetmentes fertőzések
- az eseteknek csak 1%-ban jelentkezik a betegség
- lappangási idő 1-2 hét (3-35 nap)
- a betegség több formában jeletkezhethet
 - enyhe betegség
 - nem paralyticus poliomyelitis – asepticus meningitis
 - paralyticus poliomyelitis
 - poliomyelitis után jelentkező progresszív izomatrófia

Immunitás

- típusspecifikus
- vírusneutralizáló ellenanyagok
- az anyai ellenanyagok kb. 6 hónapig vannak jelen a csecsemőnél
- passzív immunizálással bejuttatott ellenanyagok 3-5 hétig biztosítanak védeltséget

Profilaxis

- kétféle oltóanyag létezik
 - Salk – vakcina – IPV – inaktivált poliovírus
 - Sabin – cseppek – OPV – attenuált vírusok
 - lezajlik a fertőzés, a vírusreplikáció
 - az attenuált vírus szóródik a környezetbe, széklettel ürül
 - IgM, IgG és IgA típusú ellenanyagok képződnek

- más enterovírussal való egyidejű fertőzés csökkenti az oltóanyag hatékonyságát
 - a vakcina vírustörzsek, elsősorban a 2-es és 3-as típusok mutációkat szenvedhetnek a replikáció során
- Mindkét oltóanyag hatására olyan ellenanyagok képződnek, amelyek megakadályozzák a vad vírusnak a központi idegrendszerbe jutását
- 1988-an az EVSZ globális eradikációs kampányt indított a járványos gyermekbánelés felszámolására
 - Amerikában 1994-ben, Európában 2002-ben sikerült a vad poliovírusok cirkulációját megszüntetni
 - Afrikában és Ázsia bizonyos területein továbbra is viszonylag magas esetszámot regisztráltak
 - 2003-ban már csak hat országban volt endémiás a poliomyelitis, azonban 2004-2005-ben poliomentes területekre ismét bekerült a vírus, mert beszüntették az oltási programokat
 - Az eradikáció megvalósításával egyidőben az OPV vakcina alkalmazását be kell szüntetni (könnyen terjed, a vírus mutációval visszanyerheti a neurovirulenciáját)

Coxsackie A, B

•30 szerológiai típus

- A csoport – újszülött egerek izomgyulladás
- B csoport – újszülött 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 közönséges nátha kórokozói

- csak a felső légutakat érintik
- Járványtan:
 - emberről emberre terjednek
 - légúti váladék aerosolja révén
 - indirekt módon
- Típusspecifikus immunitás - szekretoros IgA
- Vakcina: nem gyártanak

Encephalomyocarditis vírusa

- Állatok megbetegedését okozza
- 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
- Képviselők: Norwalk, Hawaii (nevüket az izolálás helyéről kapták)
- iskolás gyermekek, felnőttek: gastroenteritis
- a jejunum mikrovillusai károsodnak
- terjedés: széklettel

- Rezisztencia: savval és éterrel 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 típuspecifikus
- burok nincs
- pseudoenvelop

Rotavirus

Szerkezet

- 11 szegmentumból álló genom
- belső fehérjék: küllőszerű elrendezésben
- 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 kisgyermek
 - 4 hónap – 2 év - klinikai tünetekkel járó fertőzések
 - újszülötteknél az anyai ellenanyagok védeltséget biztosítanak
- 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

Profilaxis

- 1998-ban attenuált vírusokat tartalmazó vakcina került forgalomba az AEÁ-ban, amit mellékhatásai miatt visszavontak
- 2006-ban újabb, módosított oltóanyagot vezettek be

Kezelés

- Tüneti – víz és elektrolit pótlás

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 + haemorrhagiás láz (Korea)
 - Pummaala – nephropathia epidemica (Skandinávia)
 - Sin Nombre – hantavírus 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, 1977 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
 - Gazdasejtől származó peplon
 - Osztályozás
 - 4 altípus – Sudan, Zaire, Cote d'Ivoire, Reston

Betegség

- EHL – Ebola hemorrhagiás láz
- 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
- veszettség vírusa
- szerkezet
 - a vírusgenom negatív, egyszálú RNS-t tartalmaz, melyet kapszid és burok vesz körül
 - a kapszid RNS-dependens RNS-polimeráz enzimet tartalmaz
 - a virion felszínén tüskeszerű nyúlványok helyezkednek el
 - a virion lövedék alakú
 - a víruspartikula mérete: 75x180 nm
 - EM kép jellegzetes
 - egy szerotípusa ismert

Retroviridae család

A Retroviridae családba számos, állat és humán pathogen vírus tartozik, amelyek noha rendelkeznek közös tulajdonságokkal is, különböző betegségeket okoznak. A

retrovírusok által létrehozott fertőzések lehetnek tünetmentesek vagy súlyos klinikai tünetek jelentkezhetnek, amelyek az immunrendszer vagy a KIR károsodása miatt alakulnak ki. Más esetben akut vagy krónikus lefolyású malignus betegségek jönnek létre.

A retrovírusok osztályozása több szempont alapján történik: morfológia, receptorspecifitás, onkogének jelenléte, a fertőzés módja, patogenitás és gazdaspektrum figyelembevételével.

Az ICTV 2000-es ajánlásai alapján a Retroviridae családba 7 genus tartozik:

- Alpharetrovirus genus – madarak vírusai (ALV – avian leucosis virus)
- Betaretrovirus genus – emlősök vírusai (MMTV – mouse mammary tumor virus)
- Gammaretrovirus genus – emlősök vírusai (MLV – murine leukaemia virus)
- Deltaretrovirus genus – emlősök vírusai (BLV – bovine leukaemia virus, HTLV – human T-cell leukaemia virus)
- Epsilonretrovirus genus – halak, kígyók vírusai
- Lentivirus genus – emlősök vírusai, emberi (HIV 1,2 – human immunodeficiency virus) és állati vírusok (SIV – simian immunodeficiency virus, FIV – feline immunodeficiency virus, BIV – bovine immunodeficiency virus)
- Spumavirus genus – emlősök vírusai (CFV – chimpanzee foamy virus)

Humán immunodeficiencia vírus (HIV)

A HIV életreszóló fertőzést okoz, a gazdaszervezetből nem eliminálódik.

A **HIV-1**-t 1983/1984-ben fedezték fel, egy francia (Barré-Sinoussi, Cherman, Montagnier), illetve egy amerikai kutatócsoport (Gallo és munkatársai) munkássága nyomán. 1986-ban azonosították a **HIV-2**-t. Retrospektív vizsgálatokkal sikerült igazolni, hogy a vírus már korábban is jelen volt az emberi populációban (1959-ből származó szérummintából RT-PCR-el kimutatott HIV). A HIV fertőzés a XX. század nyolcvanas éveiben vált elterjedtté és azóta több tízmillió embert érintő járvány alakult ki.

Osztályozás

A HIV 1 és HIV 2 az antigénszerkezet alapján több csoportra, altípusra osztható (Romániában az M csoport, F altípus fordul elő). Az antigénszerkezet változékonysága miatt az altípusokon belül újabb antigénszerkezetű törzsek jelennek meg.

Újabbán a vírustörzseket a tropizmus alapján osztályozzák, annak függvényében, hogy milyen koreceptort használ a vírus:

- **R5 törzsek (CCR5 koreceptor)** - macrophagotrop
 - CD4+ T sejteket és macrophagokat fertőznek
 - a fertőzés korai szakaszában vannak jelen
- **R4 törzsek (CXCR4 koreceptor)** - lymphocytotrop
 - CD4+ T sejteket fertőznek
 - a fertőzés késői szakaszában vannak jelen
- **Kettős tropizmusú törzsek**

A HIV szerkezete

A HIV 1 és 2 morfológiája azonos. A virion gömb alakú, átmérője 100 nm (80-120 nm). A virion szimmetriatípusa komplex. A HIV1 és 2 burokkal rendelkező vírusok. A peplonban található a vírus-specifikus glikoprotein antigének (gp120, gp41) és a gazdasejtspecifikus lipidek. A peplonban gazdasejtspecifikus fehérjék is találhatóak (MHC, beta-2-mikroglobulin, aktin, ubiquitin), ezek a gazdasejtbe való bejutást segítik elő valamint apoptózis indukáló hatásúak. A központi elhelyezkedésű a nukleokapszidot a matrix veszi körül, az itt található antigén a MA fehérje - p17, melynek a virionok összeépülésében és a sejtől való kiszabadulásban van szerepe. A kapszidot fehérjék alkotják (kapszid antigének: CA - p24, NC - p9, p6), benne megtalálható a genom, ami pozitív, egyszálú, lineáris RNS (viriononként kettő), 9200 nukleotidból áll. A retrovírusokra jellemző génelrendezés a HIV-nél is fellelhető (LTR-gag-pol-env-LTR), azonban a struktúrgének kivül más gének is megtalálhatóak.

A vírusgének 3 csoportba sorolhatóak: struktúrgének, transzaktivátor gének és járulékos gének.

- Struktúrgének
 - **gag** gén (**g**roup **s**pecific **a**ntigen) prekurzor fehérjét kódol p55, amiből kialakul a MA (matrix) fehérje - p17 (p16 – HIV2), a CA (kapszid) fehérje - **p24** (p26 HIV2) és a NC (nukleokapszid) fehérje p9 (p12 – HIV2) valamint egy prolinban gazdag fehérje, a p6. A hasítás elmaradásakor a fehérjék összecsapzódnak és virionokra emlékeztető részecskéket hoznak létre, azonban ezek éretlen fenotípusúak és nem fertőzőképesek, mert nem tartalmaznak genomot.
 - **pol** gén (polimeráz) szintén prekurzor fehérjét kódol, amiből a vírus-specifikus proteáz hatására a következő enzimek alakulnak ki: PR (proteáz) – p10, RT

(reverz transzkriptáz) p66 és ribonukleáz p51 komplexum, IN (integráz) p31.
A HIV2-nél a RT – p68, az IN – p34.

- **env** gén (envelop)– prekurzor fehérjéből (gp 160) létrejövő, felszíni glikoproteineket kódol, SU (surface) - gp120, TM (transmembrane) – gp41. HIV2-nél gp125 és gp36.
- Transzaktivátor gének - az általuk kódolt fehérjék szerepe a vírusreplikációban esszenciális
 - **tat** (trans-activator of viral transcription) - fokozza a transzkripciót
 - **rev** (regulator of viral expression) - szabályozza a vírus RNS szállítását és összekötését
- Járálékos gének
 - **nef** (negative factor) – a CD4 sejtek tevékenységét csökkenti, esszenciális a betegség kiváltásában
 - **vif** (virion infectivity factor) - a vírusérést segíti elő
 - **vpr** (viral protein regulatory) – a sejtproliferációt gátolja
 - **vpu** (viral protein unknown) – a HIV-1 nél – gátolja a CD4 sejtek működését, elősegíti a vírusok kiszabadulását
 - **vpx** (viral protein X) – a HIV-2-nél – a makrofágok fertőződését és a vírus szóródását teszi lehetővé

A HIV 1. és 2. típusa közötti különbség az env régióban van. A virionba a gag, pol és env gének termékein kívül csak a Vpr és Vpx fehérjék épülnek be. A szabályozó fehérjék csak a vírust szaporító sejtekben mutathatók ki.

Vírusantigének

Minden víruskomponens szerepelhet antigénként, amelyekkel szemben a szervezet különböző intenzitású és típusú (humorális vagy celluláris) immunválaszt indít be.

Burokantigének

A **gp120** a fő antigén, amely állandóan átalakuló, variábilis régiókat tartalmaz. Ez biztosítja a védelmet a vírus számára az immunológiai surveillance mechanizmusaival szemben. Az immunválasz kiváltásában több régió vesz részt, melyek közül fontosabbak a V3 hurok, a CD4 kötőhely és a V2 hurok. A V3 bizonyos epitopjai csoportspecifikusak és az immunválasz számára nehezen felismerhetőek, mert

gazdagon glikoziláltak és specifikus harmadlagos szerkezettel rendelkeznek. A bizonyos epitopokkal szemben termelődő ellenanyagok rendelkezhetnek neutralizáló hatással vagy sem. A CD4 és V2 régiók epitopjaival szembeni neutralizáló ellenanyagok termelődnek.

A **gp41** alkotásában olyan epitopok vesznek részt, amelyek kiváltják neutralizáló ellenanyagok termelését. Más esetben vagy citotoxikus válasz indul be vagy ADCC.

A **gp160** sejteredetű fehérjékkel mutat szerkezetbeli rokonságot és autoimmun reakciók kiváltásában lehet szerepe.

Nukleokapszid antigének

A p24 és p17 antigének hatására valószínűleg semlegesítő hatású ellenanyagok képződnek, de citotoxikus reakciók is kialakulnak. A p24, mint szabadon keringő antigén jelenléte, a vírus replikációját jelzi és kedvezőtlen prognózisra utal.

A HIV szuperantigénként is viselkedhet, ugyanis rendelkezik egy peptiddel, ami egyidőben kötődik a CD4 limfociták receptorához és az MHC-II molekulákhoz.

Genetikai változékonyság

Az *env* génben hipervariábilis régiók találhatóak, ami biztosítja a HIV nagyfokú változékonyságát. A replikáció során a reverztranszkripcióban gyakran következnek be hibák, ugyanis a RT nem rendelkezik *proof reading* funkcióval, a hibák gyakorisága 1/10000 – 1/100000 nukleotid. Létrejöhetnek pontmutációk, deléciók, duplikációk és rekombináció. Utólagos szelekció is szerepet játszhat a mutánsok kialakulásában, a tropizmus, antigénszerkezet és replikációs képesség függvényében. A genetikai változékonyság a vírus folyamatos adaptációját jelenti, ugyanis a megváltozott antigénszerkezetű virionokhoz nem kötődnek az ellenanyagok.

Az új mutánsok kialakulása akár két hét alatt is lehetséges.

Célsejtek, tropizmus

A HIV számára a célsejtek a **CD4+** T-lymphocyták, monocyták, macrophagok. Alternatív receptorokként a gliasejteken levő galaktozilceramid tartalmú receptorokat is használhatják. A receptorok biztosítják a kötődést a gp120 közvetítésével, azonban a fúzióhoz koreceptorok szükségesek valamint a virion transzmembrán glikoproteinje, a gp41.

A koreceptorok tulajdonképpen kemokin receptorok. Kimutatták azt, hogy a CCR5-t kódoló génben bekövetkezett mutációk védenek a HIV fertőzéssel szemben, felmérések

adatai szerint a kaukázusi populáció 11%-ánál van jelen a CCR5 mutáció, feketéknél ez az arány 2%.

Patogenézis

A HIV fertőzés során a vírus többféle módon járul hozzá a limfocita szám csökkenéséhez.

A vírus direkt cytopathiás hatása következtében a fertőzött sejtek elpusztulnak.

Ezen kívül a fertőzött sejtek fuzionálnak a fertőzetlen sejtekkel, ugyanis azoknak a sejteknek a membránján, amelyekben vírusreplikáció zajlik, megjelennek a vírusspecifikus glikoproteinek, a gp120 molekulák, ezek pedig kötődnek a más sejtek felszínén levő CD4 receptorokhoz, így a sejtek összeolvadnak. A szabadon keringő gp120 is kötődhet a sejtekhez, ezeket a citotoxikus T limfociták felismerik, mint fertőzött sejteket és elpusztítják. A HIV apoptosist indukál a fertőzött sejtekben.

A latensen fertőzött sejteket az immunválasz nem képes eliminálni, mert ezekben nem zajlik produktív ciklus, így vírusspecifikus glikoproteinek nincsenek a felszínén és az immunválasz számára felismerhetetlenek

A fertőzés patogenézisében fontos a virionok és a monocyták/macrophagok kölcsönhatása, ebben az esetben az említett sejtek a rezervoár szerepét töltik be, hozzájárulva a fertőzés szervezeten belüli terjedéséhez.

A fertőzés kezdeti szakaszában a nem syncytiumképző törzsek vannak jelen, (NSI), ezeket később felváltják a sokmagvú óriássejteket képző törzsek (SI) – ami hozzájárul a betegség progressziójához.

A vírus nagyfokú mutabilitása lehetővé teszi az adaptációt és az immunválasz kikerülését.

Kórlefolyás

A fertőzés kórlefolyásában több szakasz különíthető el: a primer fertőzés, a tünetmentes stádium, ezt követően pedig a tünetek megjelenése. Az ARC – AIDS related complex – nem specifikus tünetegyüttes, majd ezután alakul ki a szerzett immunhiányos tünetcsoport az AIDS, amit meghatároznak az opportunistá fertőzések, daganatok valamint központi idegrendszeri AIDS.

Primer fertőzés

A primer fertőzés során jelentkezik a viraemia (8-12 hét), virionok vannak jelen a vérben

változó számban, attól függően, hogy milyen úton jutott be a vírus, illetve milyen mennyiségben. A nyálkahártyán történő bejutástól a viraemia kialakulásáig az időtartam változó (4 -11 nap).

A vírus szervezetbe hatolását követően, a primer fertőzés szakaszában általános nyirokcsomó duzzanattal járó mononucleosisszerű betegség, vagy influenzaszerű tünetek jelentkezhetnek (3-6 hét). Előfordul azonban, hogy a primer fertőzés tünetmentesen zajlik. Ebben a szakaszban a CD4+ sejtek számának átmeneti csökkenése tapasztalható. Az immunválasz kialakulásához néhány napra - hétre van szükség, de ez az időtartam esetenként akár 3 hónap is lehet, ez az immunológiai ablak. Az ilyenkor végzett szerológiai vizsgálatok eredménye negatív lehet. Az ellenanyagok hiányában a vírusantigének (p24, HIV-RNS) jelenléte igazolja a fertőzöttség tényét. A szerokonverzióhoz társulhat az akut retrovirális tünetegyüttes. Az IgM típusú ellenanyagok a fertőzés után 3-5 nappal már megjelenhetnek, 2-3 hét után érik el a maximumot majd 2-3 hónap után titerük lecsökken. A neutralizáló hatású IgG ellenanyagok 1 hét után jelenhetnek meg, magas titert érnek el 3-4 hónap után és hosszú ideig kimutathatók. A primer szakasz végén a viraemia megszűnik és a CD4+ T-limfociták száma visszatér a normális értékre.

Tünetmentes stádium

Ez a szakasz csak klinikailag latens, mivel a HIV a nyirokszövetben intenzíven szaporodik. A tünetmentes periódus akár évekig is (10 év) tarthat. Idővel a nyirokcsomók szétesnek és a vírus ismét bejut a keringésbe. A CD4 sejtek turnover fokozott, az elpusztult sejtek ekkor még helyettesítődnek.

Tünetek megjelenése

A szekunder viraemiával függ össze, számos gazdaszervezeti és vírusspecifikus (virulens törzs) tényező befolyásolja. A vírus intenzíven replikálódik. A naponta termelt virionok száma: 1 - 10 millió. A CD4 sejtszám csökken (<500/μl).

Az AIDS-es betegek a tünetek megjelenése után 2 éven belül általában meghalnak.

Az **ARC – AIDS-related complex** – nem specifikus prodromális tünetegyüttes (fáradtság, fogyás, láz, krónikus hasmenés, lymphadenopathia, molluscum contagiosum, a nyelv hajás leukoplákiája alakul ki a hámsejtekben szaporodó EBV miatt)

Manifeszt AIDS

A kialakuló betegséget jellemzik az opportunista fertőzések, daganatok és neurológiai tünetek.

Az opportunista fertőzések létrehozásában olyan kórokozók szerepelnek, amelyek egészséges immunitású egyéneket nem betegítenek meg, vagy enyhe tünetekkel járó, uralható kórképet alakítanak ki.

Az opportunista kórokozók lehetnek baktériumok: *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, gombák: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jiroveci*, vírusok: CMV, HHV6, HSV, JC, HBV, adenovírusok, protozoonok: *Toxoplasma gondii*, *Isospora belli*, *Cryptosporidium parvum*.

A szerzett immunhiányos tünetegyüttesben kialakulhatnak daganatok: Kaposi sarcoma (HHV8), B-sejtes lymphoma (EBV), anogenitális carcinoma (HPV), amelyek kiváltásában vírusok szerepelnek.

A betegség során a központi idegrendszer is károsodik, a legsúlyosabb forma az AIDS dementia.

A gyermekkori AIDS eltérő lefolyású, mint a felnőttkori, mivel a fertőzés immunológiai szempontból is éretlen szervezetet érint. Számos szerv károsodása alakul ki, a betegség rosszabb prognózisú.

A progressziót befolyásoló tényezők

A betegség progresszióját több tényező befolyásolja, a kemokin receptor, a vírustörzs típusa (SI variáns), tünetekkel járó akut HIV fertőzés, a viraemia szintje (vírusterhelés - viral load), magas HIV-1 RNS szint (set point), szerokonverzió idősebb korban, dohányzás, opportunista fertőzések, daganatok kialakulása.

Kongenitális fertőzés – 3 hónapon belül tünetek

Normális nyirokcsomó funkció károsodása esetén, valamint ha a CD4 sejtszám 500 alatt / μ l van, a kórlefordítás súlyosabb.

Rezisztens törzssel történő fertőzés prognózisa rosszabb.

Immunválasz

A fertőzés hatására burok és kapszid antigénekkal szembeni ellenanyagok jelennek meg. A gp 120 és gp 41 ellen képződő immunoglobulinok egész élet során kimutathatók. Az anti p24 ellenanyag szintjének csökkenése kedvezőtlen prognózisa utal.

Feltételezhetően a p17 (MA fehérje) ellen termelődő ellenanyagoknak is szerepük lehet az immunválaszban.

A betegség progressziójával párhuzamosan a neutralizáló hatású ellenanyagokat felváltják azok, amelyek a fertőzést elősegítik (ADE – antibody dependent enhancement), megkönnyítve a virionoknak a bejutását a sejtbe.

Járványtani adatok

Terjedési módok

A HIV szexuális kontaktussal, vérrel és vércszítményekkel valamint vertikálisan, anyáról gyermekre terjed.

A szexuális kontaktus lehet hetero-, bi- és homoszexuális. A HIV kevésbé hatékonyan terjed szexuális kontaktussal, mint HBV. A fertőzés átvitelének valószínűsége fertőzött egyénnel történő szexuális kontaktus során **0,3%**, a HBV esetén 30% körüli érték. A terjedés hatékonyabb fertőzött férfiról nőre.

Ha a genitális váladékban a HIV-1 RNS 1500 kópia/ml alatt van a fertőzés nem valószínű, függetlenül attól, hogy sejteket tartalmazó vagy sejtmentes váladékról van szó. Más, nemi úton terjedő betegség jelenléte elősegíti a fertőzés átvitelét, főleg, ha fekélyek vagy hólyagok jelennek meg a nemi szervek nyálkahártyáján.

Kokain használata növeli a fertőzés átvitelének valószínűségét orális szex esetén, a kialakuló nyálkahártya léziók miatt.

A HIV terjedése fertőzött vérrel és vércszítményekkel sokkal hatékonyabban valósul meg, **90%** az átvitel valószínűsége. Az infektív virionok száma ebben az esetben is változó. A fertőzés átvihető közös tűkkel is (IV droghasználók, tetoválás során). A vérátömlesztéssel történő terjedés manapság ritka (1 eset/600000 vérátömlesztés), a szűrővizsgálatoknak köszönhetően.

A nosocomiális illetve a iatrogén fertőzés is létrejöhet, nem szabályszerűen sterilizált orvosi műszerekkel, vagy az egészségügyi személyzetnél a betegápolási folyamat során.

A fertőzött anyáról a gyermekre a vertikális terjedés történhet transzplacentárisan, perinatálisan vagy anyatejjel.

A HIV tartalmú testnedvek feloszthatók annak függvényében, hogy szerepet játszanak-e vagy sem a fertőzés terjedésében.

A HIV terjedésében szerepet játszik a vér, genitális váladékok, anyatej, nem játszik szerepet a nyál, vizelet, könny, verejték, liquor.

Világszerte 40 millióra tehető a HIV fertőzöttek száma. A járvány megjelenésétől kezdve 21 millió AIDS haláleset következett be világszerte. Az újonnan fertőzöttek száma 2003-ban 5 millió körül van, ezek közül 700 ezer gyermek. A járvány következtében 2003-ban 3 millió halálesetet regisztráltak. HIV fertőzés miatt 14 millió gyermek veszítette el egyik vagy mindkét szülőjét.

Az EVSZ adatai szerint naponta 14 ezer ember fertőződik HIV-vel.

A romániai helyzet : HIV/AIDS esetek száma (2004 végén): 15850. HIV 6323 (1854 felnőtt, 4468 gyermek), AIDS 9527 (2348 felnőtt, 7179 gyermek). A HIV fertőzött gyermekek számát illetően Románia első helyen áll Európában.

Becslések szerint az esetszám 5-10x magasabb.

Megelőzés

Jelenleg a HIV fertőzés megelőzésére specifikus profilaxis nincs, oltóanyag nem áll rendelkezésre, annak ellenére, hogy számos kísérlet folyik a hatékony vakcina kidolgozására. Vakcina hiányában a megelőzés nem specifikus profilaktikus módszerekre szorítkozik. Ezek az intézkedések a fertőzés terjedésének megakadályozását célozzák, ismerve a terjedési módokat.

Az oltóanyag előállítására nehézségekbe ütközik. Jelenleg nem ismerik pontosan a prtotektív immunitást kiváltó tényezőket, a HIV fertőzés pont az immunrendszer sejtjeit érinti. Az immunválasz kikerülésének mechanizmusai sem teljes mértékben tisztázottak. A vírus nagyfokú mutabilitása szintén megnehezíti a vakcina kidolgozását. A HIV fertőzés megelőzésére szolgáló oltóanyag a következő tulajdonságokkal kellene rendelkezzen: indukáljon tartós, protektív immunitást minden altípussal illetve a latens fertőzéssel szemben, gátolja a virionok fúzióját a sejtekkel és az ellenanyagoknak a fertőzést elősegítő tulajdonságát, lokális immunitást hozzon létre a behatolási kapuban, ne legyen toxikus. A kidolgozás alatt levő HIV vakcinák több csoportba sorolhatók: komplett víruspartikulákat (inaktivált vagy attenuált) tartalmazó vakcinák, rekombináns oltóanyagok (rovarok vírusaiba beépített vírusgének), szintetikus peptidek, vektorok alkalmazása (vacciniavírus, adenovírusok, BCG). Ezen vakcinák immunogenitása nem kielégítő, adjuvánsok társítása szükséges.

Kezelés

A kezelésben többféle gyógyszerkombinációt alkalmaznak, a rezisztens mutánsok kialakulásának gátlása érdekében.

A reverz transzkriptáz enzimet gátló vegyületek lehetnek nukleozid és nem nukleozid típusúak (Zidovudin, Didanosin, Zalcitabin, Lamivudin, Nevipramin), ezek gátolják a frissen fertőzött sejtekben a vírus replikációját.

A proteáz inhibitorok (Saquinavir, Ritonavir, Indinavir) – a krónikusan fertőzött sejtek infektív vírustermelését gátolják

Újabban fúziót illetve bejutást gátló anyagokat is használnak a HIV fertőzés kezelésében.

A kezelés kezdetének időpontjának megválasztása a CD4+ T-lymphocyta szám és a vírusterhelés függvényében történik.

Laboratóriumi kórjelzés

A HIV fertőzés laboratóriumi diagnózisa során az ellenanyagok valamint a vírusantigének jelenlétét mutatják ki.

A szerodiagnosztika során a HIV fertőzöttség tényének megállapítása történik szerológiai módszerekkel, gp120 és gp41, valamint p24 ellen termelődő ellenanyagok kimutatása.

A vírus vagy vírusantigének kimutatása történhet PCR-el (HIV RNS vagy provirális DNS). Nem rutin diagnosztikai módszer a HIV kitenyésztése a perifériás vér mononukleáris sejtjeiből (reverz transzkriptáz aktivitás mérés, p24 antigénre alapozott ELISA módszerrel).

A szűrővizsgálat elvégzésekor ELISA módszerrel mutatják ki az ellenanyagokat, antigénként teljes feltárt vírus szerepel, amelyet szilárd hordozóhoz kötnek. A szűrővizsgálattal pozitívnak talált eseteket verifikálni kell Western-blottal. A vizsgált pozitív szérummintában egy kapszid és egy burok antigén elleni ellenanyagok mutathatók ki.

Vírus-család (-viridae)	Kapszid-szimmetria	Peplon	Kapszid összeépülési helye	Burok-felvétel helye	Kapszomerek száma	Virion átmérője (nm)	DNS molekula-tömege (x10 ⁶)
Parvo-	kubikális	-	sejtmag	-	12-32	18-22	1-2
Papova-					72	40-55	3-5
Adeno-					252	70-90	20-30
Herpes-	van	van	sejtmag	maghártya	162	120-200	80-130
Hepadna-			sejtmag, citoplazma	cpm., icpm.	180	40-48	2
Pox-	komplex	van	citoplazma	cpm.	-	250-400/200-250	130-200

Vírus-család (-viridae)	Kapszid-szimmetria	Peplon	Kapszid összeépülési helye	Burok-felvétel helye	Kapszomerek száma/nk. átm.	Virion átmérője (nm)	RNS molekula-tömege (x10 ⁶)
Picorna-	kubikális	-	citoplazma	-	32	22-30	2,5
Calici-					32	35-39	2,8
Reo-					32?	60-80	12-15
Flavi-		van	citoplazma	cpm., icpm.	?	40-60	4
Toga-					32/42?	60-70	4
Orthomyxo-	helikális	van	citoplazma	cpm.	9-15	20-120	5
Paramyxo-					13-18	150-300	6-8
Filo-					50	80/14000	4,5
Rhabdo-				cpm., icpm.	50	130-200/75	3-4
Bunya-				icpm.	2-2,5	80-100	6-15
Corona-					11-13	60-220	5,5-8,1
Arena-	komplex	van	citoplazma	cpm.	-	50-300	3
Retro-				cpm., icpm.		80-100	3-4

