

## A HERPESZVÍRUS-FERTŐZÉSEK ÚJABB VONATKOZÁSAI NOVEL ASPECTS OF HERPESVIRUS INFECTIONS

TARCSAI KATALIN RÉKA, NAGY KÁROLY, ONGRÁDI JÓZSEF

Semmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Budapest

Semmelweis University, Institute of Medical Microbiology, Budapest

DOI: 10.29179/EgTud.2018.3-4/3-24

### Összefoglalás:

A kilenc emberi herpeszvírus faj új rendszertani elnevezése magában foglalja az alcsalád megnevezését is. Genomjuk az alcsaládra jellemző konzervált régiókon kívül legalább egy gazdasejt-eredetű gént is tartalmaz, ami a koevolúció során került a vírusokba, és a lappangással, immunelkerüléssel kapcsolatos funkciókat kódol. Minden ember legalább egy herpeszvírus fajt hordoz életfogytiglan. A fertőzés forrását a gyakori tünetmentes vírusürítés miatt nehéz feltárni. Minden herpeszvírus sejtről sejtre is terjed, emiatt az antitesteket indukáló vakcinák hatástalanok. Az alfa-herpeszvírusok által termelt nem fertőző könnyű partikulák, valamint a sejtekből leváló exosomákba bekerülő reguláló hatású vírusfehérjék, nukleinsavak távoli sejtek működését is megváltoztathatják. A herpeszvírusok számos virális mikro-RNS képződését indukálják, valamint a sejtek mikro-RNS-termelésére hatva senyvesztő, daganatos, autoimmun folyamatokban vesznek részt, ugyanakkor antivirális kezelés támadáspontjai lehetnek. Részben biológiai, részben társadalmi hatások miatt ezeknek a vírusoknak a klinikai és járványtani jelentősége megváltozott. A herpes simplex vírus 2 (HSV-2) mellett egyre gyakoribb a HSV-1 által okozott súlyos genitális herpes, amely a sérült hámfelszínen a HIV-1-fertőzést segíti elő. A varicella-zoster vírusa (VZV) által okozott bárányhimlő 5 évesnél fiatalabbakban, az övsömör HIV-fertőzöttek körében súlyos lefolyásúvá vált. A cytomegalovírus (CMV) magzati idegrendszeri károsodásokat okozhat, immunszupprimált egyénekben (AIDS, szervátültetés) reaktiválódva CMV-betegséget vált ki. A HIV-1 és a CMV egymás szaporodását serkentik. A humán herpeszvírus (HHV)-6A és HHV-6B egymástól függetlenül az emberek közel egy százalékában integrálódva átöröklődik, ennek jelentősége nem ismert. A HHV-6A a HIV-fertőzést serkenti, a HHV-6B sejt- és szervátültetés során reaktiválódva önállóan vagy CMV- és HHV-7-reaktiválódással együtt halálos szisztémás fertőzést, encephalitis okozhat. A primer Epstein-Barr-vírus-fertőzés egyre inkább a szexuális élet kezdetére tolódik, heveny mononucleosis infectiosa kiváltásával. A B-lymphocytákban lappangva lymphomákat indukálhat, a HIV szaporodását serkenti. A HHV-8 elsősorban az AIDS-hez társuló Kaposi-

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY

HEALTH SCIENCE

Közlésre érkezett:

Submitted:

Elfogadva:

Accepted:

2018;62(3-4): 3-24.

2018. július 9.

9 July 2018

2018. július 23.

23 July 2018

Levelezési cím/Correspondence:

Dr. Ongrádi József

Semmelweis Egyetem,

Orvosi Mikrobiológiai Intézet

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

ongradi.jozsef@med.semmelweis-univ.hu

sarcomában lett gyakori, de más lymphomákban, gyulladós megbetegedésekben is társényező. Az Afrikában gyakori HHV-6A és HHV-8 behurcolása nagyszámú bevándorló által más kontinensekre megváltoztatja e vírusok járványtanát, az általuk okozott betegségek gyakoribbá válását eredményezve. A herpeszvírusok speciesszintű diagnosztikája szerológiai, antigén-, ill. nukleinsav-kimutatói módszerekkel megoldott. Elterjedőben van a multiplex polimeráz-lánreakcióval (mPCR) végzett kimutatásuk, illetve a kezelés sikerességének monitorozására a valós idejű PCR. A mellékhatásokat alig okozó acyclovir az alfa-herpeszvírusok és az EBV-fertőzés kezelésére, ill. megelőzésre kiváló, viszont a béta-herpeszvírusok ellen a ganciclovir, foscarnet, cidofovir használata korlátozott rendkívül toxikus mellékhatásaik miatt. Vakcina csupán a VZV-fertőzés megelőzésére létezik.

**Kulcsszavak:** koevolúció, integráció, immunelkerülés, reaktiválódás, transzaktiválás

**Abstract:**

Taxonomical designation of 9 human herpesvirus species refers to the subfamilies. Beside subfamily specific conserved regions, at least one gene hijacked from human through co-evolution is incorporated in all species, that play roles in latency and immune evasion. All human individuals carry at least one latent herpesvirus species lifelong. Frequent asymptomatic shedding makes tracing source of infection difficult. All herpesviruses spread from cell-to-cell, consequently vaccines inducing antibodies are insufficient. Non infectious light virus particles produced by alphaherpesviruses, as well as cellular exosomes containing regulatory viral proteins and nucleic acids might modulate distant cells. Interaction of viral and cellular mikroRNAs take part in debilitating, cancerous and autoimmune disorders, although they could serve as antiviral target molecules. Due to changing biological and societal effects, epidemiology and clinical importance of herpesviruses have been significantly altered lately. Herpes simplex virus 2 (HSV-2) is replaced in many genital infections by HSV-1; the damaged epithelial surface predisposes for HIV-1 infection. Varicella-zoster virus (VZV) induced chickenpox in children below 5 years of age, zoster in AIDS patients have become very severe lately. Cytomegalovirus (CMV) induces severe fetal neurological sequelae, its reactivation in immunocompromised individuals (e.g. AIDS, transplant recipients) elicits CMV disease. HIV-1 and CMV transactivate each other. Human herpesvirus (HHV)-6A and HHV-6B independently are carried as chromosomally integrated in nearly 1% of the population, its importance has not been understood. HHV-6A promotes HIV-1. Reactivation of HHV-6B along with CMV and HHV-7 induces systemic, fatal infection or encephalitis in transplant recipients. Primary Epstein-Barr virus (EBV) infection is delayed to the age of early sexual activity frequently eliciting mononucleosis infectiosa. Its latency in B lymphocytes contributes to lymphomagenesis and augments HIV replication. HHV-8 infection has become frequent in AIDS-associated Kaposi's sarcoma, and it seems to be a cofactor in other lymphomas and inflammatory diseases. Importation of both HHV-6A and HHV-8 into other continents by a large number of African immigrants will change their epidemiology and more frequent onset of specific diseases. Diagnosis of herpesvirus infections at species level is well established detecting antibodies, antigens and nucleic acids. Multiple polymerase chain reaction (mPCR) is economic. Real-time PCR is used to monitor efficacy of treatment. Acyclovir without significant side effects is applied in alphaherpesvirus and EBV infections, but usage of ganciclovir, foscarnet, cidofovir in betaherpesvirus infections is limited to their toxicity. Vaccine is available to prevent VZV infection, only.

**Keywords:** co-evolution, integration, immune evasion, reactivation, transactivation

## Az emberi herpeszvírusok általános tulajdonságai

A herpeszvírusok családjába (*Herpesviridae*) sorolt kórokozók fajspecifikusak, és a gazda tulajdonságaival párhuzamosan változnak az ún. koevolúció során. Legősibbek a béta-herpeszvírusok (*Betaherpesvirinae*), legújabbak az alfa-herpeszvírusok (*Alphaherpesvirinae*). A felgyorsult környezeti és társadalmi változások, egyes orvosi beavatkozások gyökeresen megváltoztatták az ide tartozó emberi vírusok járványtanát és számos betegség lefolyását. Az okozott heveny kórképek jól ismertek. Kutatásuk arra irányul, hogy feltárják a herpeszvírusok szerepét akár szaporodás nélkül, részleges génkifejeződéssel okozott idült, senyvesztő megbetegedésekben. Más vírusokkal együttes fertőzésben kölcsönhatásaik jelentősen módosíthatják egymás biológiai hatásait, új tünetegyütteseket hozva létre.

I. TÁBLÁZAT: Emberi fertőzést okozó herpeszvírusok nevezéktana és csoportosítása

TABLE I: Taxonomy and classification of human herpesviruses

Herpesviridae			
Alcsalád és ICTV kód Subfamily and ICTV code	Jelenlegi hivatalos elnevezés Present official name	Korábbi hivatalos elnevezés és rövidítés Former official name and abbreviation	Köznapi elnevezés és rövidítés Common name and abbreviation
<b>Alphaherpesvirinae</b>			
X14112=NC_001806	Human alphaherpesvirus 1	Human herpesvirus 1 (HHV-1)	Herpes simplex vírus 1 (HSV-1)
Z86099=NC_001798	Human alphaherpesvirus 2	Human herpesvirus 2 (HHV-2)	Herpes simplex vírus 2 (HSV-2)
X04370=NC_001348	Human alphaherpesvirus 3	Human herpesvirus 3 (HHV-3)	Varicella-zoster vírus (VZV)
AF533768=NC_004812	Macacine alphaherpesvirus 1	Macacine herpesvirus 1 (McHV-1)	B-vírus; Herpesvirus simiae (McHV-1)
<b>Betaherpesvirinae</b>			
AY446894=NC_006273	Human betaherpesvirus 5	Human herpesvirus 5 (HHV-5)	Human cytomegalovirus (CMV)
X83413=NC_001664	Human betaherpesvirus 6A	Human herpesvirus 6, variant A (HHV-6A)	Human herpesvirus 6A (HHV-6A)
AF157706=NC_000898	Human	Human herpesvirus 6,	Human herpesvirus 6B (HHV-6B)

	betaherpesvirus 6B	variant B (HHV-6B)	
AF037218=NC_001716	Human	Human herpesvirus 7	Human herpesvirus 7 (HHV-7)
	betaherpesvirus 7	(HHV-7)	
<b>Gammaherpesvirinae</b>			
AJ507799=NC_007605	Human	Human herpesvirus 4	Epstein-Barr-vírus, type 1 (EBV-1)
	gammaherpesvirus 4	(HHV-4)	
DQ279927=NC_009334	Human	Human herpesvirus 4	Epstein-Barr-vírus, type 2 (EBV-2)
	gammaherpesvirus 4	(HHV-4)	
AF148805=NC_009333	Human	Human herpesvirus 8	Kaposi's sarcoma-associated
	gammaherpesvirus 8	(HHV-8)	herpesvirus (KSHV)

A herpeszvírus fajok legújabb hivatalos elnevezése tükrözi alcsaládba tartozásukat (I. táblázat) (1).

Valamennyi herpeszvírus azonos szerkezetű. Az ikozahedrális kapszidot körülvevő boríték felszínén lévő, vírusfajonként eltérő glikoproteinek legfontosabb feladata a célsejtek receptoraihoz való kötődés. A boríték nagyon sérülékeny, a külvilágban hamar tönkremegy, és ennek következtében a virion elveszti fertőzőképességét. A nukleokapszidban kettős szálú, lineáris DNS, strukturális fehérjék, enzimek találhatóak, további enzimek kódoltak. A nukleokapszid és a boríték közötti teret a tegument („paplan”) fehérjéi töltik ki, amelyek az újabb adatok szerint a vírusszaporodás és a gazdára nézve káros biológiai hatásaik szempontjából fontos funkciókat hordoznak. A genom 70-200 gént tartalmaz, amelyek jelentős része a herpeszvírus alcsoportokra jellemzően konzervált. Béta-herpeszvírusokban 14 génből álló külön blokk fordul elő. Minden herpeszvírus species genomjában legalább egy gazda eredetű gén található. Ezen vírusok szaporodása a sejtek pusztulásával jár (nekrózis). Egyes esetekben (pl. Roseolovírusok) programozott sejthalál (apoptózis) is lefolyhat (2). A sejtek közötti térbe kerülő partikulák mellett valamennyi herpeszvírusra jellemző, hogy sejtről sejtre terjednek, rejtve maradnak az immunrendszer vagy egyéb külső károsító tényezők hatása elől, pl. vérkészítményekben, váladékokban. Ez megnehezíti a fertőzés megelőzését vagy elpusztításukat (2).

Herpes simplex vírusok körében ismert, hogy a fertőzőképes virionok mellett ún. könnyű (light, L) partikulák is keletkeznek, amelyek módosult boríték- és tegumentfehérjékből állnak, nem fertőzőek (3). Szerepük hasonló lehet az eukaryota sejtek által termelt microvesiculák vagy exosomák funkcióihoz, amelyek sejteredetű molekulákat, többek között mRNS-, ill. mikro-RNS- (miRNS-) molekulákat tartalmaznak. Sok célsejthez kötődhetnek, a vér-agy gáton áthatolnak, a bennük lévő szabályozó hatású molekulákkal ezek

működését befolyásolják. A herpeszvírusok emellett fokozzák az exosomák termelődését. Akár a könnyű partikulák, akár a vírusok reguláló hatású molekuláit tartalmazó exosomák közvetítésével fertőzés nélkül is a herpeszvírusok számos sejt működését befolyásolhatják, amely egy újfajta regulációs mechanizmust jelent. Exosomákban továbbított herpes simplex vírus (HSV)-1-fehérjék latencia és encephalitis kialakulását segítik elő. Az Epstein–Barr-vírus (EBV) által indukált exosomák a daganatok mikro környezetében a citotoxikus T-sejtek pusztulását okozzák. A Kaposi-sarcomához társuló herpeszvírus (KSHV) miRNS-ét tartalmazó exosomák a daganatsejtek metasztázisát segítik. Cytomegalovírus (CMV) fertőzte hámsejtek exosomái átültetett szervek kilökődését mozdítják elő. Microvesiculákban teljes humán herpeszvírus (HHV)-6-partikulákat is kimutattak. Valamennyi herpeszvírus species exosomákon keresztül is elősegíti immunrendszert elkerülő képességüket (4). A könnyű partikulák és az exosomák valamennyi testfolyadékban és váladékban megtalálhatók, ezek közvetítésével kikerülhetnek a környezetbe, bejuthatnak más emberek szervezetébe. Egyelőre nem ismert, hogy ilyen recipiensekben milyen káros hatásokat hozhatnak létre. Arra vonatkozóan sincs tapasztalat, hogy milyen esetekben és milyen módon kell és lehet ezeket a képleteket ártalmatlanítani. A gyakorlati kutatások nagyon fontosak lennének annak érdekében, hogy többek között a nosocomialis fertőzések elősegítésében feltételezhető kofaktor szerepüket ki lehessen küszöbölni.

A sejtműködés szabályozásában rendkívül fontosak a miRNS-molekulák, amelyek a mRNS-molekulákhoz kötődve gátolják a fehérjeszintézist. Vírusfertőzés esetén termelődésük és funkcióik megváltozhatnak, sőt a víruseredetű miRNS-molekulákkal együttműködésben segíthetik elő a vírusok hatásait. A herpeszvírusok nagyszámú miRNS-molekulái elsősorban a latencia szabályozásában, az immunvédekezés gátlásában, a daganatok kialakulásában és a metasztázis-szóródásban, a HIV-1 aktiválásában, valamint magzati fertőzés esetén az idegrendszeri károsodásokban játszanak szerepet. Monitorozásuk prognosztikus értékű, sőt kezelési célpontok is lehetnek, illetve mesterséges miRNS-molekulákkal, mint lehetséges gyógyszerekkel, egyes vírusfunkciók gátolhatók (5).

## Patogenezis

A herpeszvírusok friss, vírustartalmú testváladékkal terjednek. Behatolási kapu lehet a száj, a szem, a genitális, légúti vagy anális nyálkahártya. Congenitalis (pl. CMV) és újszülöttkori fertőződés (HSV), valamint vérátömlesztés vagy szövetátültetés (CMV, EBV) révén való terjedés is előfordul. Valamennyi herpeszvírusra jellemző, hogy egyes sejtek magjában extrakromoszomálisan a vírusgenom zárt, cirkuláris formában néhány vírusfehérjével együtt

episomát alkotva akár az élet végéig tünetmentesen megmarad. Minden ember legalább egy, de inkább több herpeszvírus species hordozója, vírusrezervoárnak tekinthető. Belső vagy külső hatásokra egyik vagy másik vírus aktiválódik. Az aktiválódás az egyes specierekre jellemző klinikai tünetekkel jár: rekurrens fertőzés jön létre. Esetenként a primer és rekurrens fertőzés eltérő tünetekkel járhat. A legtöbb primer fertőzés kisgyermekkorban történik és tünetmentes (kivéve a varicella-zoster vírusét, VZV) vagy enyhe. A késői (pl. serdülőkori) primer fertőzés vagy rekurrens fertőzés súlyosabb. Immunkárosodott egyénekben a lappangó herpeszvírusok könnyen aktiválódnak, opportunista fertőzéseket okoznak. Perzisztencia során az aktiválódott vírusok tünetmentesen ürülnek vérrel, nyállal, genitális váladékokkal, és fogékony embereket megfertőzhetnek. Ilyen esetekben a fertőzőforrás felderítése nehéz. A kismértékű vírustermelés a természetes immunitást ugyanúgy stimulálja, mint a normális baktériumflóra (6). Virionok képződése nélkül részleges génexpresszió is történhet, a géntermékek, akár RNS- vagy fehérjemolekulák, kóros biológiai hatásokat eredményezhetnek. A herpeszvírusok az emberi viroma részeinek tekinthetők, ami felveti a kérdést, hogy létezik-e a szervezetben normális vírusflóra (7).

## A herpeszvírus fajok sajátosságai

Az emberi fertőzést okozó fajoknak (I. táblázat) nagyon eltérő az epidemiológiája, a kórokozó képessége, és ezek következtében a velük kapcsolatos orvosi és közegészségügyi, járványtani gyakorlat.

## *Alphaherpesvirinae* alcsalád

Jellemző rájuk a gyors szaporodás sokféle sejttípusban, a fertőzött sejtek elpusztítása, élőben pedig lappangás, elsősorban az érzőidegdúcokban.

### *Simplexvirus* nemzetség

#### *Herpes simplex vírus 1 és 2*

Mindkét vírus közvetlen érintkezéssel, nyállal, genitális váladékokkal terjed, sokszor tünetmentes vírusürítés eredményeként, amely tipikus perzisztens fertőzés. A HSV-1-fertőzés következménye ajakherpesz, ritkán gingivostomatitis, pharyngitis, conjunctivitis, hepatitis, encephalitis. A HSV-2 genitális herpeszt okoz, szövődményként urethritis, cervicitis, vizeletürítési képtelenség, anális fertőzés fordult elő. A trigeminalis, illetve a sacralis ganglionban lappangó vírusok neuralgiát váltanak ki. Főleg az orogenitális kapcsolat miatt az utóbbi évtizedekben a HSV-1 az urogenitális herpesz eseteinek 10-30%-áért, a HSV-2 pedig a nem genitális herpeszek 10-20%-áért felelős. A gyermekkori HSV-1-fertőzések során kialakuló antitestek mérséklék a HSV-2 szaporodását, hiányukban a primer HSV-2-fertőzés súlyos. Világszerte egyre gyakoribb a genitális herpesz, amely az újszülöttekre nézve is veszélyes, esetükben halálos encephalitist okozhat. Mikrosérülésekben mindkét HSV a bőrbe juthat. Egészségügyi dolgozók, köztük mentőápolók, fogorvosok nosocomialis fertőzését a HSV-1, a közösségben szerzett bőrherpeszt a HSV-2 okozza. Rekurrens fertőzést stresszállapotok váltanak ki, melyek következtében a primer fertőzés helyéhez közel hólyagsák keletkeznek, keratitis – főleg helyi szteroidkezelés során – alakulhat ki. HIV-fertőzöttekben tracheobronchitis, oesophagitis, pneumonia léphet fel opportunistá fertőzésként, csontvelő- vagy őssejtátültetést követően encephalitis jelentkezik. A HSV-1 és 2 korai géntermékei a HIV-1 szaporodását serkentik. A hólyagsák alatt sérült hámfelszín a HIV-1 számára behatolási kapu. A HSV-1 kofaktor lehet férfiak terméketlensége esetén, erythema multiforme, fogágygyulladás, idült, senyvesztő, idiopathiás neurológiai szindrómák, Alzheimer-kór, schizophrenia, dementia, epilepszia, sclerosis multiplex kialakulásában. A HSV-2 szerepét a méhnyakrák etiológiájában nem sikerült bizonyítani (8).

A hólyagsákból a vírusok kitenyészthetők, de a diagnosztikában már kevésbé alkalmazzák. A nukleinsavak kimutatására a PCR vált általánossá (9). Az antitestek kimutatása fajspecifikus. A szerokonverzió bizonyítása és encephalitis esetében az intrathecalis antitestek vizsgálata fontos. Az acyclovir alkalmas a kezelésre, a kiújulások megelőzésére, a magzati fertőzés kivédésére (10, 11). Vakcinát nem sikerült előállítani, mert a kiváltott magas antitestszint ellenére a vírusok sejtről sejtre terjedését nem akadályozzák meg.

A jövőben a citotoxikus, HSV-specifikus T-sejtek aktiválását kiváltó vakcina lesz talán alkalmazható.

Majomherpesz B vírus (Cercopithecine herpesvirus 1, korábban Herpesvirus simiae, majom B vírus)

A vírus rhesus és makákó majmok között testváladékaikkal tünetmentesen terjed. Kísérleti állatokból harapás, karmolás révén jut emberbe (zoonosis). Influenzaszerű tüneteket követően a központi idegrendszer károsodik, légzésbénulás a halálok. A vírus tenyésztése a legbiztonságosabb „biosafety level” (BSL) 4 laboratóriumban történhet. A szerológia a HSV-1/2 keresztreakáló antitestek miatt csak retrospektív. Gyorsdiagnosztika PCR segítségével lehetséges. Posztexpozíciós profilaxis nagy mennyiségű acyclovir, valaciclovir adásával lehetséges, de a letalitás így is 20% körüli. Megelőzés szempontjából specifikus kórokozótól mentes kísérleti állatállomány fenntartása, egyéni védőeszközök használata szükséges. Inaktivált vírus, gB vagy gD DNS-vakcinák által indukált magas antitestszint nem véd a fertőzés ellen (12).

### ***Varicellovirus nemzetség***

*Varicella-zoster vírus (VZV, bárányhimlő-övsömör vírusa)*

Ez a vírus a kórokozója a gyermekkori bárányhimlőnek (varicella) és a dorsalis ganglionból aktiválódva az övsömörnek (herpes zoster). Cseppfertőzéssel és a bőrhólyagszak bennékeivel terjed. A bárányhimlő szövődményeként *Staphylococcus aureus* vagy hemolizáló streptococcus okozta bőrfertőzés, cerebellaris ataxia, encephalitis, sepsis, pneumonitis, Reye-szindróma alakulhat ki. Transzplacentaris fertőzés központi idegrendszeri, érzékszervi károsodásokkal járó congenitalis varicella szindrómát okoz. A latencia idején nincs tünetmentes vírusürítés. Az utóbbi évtizedben immunkompetens, 5 évnél fiatalabb gyermekekben a bárányhimlő incidenciája megemelkedett, esetenként súlyosabb lefolyással, és a halálozási arány is nőtt. Immunszupprimált egyéneknél a VZV reaktiválódása során új, életveszélyes klinikai képek jelentek meg. Szervtranszplantációkat követően pneumonia, akut májelégtelenség, coagulopathia, HIV-fertőzöttekben disszeminált VZV-fertőzés alakulhat ki, akár bőrtünetek nélkül is. Össejtátültetésben részesült gyermekek bárányhimlője súlyos cellularis immunszuppresszióval, kiütésekkel, tüdőgyulladással, DIC (disszeminált intravasculáris koaguláció) kialakulásával járhat, különösen szteroidkezelés idején. Ismeretlen háttér esetében malignitást kell keresni. A diagnosztika alapja a minden mintából végezhető PCR; a valós idejű PCR a legérzékenyebb. A szerológiai vizsgálatok, főleg immunkompromittált



beteges esetében, bizonytalanok. Kezelésre, illetve megelőzésre acyclovir, valaciclovir, famciclovir, súlyos esetekben IVIG (iv. immunglobulin) vagy VZV-immunglobulin (VZIG) alkalmazható. Közel két évtizede elérhető a vakcinálás. Az élő, gyengített, Oka törzsből származó oltóanyag gyermekeknek, fertőzés iránt fogékony, transzplantációra váró egyéneknek adható. Az oltás bevezetése óta jelentősen csökkent a megbetegedések száma, de az oltás ellenére kialakulhat ún. áttöréses, enyhe lefolyású betegség. Oltást követően három hónapig terhesség ne következzen be, illetve várandós személy ne kerüljön kapcsolatba oltott egyénnel! Bányahimlő és övsömör esetében a pörkösödés kialakulásáig a betegeket izolálni kell (13).

### *Betaherpesvirinae alcsalád*

Jellemzőjük a szűk gazdaspecifitás, lassú szaporodás kevés sejtféleségben, perzisztencia az immusejtekben, nyálmirigyekben.

### *Cytomegalovirus nemzetség*

#### *Humán cytomegalovirus*

Az emberi cytomegalovirus (HCMV) primer fertőzését követően perzisztencia alakul ki a CD34+ myeloid prekursor sejtekben, monocytákban, a nyálmirigyek és a vese epithelialis sejtjeiben, ahonnan a vírus aktiválódhat. TNF-alfa, adrenalin, prosztaglandinok, daganatellenes gyógyszerek, T-lymphocytá-ellenes antitestek elősegítik a vírus reaktivációját. A CMV a p53 tumorsuppresszor gén gátlásával a tumornövekedést serkentheti. A betegek életkilátásainak szempontjából fontos az elsődleges fertőzés és a reaktiválódás, illetve immunkompetens vagy más okból immunszuppresszált egyénben játszott szerepének elkülönítése. Az elsődleges transplacentaris fertőzés congenitalis cytomegalovirus-zárványtestes betegséget okoz. Perinatalis (cervixváladék), anyatej közvetítésével vagy az első életévben történt fertőzést követően hónapokig tartó tünetmentes vírusürítés zajlik. Serdülőkortól a CMV szexuális átvitele válik gyakorivá. Átvitel ritkán vérátömlesztéssel is lehetséges. Egészséges felnőtt primer CMV-fertőzése legtöbbször ismeretlen forrásból származik és tünetmentes. Esetenként mononucleosis infectiosa, hepatitis, Guillain–Barré-szindróma, immunológiai zavarok, meningoencephalitis, myocarditis, haemolyticus anaemia, kiütések is előfordulhatnak. A CMV jelentősége megnőtt az immunszuppresszált betegekben kialakuló életveszélyes klinikai képek miatt. A humorális immunitás nem véd a reaktiválódással szemben. Átültetett csontvelő, őssejt vagy szerv közvetíthet tünetmentes vagy mononucleosis infectiosa-szerű primer fertőzést, fiatalabb betegekben. A későbbi

életkorokban gyakoribb a látens vírus aktiválódása, a fertőzés szisztémássá válása, amely „CMV-betegség” néven ismert. Szövődményként bakteriális vagy gombás fertőzések, a legtöbb szerv gyulladása, elégtelensége alakulhat ki, akárcsak HIV-fertőzöttekben a hatékony antiretrovirális kezelés bevezetése előtt (főleg gastrointestinalis tünetek, vasculitis, hormonzavarok domináltak). Ezek magas halálozási arányhoz vezetnek. A CMV és HIV kölcsönösen aktiválja egymást, gyorsítva az AIDS előrehaladását (14).

A diagnosztika során a szerokonverzió gyermekkorban, immunszuppresszáltak körében, tervezett terhesség, illetve sejt- vagy szervátültetés előtt vizsgálandó. Szeronegatív recipiens számára szeronegatív donorból származó graft szükséges. Szeronegatív várandós személy rendszeresen ellenőrizendő. Mononucleosis infectiosa gyanújakor a heterofil antitestek hiánya észlelhető. Az IgM perzisztenciája, ill. reaktiváláskor újratermelődése miatt az alacsony aviditású IgG vizsgálata szükséges. A vírus congenitalis, perinatalis fertőzést követően, rekonvaleszcencia során, valamint immunszuppresszáltak váladékaiból kitenyészhető, azonosíthatók antigénjeik, illetve nukleinsavuk. Az antivirális kezelés hatásosságát vérben és liquorban a vírusok kópiaszámának mérésével monitorozzák, amely prognosztikus értékű.

Kezelésre, kemoprofilaxisra, ill. preemptív kezelésre ganciclovir, valganciclovir alkalmazható (10, 11). Foscarnet vagy cidofovir AIDS-betegek retinitisében alkalmazott, de az előbbi szerekre rezisztens vírusok ellen is használhatók. Vesetoxicitásuk, illetve a cidofovir esetleges teratogén hatása miatt előírásuk korlátozott. A fomivirsin AIDS okozta retinitisben lokálisan használható. Korábban immunszupprimáltak esetében passzív immunizálás történt hiperimmunsavóval vagy gamma-globulinnal. Magzati fertőzés kivédésére hiperimmunsavó jön szóba. A CMV okozta betegségek megelőzésére vakcina lenne ideális. Elölt vírust tartalmazó oltóanyag nem eredményezett hatékony védelmet. Rekombináns fehérjéket vagy DNS-t tartalmazó alegységvakcinák *in vitro* a citotoxikus immunválaszt serkentik, de klinikai kipróbálásuk várat magára (15).

## *Roseolovirus nemzetség*

### *Humán herpeszvírus 6A és humán herpeszvírus 6B*

Az emberi 6-os herpeszvírus izolátumait először két típusba, utóbb a Nemzetközi Vírusrendszertanban két önálló speciesbe sorolták: HHV-6A és HHV-6B, emiatt 9 emberi herpeszvírus speciest ismerünk. Sem a korábbi izolátumokkal kapcsolatos leírások, sem a jelen közlések egy része nem különíti el a két fajt: ez tudományos és orvosi műhibának számít! Ha nem szerepel az A vagy B megjelölés, a leírást mindkét fajra lehet vagy kell vonatkoztatni. Számos közös génjük és különleges génjeik is vannak. Genomjuk mindkét vége hasonló az emberi telomérékéhez. Az adenoasszociált vírus 2-es típusának (AAV-2) *rep* génjével homológ U94 a lappangó állapot fenntartásában játszik szerepet. A HHV-6A a CD46, a HHV-6B a CD134 receptorhoz kötődik, de mindkét species a CD4+ immunsejteket fertőzi elsősorban, amelyekben élethosszig tartó latenciát alapoz meg, anergiájukat is okozva. A HHV-6A által indukált celluláris transzkripciós faktorok ugyanazon sejteken belül, míg a HHV-6A-fertőzött sejtekből felszabaduló interleukinek más sejtekben serkentik a HIV szaporodását (16). A HHV-6B által indukált interleukin-mintázat gátolja a természetes humorális és celluláris immunitás működését. Az immunrendszer hatásainak elkerülése céljából az U83, U12 és U51 gének termékei emberi gének homológjaiként téves információt közvetítenek. A HHV-6A Afrikában a gyermekek jó részét fertőzi tünetmentesen, viszont a fejlett országokban feltehetően nemi úton terjed. A HHV-6A a nagyszámú afrikai bevándorló révén előreláthatólag jobban elterjed, és az európai népességben több betegség prevalenciáját növelni fogja. A felnőttkori primer fertőzést és a reaktiválódást súlyos központi idegrendszeri tünetek követhetik, elsősorban csontvelő- vagy őssejtátültetéssel járó immunszuppresszió talaján. A HHV-6A jellemzője más vírusok transzaktiválása. A papillomavírusok aktiválásával a méhnyakrákot súlyosbítja, az EBV aktiválása a lymphomaképződést segíti elő, különösen HIV-fertőzöttek agyi lymphomáit, de közvetlenül is hozzájárulhat az AIDS-szel járó demenciához. HHV-6A a sclerosis multiplex kialakulásában is szerepet játszik (17).

A HHV-6B rendszeresen tünetmentesen ürül a nyállal, és fél-egy éves korban fertőzi a gyermekek legnagyobb részét. Az esetek kis százalékában exanthema subitum (roseola infantum, 6. betegség) vagy lázas-görcsös állapot alakulhat ki. A HHV-6B teljes vagy részleges reaktiválódása pleiotrop hatású. Szervek átültetésével járó immunszuppresszió talaján a CMV és a HHV-7 reaktiválódásával együtt súlyosbítja a CMV-betegséget, többnyire felnőttkorban. Gyermekkorban csontvelő-, illetve őssejtátültetést alkalmilag halálos végű encephalitis indukciója követheti (17). A HHV-6B részleges génkifejeződése bizonyított Hodgkin- és nem-Hodgkin lymphomák, halántéklebenyi epilepszia, sclerosis multiplex, idült

fáradtság tünetegyüttes lefolyásában. A terhesség során bekövetkezett fertőzés is komplikációkkal jár (18). Rendkívül különleges módon, a humán endogén retrovírusokhoz (HERV) hasonlóan, mind a HHV-6A, mind a HHV-6B egymástól függetlenül, az emberi kromoszómák telomér régióiba integrálódva is előfordulhat a népesség közel egy százalékában, és a Mendel-szabályok szerint átöröklődik (19). Reaktiválódásuk súlyos immuntoleranciát, valamint neuropszichiátriai tüneteket hozhat létre serdülőkben és fiatal felnőttekben, amelyek néhány év elteltével megszűnnek, más vonatkozásban jelentőségük még feltárássra vár (20).

A diagnosztika során alapvető a két species elkülönítése. A szerológia elsősorban a szerokonverzió bizonyítására szolgál. Immunszupprimált betegekben, a rekurrens fertőzésben ismét megjelenő IgM miatt az IgG aviditásának vizsgálata szükséges. Az intrathecalis antitest meghatározása az idegrendszeri fertőzés kóroki szerepének megállapításban fontos. A vírusok kitenyésztése csak néhány lymphoid eredetű sejtvonalban lehetséges, ezért rutinszerűen nem használatos. A két species legbiztosabb elkülönítése PCR-alapú módszerekkel lehetséges vér-, liquor- és nyálmintákból, továbbá a genitális váladék mintáiból. A kvantitatív PCR a vírusok kópiaszámának, a kezelés sikerességének monitorozására szolgál. A fajspecifikus vírusantigének kimutatása agyszöveti és más post mortem mintákból kutatási célú.

A kisgyermekkorai vagy szexuálisan átvitt, tünetmentes fertőzések nem igényelnek antivirális kezelést. A HHV-6A és HHV-6B szaporodása nem gátolható acyclovir adásával. Immunkárosodott egyének esetében gyakori hiba az acyclovir kezelés indítása HSV-1-reaktiválódás feltételezése alapján, mialatt az akár szisztémássá váló HHV-6 irreverzibilis károsodásokat okoz. Ganciclovir és származékai, foscarnet és cidofovir alkalmazhatók súlyos primer vagy reaktiválódott fertőzésben. Számos láz- és hányáscsillapító, görcsoldó, daganatellenes és antibakteriális gyógyszer, valamint immunstimuláns kémiai anyag képes reaktiválni a HHV-6 fajokat (19). A vírusellenes szerek jelentős toxicitással rendelkeznek, mindegyikük esetében leírtak rezisztens HHV-6 törzseket. A sejt- és szervátültetések kapcsán a recipiensek saját hordozott vírusa reaktiválódik, szeronegatív egyénekben pedig az átvitt vírus. Utóbbiak számára szeronegatív donorból származó biológiai anyag átültetése lenne kívánatos, de a széles körű átfertőzöttség miatt ez nehezen oldható meg, inkább a fent említett gyógyszerek profilaktikus vagy preemtív adása szokásos. Ezek a CMV és HHV-7 társfertőzések ellen is hatékonyak. Roseolovirus-fertőzés esetében a betegek elkülönítése nem szükséges, de a felülfertőződés elkerülésére szigorú higiénés rendszabályokat kell alkalmazni (17).

### *Humán herpesvírus 7*

Az emberi 7-es herpesvírus a HHV-6B genomjához hasonlít, de nem tartalmaz HHV-6 U94 (*rep*) gén homológot. CD4<sup>+</sup> immunsejteket fertőz elsősorban, és ez a receptormolekula is, amelyért a HIV-1 is verseng. Látens fertőzés alakul ki e sejtekben és a nyálmirigyekben. Több génterméke gátolja a CD8<sup>+</sup> citotoxikus T-lymphocyták aktivitását. A CD46 receptor kifejeződésének fokozásával elősegíti egyéb mikrobák (pl. HHV-6A, egyes adenovírusok, kanyaróvírus, *Neisseria gonorrhoeae*) megtapadását. Az U12 és U51 gének kemokinreceptor-homológokat kódolnak, amelyek aktiválódása elősegíti a fertőzött lymphocyták szétterjedését a szervezetben. A HHV-7 hatására megváltozott citokinmintázat mérsékelten immunszuppresszív hatású. A HHV-7 emberi kromoszómákba történt integrációja talán lehetséges (21).

A HHV-7 világszerte előfordul, 3-4 éves korú gyermekek többnyire tünetmentesen, esetleg múltó lázas-görcsös állapot megjelenésével fertőződnek a környezetükben lévő nyálával tünetmentesen ürített partikulákkal. Immunkompetens gyermekekben encephalitis nagyon ritkán alakul ki. Felnőttkorra a szeroprevalencia kb. 70%, primer fertőzés bármely életkorban előfordulhat. Fiatal felnőttekben az elsődleges fertőzést kiütésekkel járó, elhúzódó, de magától gyógyuló pityriasis rosea (rózsahámlás) követheti. Primer fertőzés immunkompetens felnőttben rendkívül ritkán maradványtünetekkel járó bénulásokat, sokszervi elégtelenséget, encephalitist okozhat. CMV- és HHV-6B-reaktiválódással párhuzamosan a HHV-7 is reaktiválódik szervátültetéseket kísérő immunszuppresszió talaján, súlyosbítva a CMV-betegséget. Újabb adatok szerint a HHV-7 egymaga, vagy CMV, HSV-1 és más vírusokkal együtt, esetleg lezajlott HHV-6B okozta encephalitist követően ismételten nagyon súlyos, akár halálhoz vezető encephalitist okozhat leukaemiák, lymphomák miatt végzett csontvelő- vagy őssejtátültetés kapcsán. A HHV-7 a HHV-6B transzaktiválására képes, a HHV-8 pedig a HHV-7 aktiválódását válthatja ki (17).

A HHV-7 diagnosztikájában a szerokonverzió bizonyítása fontos. Liquorban a magas titerű antitestek jelenléte az encephalitis bizonyításában játszik szerepet. Immunkárosodott betegek esetében az elsődleges, illetve reaktiválódott fertőzés eldöntésére az IgG aviditásának vizsgálata szükséges. Encephalitis esetében a liquor általános laboratóriumi eredményei igen nagy szórást mutatnak, különösen CMV-társfertőzés esetén. A liquorban és a szérumban a citokinek, kemokinek monitorozása az encephalitis prognosztizálásához járul hozzá. A HHV-7-ellenes antitestek szerológiai keresztreakciót adnak a HHV-6- (A, B) ellenes antitestekkel, de elérhetők HHV-7-re specifikus eljárások is (pl. ELISA). A HHV-7 kitenyésztése csak speciális sejtenyésztésen lehetséges, rutindiagnosztikában nem alkalmazható. Az érzékeny fészkes PCR alkalmazását a vér, a vérsejtek, a liquor és sejtszűrtjei HHV-7-tartalmának

meghatározására a valós-idejű PCR váltotta fel, amely a kezelés sikerességének nyomon követésére alkalmas. Gyors, elkülönítő diagnosztika céljára az összes herpeszvírust vagy encephalitist okozó egyéb vírusokat kimutatni képes multiplex PCR alkalmazható. Vírusantigének kimutatása immunhisztokémiai vagy immunfluoreszcenciás módszerrel gyakorlatilag kórszövettani jellegű, kutatási célokra alkalmazzák.

A primer fertőzések nagy része tünetmentes, az esetleges lázas-görcsös állapotok hátterét nem szokták vizsgálni, a pityriasis rosea pedig magától is elmúlik, vírusra ható gyógyszerelés nem szükséges. Az antivirális kezelés nagyon fontos a felnőttkori, súlyos, bizonyítottan HHV-7 eredetű primer fertőzések, illetve sejt- vagy szervátültetések alkalmával reaktiválódott fertőzések ellen. A HHV-7 esetében sincs tudományosan megalapozott, nemzetközileg ajánlott és elfogadott kezelési stratégia, csupán tapasztalatok szerint többféle protokoll. A HHV-7 kevésbé érzékeny ganciclovir és származékai iránt, mint a HHV-6 fajok, de sok sikeres alkalmazásról számoltak be szervátültetés vagy encephalitis eseteiben. A foscarnet is alkalmazható, a ganciclovirhez hasonlóan képes átjutni a vér-agy gáton. A cidofovir használatos még, de a központi idegrendszerbe jutása nem ismert jól. Ezek a szerek mindegyik béta-herpeszvírus ellen használatosak, valamennyi szert hetekig-hónapokig kell alkalmazni, toxikus hatásuk ronthatja az alapbetegséget. Rezisztens vírusmutánsokat is leírtak már. A vírusaktiválódás megelőzésére nem ajánlják használatukat, csak a már bizonyított reaktiválódás esetén. Klinikailag vagy laboratóriumi eljárásokkal bizonyított HHV-7-fertőzésben szenvedő beteget nem kell izolálni, de az általános betegápolási és higiénés rendszabályok betartása előnyös (17).

### *Gammaherpesvirinae* alcsalád

Jellemző tulajdonságuk a vírusfajonként meghatározott immunsejtek fertőzése, ezekben lappangó fertőzés kialakítása.

## *Lymphocryptovirus*

### *Epstein-Barr-vírus*

Az EBV a CD21 receptorokhoz kapcsolódik, amelyek B- és T-lymphocytákon, cervicalis hámsejteken, oropharyngealis laphámsejteken és a nyálmirigy laphámsejtjein található. A fertőzött hámsejtek kis részében folyik vírusszaporodás. A naív B-sejtekben lappangó EBV egyes géntermékei, pl. az EBV nukleáris antigén (EBNA 1,2), a „late membrane protein” (LMP1, 2A, 2B), a mikro-RNS (EBER1,2, miR-BART) apoptózisgátló, metasztázist serkentő, ill. immunmoduláns hatásúak, a sejteket transzformálják és immortalizálják. A vírus reaktiválódása során a ZEBRA gén, majd az igen korai (BZLF), korai (enzimek) és késői (viral capsid antigen, VCA;gp350) gének kódolják a virionok termelődését. Látens állapotból a litikus szakaszba történő átmenetet endogén tényezők vagy extracelluláris vesiculák közvetítésével a sejtekbe jutott mRNS-molekulák is befolyásolják. Kémiai anyagok, pl. hiszton-deacetiláz-gátlók, forbol-észterek, demetiláló ágensek, egyes daganatellenes gyógyszerek is aktiválhatják a lappangó vírust.

Az EBV világszerte előfordul. Az EBV-1 Nyugat-Európában, az EBV-2 típus Afrikában endémiás, az amerikai kontinensen mindkettő megtalálható. Homoszexuális férfiak körében gyakorivá vált az EBV-2 hordozása. Felülfertőzés mononucleosis infectiosa ismételt kialakulásával járhat. Az EBV epidemiológiájában a további jelentős változás összefügg a szociális és higiénés viszonyok átalakulásával. A vírus közeli kontaktus révén terjed. Korábban a gyermekek legnagyobb része többnyire tünetmentes primer fertőzésen esett át. Az EBV anyatejben is kimutatható, transzplacentárisan is átjuthat. Rossz higiénés környezet jelentős kockázati tényezőnek minősült. A fejlett országokban egyre inkább felnőttkorra, a szexuális élet kezdetére tolódik el a primer fertőzés. Ilyenkor az EBV csókolózás révén terjedve mononucleosis infectiosa kialakulását eredményezi, amely magas lázzal, lepedékkel fedett mandulagyulladás, a nyirocsomók, máj, lép megnagyobbodásával jár. A citotoxikus T-sejtek elpusztítják a fertőzött sejteket, és a betegség nyom nélkül gyógyul. Szövődmények felléphetnek, mint léruptura, központi idegrendszeri elváltozások, myocarditis, pericarditis, bevérzések az agyban és más szervekben, sárgaság, *Mycoplasma pneumoniae* felülfertőzés okozta tüdőgyulladás, idült fáradtság tünetegyüttes. Ritkán halálozás előfordulhat, pl. X-kromoszómához kötött recesszív immunhiányos egyéneknél. A torokból akár másfél évig is ürülhet a vírus. A fertőzés élethossziglan történő hordozást eredményez. Az afrikai Burkitt-lymphomákban, illetve a délkelet-ázsiai nasopharyngealis carcinomákban az integrálódott EBV kimutatható. Hodgkin- és non-Hodgkin lymphomák, sclerosis multiplex kiváltásában szerepet játszhat az EBV. Az EBV immunzupprimált betegekben általános súlyos és malignus elváltozásokat vált ki. Elsősorban

allogén őssejt-átültetést 1-3 hónappal követve a T-sejtes immunitás elnyomása során akár a donor EBV-hordozó B-sejtjeiből kiinduló primer fertőzés, de leggyakrabban a recipiens látens fertőzésének aktiválódása következményeként ún. poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség (PTLD) jelentkezhet. Mononucleosis infectiosa tüneteire és szövődményeire emlékeztető állapot, majd poliklonális B-sejt-szaporulat alakul ki, később egy-két klón malignus transzformációja és elszaporodása a nyirokszervekben, gastrointestinalis traktusban, parenchymás szervekben, központi idegrendszerben lymphomák kialakulásához vezethet. Vese, máj, csontvelő átültetését követően is kialakulhat PTLD, de sokkal később, akár évek múlva is, sőt lymphoproliferatív kórképek is jelentkezhetnek. AIDS-betegek B-sejtes lymphomáinak egyharmadából, ill. valamennyi agyi lymphomájukból kimutatható az EBV. Az EBV a HIV transzaktiválásával az AIDS lefolyását gyorsítja. Szájüregi hajás leukoplakia transzplantáltakban, AIDS-betegekben jelenhet meg mint jóindulatú daganat a nyelv széli részén, belőle az EBV mindig kimutatható (22).

Az EBV géntermékeinek, valamint az antitesteknek a kimutatása és az eredmények értelmezése bonyolult. Mononucleosis infectiosa esetében a monocyták és lymphocyták dominálják a fehérvérsejtszám 60-70%-át; VCA és EBNA antigéneket és IgM jellegű heterofil antitesteket lehet kimutatni. Immunkompromittált egyéneknél a humorális immunitás gyengült. Legbiztosabb a vírus-DNS kimutatása a szérumból. Sejt- vagy szervátültetést követően 3 hónapig a reaktiválódott vírus monitorozása a kezelés ellenőrzésére is szolgál. Átültetett sejtekben, szervekben az EBER génre specifikus in situ hibridizációval lehet a vírust kimutatni. Lymphoproliferatív kórképekben a transzformáló hatású géntermékek (EBNA-2, LMP) bizonyítják az EBV szerepét.

Az EBV proteinkináz enzime foszforilálja az acyclovir és ganciclovir molekulákat, akut fertőzésben ezért alkalmazhatók (7). EBV-reaktiválódás során az alapbetegség kezelése, az immunszuppresszió enyhítése elsőrendű. Preemptív beavatkozás a CD20+ B-sejteket pusztító rituximab monoklonális antitest, prednizolon, daganatellenes szerek (pl. cyclophosphamid, vincristin, doxorubicin) kombinált adásával lehetséges. Újszerű javaslat, hogy a rosszindulatú elváltozásokban a latencia módján ható EBV reaktiválódását kell elérni kémiai anyagokkal, majd a daganatsejtekben szaporodó vírusok a sejteket elpusztítják (23). A fertőzés megelőzésére vakcina nincs. EBV-negatív recipiensekbe EBV-negatív donortól származó biológiai minta átültetése szükséges. Mononucleosis infectiosa megelőzésére a promiszkuitás kerülése ajánlható.

### *Rhadinovírus*



### *Humán herpeszvírus 8 (Kaposi-sarcomához társult herpeszvírus, KSHV)*

A HHV-8 1994 óta ismert. Jelentősége igen nagy az emberi herpeszvírusok között, mert az AIDS gyakorivá válásával a vírus epidemiológiája gyökeresen megváltozott. A Kaposi-sarcoma (KS), a multicentrikus Castleman-betegség (MCD), a primer effúziós lymphoma (PEL), ill. a KSHV-hoz társult gyulladásos citokin szindróma (KICS) létrejöttében szükséges kórokozó, de az újabb vizsgálatok szerint egymagában nem elégséges tényező (24).

A vírusban található daganatkeltő, immunkárosító gének nagyrészt a koevolúció során kerültek be az ősemberi sejtekből a vírus genomjába. A HHV-8 célsejtjei az endothelsejtek, B-sejtek, monocyták, receptora a CD45 molekula. A lappangás, immunelkerülés és a daganatkeltés folyamatában látens géntermékek (pl. LANA, kaposin, vFLIP), több víruseredetű miRNS, és a G-proteinhez kapcsolt receptor (GPCR) homológ is szerepet játszik. Ezek serkentik a rapamycin mechanikus célmolekulák (mTOR) aktivitását, a virális és humán IL-6 termelést, amelyek a B-sejtek szaporodását, a vascularis endothelsejt-növekedési faktor (VEGF) expresszióját fokozzák. Az utóbbi a sarcoma kialakulásának középpontjában az új erek képződését, az orsósejtek szaporodását fokozza. Stresszhatások, kémiai anyagok indíthatják meg a HHV-8 szaporodását. A HHV-8 változatai öt csoportba sorolhatók: az A és C Közép- és Kelet-Európában, valamint Észak-Amerikában, a B Fekete-Afrikában, a D és E amerikai indiánokban és a csendes-óceáni szigetlakókban fordul elő. Szerológiai módszerekkel nem különíthetők el, molekuláris epidemiológiai jelentőségük van (25).

A HHV-8 elsősorban a nyállal terjed. Valószínűleg nemi úton is terjed, elsősorban homoszexuális férfiak körében. A primer fertőzés legtöbbször tünetmentes. Fekete-Afrikában gyakori a gyermekkori fertőzés, itt az endémiás területeken a vírus elterjedtsége 50%, a mediterrán térségben 10-20%, Magyarországon 2-3%, az északi országokban ritkább, homoszexuális populációkban 20-30%. A nagyszámú fekete-afrikai bevándorló miatt az európai epidemiológia gyökeresen megváltozhat. Az AIDS-járványt megelőzően a sporadikus formája volt ismeretes idős, európai emberek körében. Szervátültetések (elsősorban vesetranszplantáció) során a nagyfokú, szteroidok és cyclosporin alkalmazásával kiváltott immunszuppresszió kockázati tényező az ún. iatrogén Kaposi-sarcoma létrejöttében, amikor is a donor vagy a recipiens által hordozott vírus aktiválódik. Afrikában az endémiás forma helyett az AIDS-hez társult daganat került előtérbe. A HHV-8 és HIV-1 kölcsönösen aktiválják egymást (25).

A Kaposi-sarcoma a bőrön, a száj nyálkahártyáján, a szemén megjelenő, többes, livid, fájdalommentes maculák vagy csomók formájában jelentkezik. Fájdalom, kifehélyesedés, vérzés, másodlagos fertőzések lépnek fel. A belső szervekben, csontokban kialakul a visceralis forma.

A multicentrikus Castleman-betegség gyulladás, láz, izzadás, nem specifikus légúti és gastrointestinalis tünetek képében, a nyirokcsomók, a máj és a lép megnagyobbodásával jelentkezik. A primer effúziós lymphoma vagy testüregi lymphoma (BCBL) agresszív B-sejtes lymphoma, elsősorban HIV-fertőzöttekben, gyakran EBV-társfertőzéssel. A KSHV-hoz társult gyulladáscitokin szindróma tünetei hasonlítanak a multicentrikus Castleman-betegség tüneteire, IL-6- és IL-10-túltermeléssel. Mindegyik betegség gyorsan halálhoz vezet (24).

A HHV-8 elleni antitestek ELISA, indirekt immunfluoreszcencia, Western blot alkalmazásával kimutathatók. A HHV-8 DNS kópiaszámának monitorozása a kezelés során prognosztikus. A mikrobiológiai vizsgálatokon túlmenően a kóros sejtek morfológiai, biokémiai, B-sejt-specifikus és más felületi markerek vizsgálata, a vérben a citokinek mennyiségi meghatározása szokásos. Képzővizsgálatok (MRI, CT) a daganatok kiterjedését mutatva prognosztikai tényezők (25).

A HHV-8 antivirális kezelésére csak a gyenge hatású ganciclovir jönne szóba. Alfa-interferon a HHV-8 szaporodását, az érést serkentő faktorok termelődését csökkenti. AIDS-hez társult Kaposi-sarcoma ritkábban lép fel a HIV-ellenes, nagyon aktív kombinált kezelés (HAART) bevezetése óta, de teljesen nem tudja megelőzni a daganat kialakulását. HHV-8 specifikus antivirális kezelés helyett daganatellenes kezelés folyik a gyakorlatban (24). A sirolimus az mTOR gátlószerekként, transzplantációt követő Kaposi-sarcoma kezelésére használatos. Az anthracyclin kezelés évekig tarthat, bár kardiotoxicitás jelentkezhet. Paclitaxel is használatos, a jövőben pedig a pomalidomid várható. A multicentrikus Castleman-betegség kezelésére a rituximab és a doxorubicin kombinációja évekig tartó remissziót is eredményezhet. A primer effúziós lymphoma kezelése nagyon nehéz, egyes daganatellenes szerek (pl. cyclophosphamid, vincristin, prednison, doxorubicin) is csak 1-2 éves túlélést biztosítanak az esetek egyharmadában. A terjedés megelőzésében fontos lenne a nyállal való bármilyen kontaktus elkerülése. A korai HAART kezelés is daganatmegelőző hatású. Szervátültetés előtt a HHV-8-pozitív donorok kizárása szükséges. Az esetleges perinatális átvitel jelenleg nem ismert jól, nem is előzhető meg (25).

## Új irányzatok

A diagnosztikában egyre inkább teret nyer a multiplex PCR, amely az összes herpeszvírus faj egyidejű kimutatására alkalmas (9). A fertőzés lefolyásának, a kezelés hatékonyságának nyomon követésére (monitorozás) szolgál a kvantitatív PCR, a testváladékokban lévő víruskópiaszám mérése. Egyes vírusgének aktiválódását, mRNS- vagy mikro-RNS-termelését specifikus primerekkel végzett kvantitatív reverz transzkriptáz PCR segítségével lehet mérni. Gyermek, immunszupprimált egyének esetében fontosak a szerológiai vizsgálatok. A kutatási irányzatok közül a legfontosabbak a herpeszvírusok immunrendszert gátló mechanizmusainak megismerésére irányulnak. Ezzel összefüggésben lehet új típusú vakcinák előállítására is, amelyek a humorális immunitás serkentése helyett más módon védnek a szervezetet akár megelőzés, akár kezelés céljából. (2). Évtizedek óta folynak laboratóriumi, újabban klinikai vizsgálatok az emberi herpeszvírusok alkalmazására génterápiás vektorként. Az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyezési Hivatal (Food and Drug Administration, FDA) 2015 októberében engedélyezte a „talimogene laherparepvec” (más neveken T-Vec, OncoVex<sup>GM-CSF</sup>, kereskedelmi nevén Imlygic (Amgen, Inc. Thousand Oaks, CA, USA) használatát sebészileg eltávolíthatatlan melanómás bőrlaesiókba történő beadásra. Ez a klinikai HSV-1-izolátumból módosított vírus nem tartalmazza a latenciáért és neurovirulenciáért felelős géneket, továbbra is érzékeny az acyclovir iránt, viszont a beépített granulocita-monocita növekedési faktor (GM-CSF) kifejeződve stimulálja a környéki immunrendszert (26). A Roseolovirusok is alkalmasak lehetnek onkolitikus vagy különösen lymphotrop génterápia céljára vektorként (27). Génterápia alkalmazására mind a klinikumban, mind a replikációképes vírusvektorok monitorozására a laboratóriumokban fel kell készülni.

*Köszönetnyilvánítás:*

A szerzők köszönetet mondanak Vad Gabriella laboratóriumi asszisztensnek a kézirat gondozásáért.

*Nyilatkozat:*

A szerzők kijelentik, hogy a közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és máshová beküldésre nem került. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta, valamint hozzájárult a megjelenéshez.

*Szerzői érdekeltségek:* A szerzőknek nincsenek a tartalmat érintő érdekeltségeik.

*Anyagi támogatás:* Nem volt.

*Szerzői munkamegosztás:*

OJ állította fel a kézirat koncepcióját, készítette el a vírusok általános leírását, a klinikai vonatkozásokat.

TKR készítette a diagnosztikai és kezelési, megelőzési eljárásokról szóló bekezdéseket, valamint a táblázatot és az irodalomjegyzék jelentős részét.

NK készítette a HHV-8 fejezet nagy részét.

# IRODALOM

## REFERENCES

1. [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/dsdna-viruses-2011/w/dsdna\\_viruses/91/herpesviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/dsdna-viruses-2011/w/dsdna_viruses/91/herpesviridae)
2. *Ongrádi J* (szerk.). Herpesviridae. InTech, Rijeka, Croatia, 2016. doi: 10.5772/61923
3. *Szilágyi JF, Berneman J*. Herpes simplex virus L particles contain spherical membrane-enclosed inclusion vehicles. *J Gen Virol*. 1994;75:1749-1953. doi: 10.1099/0022-1317-75-7-1749
4. *Anderson MR, Kashanchi F, Jacobson S*. Exosomes in viral disease. *Neurotherapeutics*. 2016;13:535-546. doi: 10.1007/s13311-016-0450-6
5. *Piedade D, Azevedo-Pereira JM*. The role of microRNAs in the pathogenesis of herpesvirus infection. *Viruses*. 2016;8:156. doi: 10.3390/v8060156
6. *Reese TA*. Coinfections: Another variable in the herpesvirus latency-reactivation dynamic. *J Virol*. 2016;90:5534-5537. doi: 10.1128/JVI.01865-15
7. *Dreyfus DH*. Herpesviruses and the microbiome. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132;6:1278-1286. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.039
8. *Deák J, Jakó M, Bártfai G*. Herpes simplex virus 1 és 2 által okozott fertőzések és diagnosztikájuk. *Focus Medicinæ*. 2015;17:3-9.
9. *Calvario A, Bozzi A, Scarasciulli M*. et al. Herpes Consensus PCR test: a useful diagnostic approach to the screening of viral diseases of the central nervous system. *J Clin Virol*. 2002;1:S71-78. doi: 10.1016/S1386-6532(02)00036-7
10. *Coen N, Duraffour S, Topalis D*, et al. Spectrum of activity and mechanisms of resistance of various nucleoside derivatives against gammaherpesviruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58;12:7312-7323. doi: 10.1128/AAC.03957-14
11. *De Clercq E, Li G*. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:695-747. doi: 10.1128/CMR.00102-15.
12. *Huff JL, Barry PA*. B-virus (Cercopithecine herpesvirus 1) infection in humans and macaques: potential for zoonotic disease. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:246-250. doi: 10.3201/eid0902.020272
13. *Sauerbrei A*. Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35;5:723-734. doi: 10.1007/s10096-016-2605-0
14. *Ho WZ, Ayyavoo V, Srinivasan A, Stinski MF, Plotkin SA, Gönczöl É*. Human immunodeficiency virus type 1 tat gene enhances human cytomegalovirus gene expression. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1991;7:689-695. doi: 10.1089/aid.1991.7.689
15. *Quinn M, Erkes DA, Snyder CM*. Cytomegalovirus and immunotherapy: opportunistic pathogen, novel target for cancer and a promising vaccine vector. *Immunotherapy*. 2016;8 2:211-221. doi: 10.2217/imt.15.110

16. *Ongrádi J, Kövesdi V, Nagy K, et al.* In vitro and in vivo transactivation of HIV by HHV-6. In: Chang TL (ed): HIV-host interactions. InTech, Vienna, Austria 2011. p. 257-298. doi: 10.5772/19778
17. *Ongrádi J, Ablashi DV, Yoshikawa T, et al.* Roseolovirus associated encephalitis in immunocompetent and immunocompromised individuals. *J Neurovirol.* 2017;23:1-19. doi: 10.1007/s13365-016-0473-0
18. *Younes AS, Csire M, Kapusinsky B, et al.* Heterogenous pathways of maternal-fetal transmission of human viruses (review). *Pathol Oncol Res.* 2009;15:451-465. doi: 10.1007/s12253-009-9166-9
19. *Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, et al.* Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol.* 2012;22:144-156. doi: 10.1002/rmv.715
20. *Pantry SN, Medveczky MM, Arbuckle JH, et al.* Persistent human herpesvirus-6 infection in patients with an inherited form of the disease. *J Med Virol.* 2013;85:1940-1946. doi: 10.1002/jmv.23685
21. *Prusty BK, Gulve N, Rasa S, et al.* Possible chromosomal and germline integration of human herpesvirus 7. *J Gen Virol.* 2017;98;2:266-274. doi: 10.1099/jgv.0.000692
22. *Bayer-Dandár E, Kassa Cs.* EBV fertőzések őssejt-transzplantáltakban: klinikum, diagnosztika és terápiás lehetőségek. *Focus Medicinae.* 2015;17;3:16-21.
23. *Oker N, Kapetanakis NI, Busson P.* Review: Biological and pharmacological basis of cytolytic viral activation in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma. In: Ongrádi J. (ed): *Herpesviridae.* InTech, Rijeka, Croatia, 2016, p. 149-176. doi: 10.5772/64738
24. *Goncalves PH, Ziegelbauer J, Uldrick TS, et al.* Kaposi sarcoma herpesvirus-associated cancers and related diseases. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017;12(1):47-56. doi: 10.1097/COH.0000000000000330
25. *Nagy K.* Az emberi 8-as herpesvirus (HHV-8) szerepe Kaposi sarcomában, HIV fertőzöttekben és transzplantált egyéneknél. *Focus Medicinae.* 2015;17. 32-36.
26. *Pol J, Kroemer G, Galluzzi L.* First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2016;5:e1115641 doi: 10.1080/2162402X.2015.1115641
27. *Frenkel N, Borenstein R.* Characterization of the lymphotropic amlicon-6 and tamplicon-7 vectors derived from HHV-6 and HHV-7. *Curr Gene Ther.* 2006;6:399-420. doi: 10.2174/15665230677592036