

Az emberi 6-os herpeszvírus

ONGRÁDI JÓZSEF DR.¹ ■ KÖVESDI VALÉRIA¹ ■ MEDVECZKY G. PÉTER DR.²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Közegészségtani Intézet, Budapest

²Department of Molecular Medicine, University of South Florida College of Medicine, Tampa FL

Az 1986-ban felfedezett emberi 6-os herpeszvírus A és B változata molekuláris tulajdonságai alapján a legősibb emberi herpeszvírus. A B változat cseppfertőzéssel terjed a tünetmentes vírusürítő felnőttekről a két év alatti kisgyermekre, akikben alkalmilag exanthea subitum jöhet létre. A vírus a CD4+ macrophagokat, lymphocytákat fertőzi, utóbbiakban élethosszigan lappangás, időnként a nyálmirigyekben vírustermeléssel járó perzisztencia alakul ki. Felnőttkorban ez a változat csontvelő- és szervátültetések kapcsán, immunszuppresszió talaján reaktiválódik, és akár halálos szövődményeket hoz létre. Sclerosis multiplex, idült fáradtság tünetegyüttes, Hodgkin- és nem Hodgkin-lymphomák kialakulásában kofaktor. A CD4+-sejteket fertőző és bennük lappangó A változat közvetlen kórokozó képessége nem ismert. A HIV-fertőzést rendkívül erősen transzaktiválja *in vitro* és betegeken egyaránt. Papillomavírusok által okozott daganatokban is transzaktivátor. Mindkét vírusváltozat kórokozó képessége a megváltozott citokin- és kemokinegyensúlyon alapszik. A két változat elkülönítése szerológiailag nehézkes, erre a savóból vagy a fehérvérsejtekből végzett változatspecifikus PCR alkalmas. A súlyos komplikációk kezelésére, esetleg kemoprofilaxisára ganciclovir, esetleg foscarnet és cidofovir használható.

Kulcsszavak: latens fertőzés, exanthea subitum, vírustranszaktiválás, citokinindukció, ganciclovirkezelés

Human herpesvirus 6

Human herpesvirus 6 discovered in 1986 is the most ancient human herpesvirus shown by molecular characteristics. Variant B infects children under the age of 2 years by droplets from asymptomatic virus shedding adults occasionally causing exanthea subitum. The virus infects CD4+ macrophages and lymphocytes; subsequently establishes lifelong latency and persistence with occasional shedding through the saliva. This variant frequently reactivates in bone marrow and organ transplant recipients with concomitant immunosuppression causing even fatal complications. It is a cofactor in the pathogenesis of multiple sclerosis, chronic fatigue syndrome, Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. The direct consequences of variant A infection and latency in CD4+ cells are not known. It transactivates HIV infection *in vitro* and in humans, and facilitates tumor progression induced by human papilloma viruses. Pathogenic effects of both variants are mediated by altered cytokine and chemokine profiles. Serological differentiation of the two variants is unreliable; however, it is possible by using PCR. Ganciclovir, foscarnet and cidofovir can be used for treatment and chemoprophylaxis of severe complications.

Keywords: latent infection, exanthea subitum, viral transactivation, cytokine induction, ganciclovir treatment

(Beérkezett: 2010. február 8.; elfogadva: 2010. február 25.)

Rövidítések

CI = (chromosomally integrated) a kromoszómákba integrálódott; CLPD = (chronic lymphoproliferative disorder) idült limfoproliferatív megbetegedés; CMV423 = 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamid; CSF = (chronic fatigue syndrome) idült fáradtság tünetegyüttes; DC-SIGN = dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin; DR_L, DR_R = (direct repeat left, -right) közvetlenül ismétlődő bal és jobb végi szakaszok; ES = exanthea subitum; EBV = Epstein-Barr-vírus; FISH = fluoreszcen *in situ* hibridizálás; GM-CSF = (granulocytomonocyt colony stimulatory factor) granulocytomonocyt növekedési faktor; GVHD = graft versus host disease; HCMV = humán cytomegalovírus; HHV = humán herpeszvírus; HIV = humán immunodeficientia vírusa; HSV = herpes simplex vírus; HPV = humán papillomavírus; HTLV = humán T-sejtes leukémia vírusa; IE = (immediate early) igen korai; IFA = immunfluo-

reszcens antitest; IFN = interferon; IL = interleukin; IR = (internal repeat) belső ismétlődő; LCH = Langerhans-sejtes histiocytosis; LTEG = (large tegument protein) nagy takarófehérje; LTR = long terminal repeat; MChP = (monocyte chemotactic protein) monocytakemotaxis fehérje; MCP = (major capsid protein) legfőbb burokfehérje; MDBP = (major DNA binding protein) fő DNS-kötő fehérje; MIP = (macrophage inflammatory protein) macrophag gyulladáskeltő fehérje; NK-sejt = (natural killer) természetes ölősejt; OBP = origin binding protein; ORF = (open reading frame) nyitott leolvasási keret; RANTES = regulated upon activation, normal T expressed and secreted; S2242 = 2-amino-7-[(1,3-dihydro-2-propoxy)methyl]purine; S100+ CLPD = S100 positive chronic lymphoproliferative disease; TNF = tumor necrosis factor; TP = (transport/capsid assembly protein) kapszid-összeépítési fehérje; UDG = uracil-DNA glycosylase; U = (unique) sajátos; VEGF = (vascular endothelial growth factor) érendothel növekedési faktor

Az emberi 6-os herpeszvírus (humán herpeszvírus-6, HHV-6) a *Herpesviridae* család *Betaherpesvirinae* alcsaládja *Roseolovirus* nemzetségébe tartozik a közeli rokon humán herpeszvírus-7 (HHV-7) speciessel egyetemben. Ezek a legősibb emberi herpeszvírusok. A HHV-6 első izolátumait 1986-ban nyerték lymphoproliferatív megbetegedésekben, illetve HIV-fertőzésben szenvedő betegek perifériás vér lymphocytaiból, és először „humán B-lymphotropic vírus, HBLV” néven közölték [1]. Tulajdonságainak részletesebb megismerését követően kapta jelenlegi elnevezését. Magyar és triviális neve nincs. A rövid időn belül nyert nagyszámú izolátumot eltérő tulajdonságaik alapján két csoportra, variánusra lehetett osztani. Az eredeti prototípus GS, majd az U1102 izolátum és a hozzájuk hasonlók tulajdonságai alapján A variánst (HHV-6A), a másik csoportba tartozó Z29, HST és egyéb izolátumok szerint B variánst (HHV-6B) különböztetünk meg [2]. A két csoport (változat) közeli rokonsága ellenére számos molekuláris, biológiai, immunológiai, epidemiológiai tulajdonságban is eltérő. Jogos lenne a HSV-1 és -2 mintájára speciestként való megkülönböztetésük, de a HHV-6B leírása előtt felfedezett HHV-7 [3] és HHV-8 miatt ez némenklatúra-változtatást tenne szükségessé [4]. A jól ismert különbségek ellenére számos szakember és laikus ma sem különbözteti meg a két változatot akár diagnosztikai vizsgálatokban, akár tudományos vagy népszerűsítő munkákban, amely számos félreértés forrása, ezért ez a gyakorlat helytelen, műhibának számít. Ha a változat megjelölése nem szerepel, úgy kellene tekinteni, hogy az adat mindkét változatra egyaránt érvényes! Ezek a vírusok alig ismertek a különböző szakterületeken, holott egyre fontosabbnak látszanak a gyermek-, bőr-, ideggyógyászatban, onkológiában, infektológiában, csak a legfontosabbakat említve. Magyar nyelven eddig nem jelent meg részletes leírásuk.

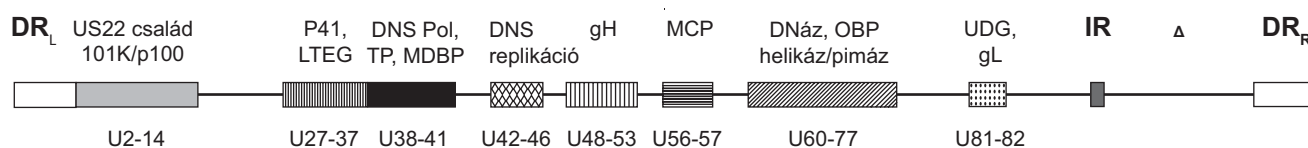
A vírusok alaktani, fizikokémiai tulajdonságai

A HHV-6-változatok 4 alapvető szerkezeti elemmel rendelkeznek: 1. lineáris, kettős szálú DNS-t is tartalmazó mag (core), 2. ikozahedrális szimmetriájú burok (kapzsid), 3. a burok és a boríték közötti takaró (tegumentum), 4. legkívül a virion borítékja (envelope), más néven külső burka. A burok és a takaró összeépülése a magban folyik a Roseolovirusok körében előforduló tegusoma és a maghártya összeolvadása folyamán. A boríték felvétele a maghártyáról a citoplazmába tör-

ténő bimbózás során történik, ezért más herpeszvírusokkal ellentétben a sejthártyán nem találhatók HHV-6-eredetű glikoproteinek. Az érett, körülbelül 200 nm átmérőjű virionok exocytosis révén kerülnek ki a sejtekből. Az érett partikulák úszósűrűsége 1,273 g/cm³ CsCl-oldatban, 1,176 g/cm³ szacharózgradiensben. Körülbelül minden ezredik partikula fertőzőképes, amely legjobban 37 °C-on érvényesül. A virionok tönkremennek 42 °C fölött, illetve pH 6,5 alatt [1, 4, 5].

A vírus nukleinsavának jellegzetességei

A HHV-6 mindkét változata genomjának szekvenciája teljes mértékben ismert [6]. Mindkét DNS-szál tartalmaz kódolószekvenciákat, a nem kódoló tartomány kicsi. Az RNS-átszabás (splicing) aránylag ritka. A HHV-6 genomja 160-162 kbp hosszú. A genom középső, sajátos (U) része 143 kbp, amelyet a bal és jobb végén található 8-9 kbp közvetlenül ismétlődő (DR) szakaszok határolnak. Utóbbiakban több mint 80 példány GGGTTA-szekvencia található, amelyek szerepe a perzisztencia során a vírus replikációjának irányítása. Érdekes, hogy a gerincessejtek biológiai óráját szabályozó telomerekben és a Marek-betegség vírusában is leírtak hasonló struktúrákat [4, 5, 7]. A genom U-régiója is két egységből áll, a jobb oldali konzervált rész a herpeszvírusmag (herpeszvíruscore), ez mutat leginkább hasonlóságot a többi herpeszvíruséval, míg a bal oldali rész az emberi cytomegaloviruséval (HCMV) együtt a béta-herpeszvírusokra jellemző. A HHV-6B genomja 119 nyitott leolvasási keretet (ORF), ezen belül 97 gént tartalmaz, számozásuk a DR, illetve U1-100 szerint [6]. A herpeszvírusmag génei 7 blokkba csoportosíthatók, a béta-herpeszvírus konzervált blokkjában 18 gén található (1. ábra). Kizárólag a Roseolovirus nemzetségben megtalálható gének az U20-21, U23-24, U26, U85 és U100 [4]. A genom jobb végének közelében található, belső ismétlődő (IR) gének (IR1, IR2) ismétlődő CACATA-motívumokat tartalmaznak. Az IR2 tartalmazza az AP2 és NF-κB celluláris transzkripció faktorok kötőhelyét, amelyek fontosak a vírus reaktiválásában, szaporodásának fokozásában. A DNS-replikációt szabályozó gének a herpeszvírusmagban helyezkednek el. Különleges az U94 gén, amely az emberi adenovírusokhoz társult vírus 2-es típusából (AAV-2) került át génekalkodás révén, ennek *rep* génjével mutat 97,4% homológiát. Az U94 génterméke a RepH6 fehérje, amely képes az utóbbit helyettesíteni, gátolja a H-*ras* indukálta sejtranszformációt, elnyomja a HIV LTR által



1. ábra | A HHV-6 genomjának szerkezete

indukált transzkripciót, csökkenti a HHV-6 és a többi béta-herpeszvírus szaporodását, valamint a VEGF gátlásával akadályozza a vér- és nyirokerek regenerációját sebészekben [8]. Ez a T-sejtekben a HHV-6 lappangó állapota során is kifejeződik [4, 8]. A HHV-6A és B változatának nukleinsavszekvencia-homológiája általában 90% fölötti, a konzervált herpeszvírusmagban az aminosavsorrend egyezése pedig 94%. A HHV-6B-éhez képest a HHV-6A 9 génnel kevesebbet tartalmaz, ráadásul számos HHV-6A ORF rövidebb, mint a megfelelő HHV-6B ORF [5, 6]. Az eltérő régiók a DR-szakaszokban, az U86-93 és U95-100 szakaszokban találhatóak, a nukleinsav-homológia ezekben körülbelül 72% [4]. A 17 eltérő ORF közül 13 által kódolt aminosavak eltérése több mint 10%. Ezen utóbbiakon alapszik a két változat eltérő kórokozó képessége. Az A vagy B variánsok közé sorolt törzsekben belül viszont a homológia 99% fölötti [2].

A legfontosabb vírusfehérjék

A HHV-6 virionban 29 fehérjét azonosítottak, amelyek molekulatömege 30 és 280 kD között változik. Ezek közül a legfőbb burokfehérje (MCP) 143 kD molekulatömegű. A HHV-6 tartalmazza az U39, U48, U72, U82 által kódolt konzervált gB, gH, gM és gL borítékfehérjéket, amelyek a virionoknak a sejthez való kötődésében és sejtről sejtre terjedésében játszanak szerepet. A Roseolovirusokra jellemző még az U100 által kódolt gp82/105 borítékfehérje, amely az A és B változatban csak 79,9% aminosav-egyezést mutat. A legfőbb antigén tulajdonságú fehérje az U11 által kódolt p100 foszoprotein, amely az A és B változatban szintén csak 80,1% aminosav-homológiával rendelkezik. Mindkét eltérő fehérje hozzájárulhat az eltérő patogenitáshoz, illetve felhasználhatók lennének differenciáldiagnosztikai célra. A HHV-6 kódolja a saját burkának érésében szerepet játszó proteáz (U53). A DR7 gén egy p53-kötő fehérjét kódol, amely egyes sejtek malignus transzformációját válthatja ki, másrészt a HIV LTR-szekvenciákat transzaktiválja [4, 6].

A variánsok biológiai tulajdonságai

A HHV-6 mindkét változata elsősorban a CD4+ immunsejteket (lymphocytákat, macrophagokat) fertőzi; legjobban az aktivált CD4+-T-sejtekben szaporodik. Mindkét variáns receptora a CD46 molekula, amelyhez a vírus gH fehérjéje kötődik, de sejthez jutásukhoz koreceptorokra is szükség van [9]. A HHV-6A CD8+ és $\gamma\delta$ T-sejteket, természetes ölüsejteket (NK) is fertőz, amelyeken az U86 és U89 gének transzaktiváló hatásaként fokozott CD4-kifejeződés jön létre. Utóbbi nem függ a vírusfehérjék szintézisétől, vagyis korai gének hatása [10]. Kisfokban hám-, endothel-, fibroblast-, glioma-, magzati astrocyták, felnőtt oligodendrocyták, valamint csontvelői CD34+ progenitor sejtek is fertőz-

hetők, utóbbiak utódsejtjei is vírushordozóvá válnak. A sejtekbe jutás azonban nem jelenti, hogy a vírusok képesek azokban szaporodni is. Csak a HHV-6A eredményez vírustermelést fibroblastokban, idegsejtekben és endothelsejtekben, HEPG2 májsejtkultúrákban. Ezek alapján a HHV-6A virulensebbnek látszik [4, 5]. A HHV-6 EBV-immortalizált B-sejteket is fertőz. A laboratóriumi HHV-6A GS törzs a HSB-2, U1102 törzs a JJHAN, HHV-6B Z29 törzs a MOLT-3, MT4, SupT1 sejtkultúrákban szaporodik a legjobban. A fertőzés után 3–5 nap elteltével többmagvú fénytörő syncytiumok jelennek meg, a sejtek halála ballondegeneráció formájában zajlik le. Mivel a vírusok legnagyobb része sejtről sejtre terjed és sejthez kötött marad, a tápfolyadékából nyerhető vírustiter alacsony, 10^3 – 10^4 TCID₅₀ [4, 5]. Folyamatos fenntartásra előnyösebb vírustermelő és friss sejtek keverése. Csimpánzok lymphocytáiban ugyan *in vitro* szaporodik a HHV-6, de vírustermeléssel járó állapotmodell nem sikerült létrehozni [4]. A HHV-6 a macrophagokban hordozva szóródik a szervezetben. A HHV-6-fertőzést élethossziglan tartó latencia követi, leginkább a CD4+ T-lymphocytákban, macrophagokban, egyes csontvelői progenitor sejtekben. Ugyanabban az egyénben emellett vírusperzisztencia is kialakul, amelynek során akár periodikusan, akár folyamatosan tünetmentesen ürülnek a vírusrészecskék a nyállal és egyéb testnedvekkel [4, 5, 11, 12]. A vírus-DNS azonban egészséges emberek számos szövetéből, szervéből (húgyutak, nemi szervek, pajzsmirigy, hasnyálmirigy, máj) kimutatható. Nagyon ritkán a teljes genomot integrálódva találtak lymphomás, illetve sclerosis multiplexben szenvedő betegekben a 17p13.3, 22q13, 1q44 kromoszomális locusokba, amelyek átöröklődhetnek. A 17p-integráció a telomerszekvenciák közelében vagy bennük történik [7, 13]. *In vitro* és *in vivo* a lappangó fertőzés aktiválható HHV-7-felülfertőzéssel, *in vivo* dengue-vírus, illetve kanyaróvírus-fertőzés során, de a fertőzött T-sejtekből a HHV-6 aktiválása nehéz [4, 5, 14].

A víruszaporodás lefolyása

A fertőzés után 3 órával vírusspecifikus mRNS-szintézis és nukleárisantigén-fehérjeszintézis már kimutatható. Mindkét variáns gátolja a sejtek DNS-szintézisét, de fokozza fehérjetermelő képességét 24 órával a fertőzés után, 65 óra elteltével virion-DNS-szintézis kimutatható, 72 óra elteltével pedig az új virionok képződése is megfigyelhető. Az igen korai (IE) gének A, illetve B csoportja U86-89 és U16-19 számú. A lyticus fertőzést elindító *ori*Lyt a genom közepén található, OBP-1- és OBP-2-kötő helyet tartalmaz, mindkettő szükséges a DNS-replikáció során. A HHV-6 kódolja a saját DNS-szintéziséhez szükséges DNS-polimeráz (U38), helikáz/primáz komplexet (U43/74/7), polimeráz elősegítő faktort (U27) [4, 5]. A HCMV genomjával ellentétben a HHV-6 tartalmaz az alfa-herpeszvírusok UL9

génjével homológ OBP-kódoló gént, amely alapján a HHV-6 közös ősi herpeszvírusnak tekinthető. A DNS-polimeráz gén promoterében nincs TATA-box, ehelyett az ATF/CREB sejteredetű transzkripció faktor kötőhelyének aktiválódása segíti elő működését. A HHV-6 szintén kódolja a nukleinsav-anyagcserében fontos, mindkét változatban konzervált dUTPáz (U45), foszfo-transzferáz/ganciklovir kinázt (U69), uracil-DNS-glycosylast (U81), továbbá csak a béta-herpeszvírusokra jellemző ribonukleotid-reduktázt (U28). A DR_L és DR_R tartalmazza a vírus érését és összeépülését szabályozó *pac-1* és *pac-2* szignálokat [4, 5].

A két variáns eltérő járványtana

Mindkét HHV-6-variáns világszerte elterjedt [4, 5], de mivel a két változat megkülönböztetésére nem fordítottak gondot, ma sem ismert ezek feltehetően eltérő elterjedtsége. Nincs széleskörűen alkalmazható differenciáldiagnosztikai szerológiai eljárás a két vírus biztos elkülönítésére a keresztreaktáló antitestek jelenléte miatt. Újszülöttekben körülbelül fél éves korig az anyai antitestek védenek a fertőzéssel szemben, de ezek variáns-specifikussága sem ismert. Az antitestek eltűnése után a fogékonyság az egész élet során megmarad. Mindkét változatot figyelembe véve a felnőttek közel 100%-a szeropozitív. Korai kísérletes szerológiai tanulmányok az IgM és alacsony aviditású, éretlen IgG-antitestek kimutatásával, illetve azt követően a vírus hordozó lymphocytákon végzett variáns-specifikus PCR-felmérések alapján is állítható, hogy a HHV-6B körülbelül elsősorban 6–9 hónapos korban, legkésőbb két éves korra tünetmentesen fertőzi a legtöbb gyermeket Európában, Észak-Amerikában, Japánban [15]. Magyarországon a kisgyermekek legtöbbször 8 és 18 hónapos kor között esik át tünetmentesen HHV-6B-fertőzésre [11]. A fertőzést lappangó vírus hordozás követi, a HHV-6B-DNS a lymphocytákból kimutatható. Nagyon ritkán intrauterin fertőzés is történhet a köldökzsinórvérben talált vírus-DNS előfordulása szerint, és a szülések mintegy 1%-a során is bekövetkezhet tünetmentes fertőzés [16, 17]. A kísérletes szerológiai és későbbi PCR-tanulmányok egybehangzó adatai szerint HHV-6A-fertőzés a fent említett földrajzi területek gyermekeiben rendkívül ritka [11]. Incidenciája a serdülőkortól emelkedik, prevalenciája a felnőttkorban 60% körül lehet, de egyes kockázati csoportokban még gyakoribb [4]. Ugyanakkor a fejlődő országokban fiatalabb korban és szélesebb körben történik ez a tünetmentes primer fertőzés. Elsősorban Fekete-Afrikában 18 hónapos korig a gyermekek egynegyede válik HHV-6A-fertőzötté, de például Zambiában, Japánban leírtak HHV-6A-fertőzést követően tipikus ES kialakulását. Afrikában nagyon sok a HIV-fertőzött anya, akik gyermekeinek a vérében sokkal nagyobb a HHV-6A mennyisége. Egészségesek bőrén lappang sokszor a HHV-6A [15]. Mindkét variánsra jellemző az élethossziglan fennálló latens és

perzisztens fertőzés, azaz mindkét vírus egyszerre is előfordul a szervezetben, de eddig közöttük rekombinációt nem találtak.

Mint variáns-specifikus PCR-tanulmányok egyértelműen bizonyították, a HHV-6B rezervoárja a nyálmirigyekben van, az epithelsejtekben szaporodik és a nyállal terjed. Mivel a tünetmentes vírusürítés nagyon gyakori, az anya, illetve a kisgyermek környezetében lévő felnőttek és gyermekek a fertőzőforrások. Ezenkívül a HHV-6B-DNS-t egészséges nők 6%-ának méhnyakváladékából is kimutatták, amely arány a terhesség vége felé a 20%-ot is eléri. Terhes nők 5%-ában észlelt alacsony aviditású IgG-antitestek perzisztens vírusfertőzésre utalnak [18]. Ez megmagyarázza a perinatalis terjedést. Ugyanakkor nemibeteg-rendeléseken a betegek körülbelül 10%-ának méhnyakváladékában megtalálható a HHV-6B-DNS, ez idáig nemi úton való terjedését nem írták le. Anyatejben sem mutatták ki ezen variáns DNS-ét, szoptatással tehát nem terjed. Placentán keresztül talán ritkán terjedhet [19]. Székletben időnként kimutatható, főleg exanthema subitum lezajlását követően fél évig, ennek ellenére fekális-orális terjedését sem figyelték meg. HHV-6A-DNS-t és infekzív vírust eddig nem észleltek nyálban, ezen a módon nem terjed. Ugyanakkor egészséges férfiak kétharmadának ondójában a HHV-6-DNS jelenlétét kimutatták, de a variánsokat külön nem vizsgálták. Figyelembe véve, hogy a HHV-6A főleg HIV-fertőzöttek és más immunosuppresszált egyénekben mutatható ki, valamint hogy a HHV-6B-hez hasonló HHV-7 nem fordul elő az ondóban, erősen feltételezhető, hogy a HHV-6A nemi úton terjed [16, 20–21]. Az anya kromoszómaiba integrálódott (CI) HHV-6 megjelenik az újszülöttnél [22]. Óssejtátültetés során a donor CI-HHV-6A átterjedhet a recipiensbe, ebben a személyben szaporodik is, ami antivirális szerekkel nem gátolható [13].

A HHV-6 által okozott kórképek

Mivel a két variánst még ma sem különböztetik meg a klinikai vizsgálatok legtöbbszörében, nehéz eldönteni különálló szerepüket egyes betegségek kóroktanában. A HHV-6 A változatának akut betegségekben játszott szerepe alig ismert. Sokkal jelentősebb azonban, hogy felnőttkorban egyes betegségekhez, természetes vagy terápiás immunosuppresszióhoz kapcsolódóan az addig lappangó vírus reaktiválódik. Csontvelő-átültetést követően a HHV-6A igen gyakran csökkenti az átültetett csontvelő sejtermelő kapacitását, feltehetően különböző citokinek (például TNF- α IL-1 β) közvetítésével. Egyéb okból immunosuppresszált betegek tüdejéből a HHV-6A gyakran mutatható ki *Pneumocystis carinii* és *Legionella pneumophila* „társaságában”. A HHV-6A kórokozó képességében legfontosabbnak tűnik pillanatnyilag, hogy a HIV-fertőzést igen erősen aktiválhatja a szervezetben. A legfontosabb HIV-transzaktiváló géntermékek és klónozott géntermékek: HHV-6A(U1102)

ORF DR7, U16, U27, U94, *SaII* L fragment, HHV-6A(GS) pZVB70, pZVB10, pZVH14 [23]. A HHV-6A(GS) transzaktiválja a HIV-promotert stimulált és nyugalmi fázisban lévő T-lymphocytákban, míg a HHV-6B(Z29) csak a stimulált T-sejtekben. HHV-6A által a HIV-sejtek közötti, transzcelluláris transzaktiválásában a nagyfokú TNF- α termel és [24], következményes NF- κ B-indukció és LTR-aktiválás, a fokozott CD4-expresszió az említett immunsejteken, a CCR5-tróp HIV-törzsek gátlása a nagyfokú RANTES-termelés révén, ezáltal a CXCR4-tróp törzsek kiválogatódása [25] jön szóba elsősorban. Kettősen fertőzött CD4+ immunsejtek gyorsabban pusztulnak el. HHV-6A-hordozás hajlamosít HIV-fertőzés iránt. A HIV-fertőzés korai szakaszában a reaktiválódó HHV-6A, főleg gyermekekben [26], boszorkánykórszerűen meggyorsítja a nyirokcsomók pusztulását, az AIDS kialakulását és előrehaladását. Az AIDS végső szakaszában ismét nagy mennyiségű HHV-6A árasztja el az egész szervezetet [4, 20]. Mind ezt alátámasztja, hogy azokban az egyéneknél, akiknél az AIDS kialakulása gyorsabb, mind a HHV-6A prevalenciája, mind az antitestek titerre magasabb volt a lassú progressziót mutató betegekéhez képest. HIV-fertőzött egyének HIV-negatív szexuális partnerei körében a HHV-6A-ellenes IgM- és IgG-antitestek szintje szignifikánsan magasabb volt a kontrollokénál és a HIV-fertőzött partnerekénél egyaránt, ami az előzőek körében folyamatos újrafertőződésre utal [20]. HIV-fertőzéshez társuló retinitisben a HCMV mellett sokszor a HHV-6A DNS-e, RNS-e, fehérjei is kimutathatók. Tehát a HIV-vel kölcsönhatásban a HHV-6A az AIDS egyik jelentős kofaktora [27]. Ugyanakkor a HHV-6 nem aktiválja a lappangó HTLV-I-fertőzést. Legutóbb kimutatták, hogy a HHV-6A produktív vagy akár lappangó fertőzése során keletkező mediátorok, feltehetően az IFN- α transzaktiválja a humán endogén retrovírus (HERV) -K18 által kódolt szuperantigén expresszióját, ez utóbbi pedig autoimmun betegségek, sclerosis multiplex kialakulásában játszik szerepet [28, 29]. Ezekon kívül EBV immortalizált B-lymphocyták fertőzése során a HHV-6A aktiválhatja a lappangó EBV-fertőzést.

A HHV-6B kórokozó képességét viszont egyértelmű és gyakori adatok bizonyítják. Gyermekkori elsődleges fertőzés során kialakulhatnak lázzal, görcsökkel, kiütéssel járó állapotok, amelyeket sokszor nehéz elkülöníteni rubeolától, kanyarótól és más vírusfertőzések kezdeti szakaszaitól. Ritka felnőttkori primer fertőzések esetén heterophil antitestnegatív mononucleosis infectiosa lefolyását utánzó tünetek, hepatitis, atípusos lymphocytosis, bőrkiütések jelenhetnek meg. A leggyakoribb azonban a gyermekkori primer fertőzések körülbelül 17%-ában kialakuló 6. betegség (ES, roseola infantum) felismerése, hirtelen fellépő és 3–5 napig tartó magas (>39 °C) lázzal, esetleg görcsökkel, majd ezek elmúltával 1–3 napig tartó kiütések megjelenésével. A betegség lappangási ideje 5–15 nap, a lázas szak idején viraemia alakul ki, amely a kiütések idejére csökken, ezekkel együtt meg is

szűnik [12]. Az ijesztő, de enyhe betegség [4] lefolyását hepatitis, arthritis, encephalitis, haemophagocytosis szindróma követheti nagyon ritkán. Felnőttekben az addig lappangó HHV-6B reaktiválódhat terhesség vagy súlyos betegségek kapcsán [4], főleg szervátültetéseket kísérő immunosuppresszió talaján. Csontvelő-átültetést követően a betegek körülbelül 50%-ában, vese, máj, hasnyálmirigy átültetését követően 20–30%-ban, 2–3 héttel a beavatkozás után többnyire a recipiens hordozott vírusa, ritkábban a donor vagy mindkét egyén vírusa reaktiválódhat. A reaktiválódott vírusok >97%-a HHV-6B, a többi esetben a két variáns egyszerre, de egymagában a HHV-6A nem fordul elő [4]. Magas láz, kiütések, interstitialis pneumonitis, encephalitis, leukopenia, GVHD, de akár az átültetett szövet vagy szerv kilökődése is megtörténhet [30]. Gyakori a HHV-6B és HCMV együttes, egymástól független reaktiválódása, amely HCMV-betegség néven ismert, és eseteiben a tünetek és a végkifejlett sokkal súlyosabb, akár halálos is lehet [31]. Nemesgyszer gombás társfertőzések tarkítják a képet. Ezek a vírusok feltehetően a citokinegyensúly megbomlásán keresztül fejtik ki hatásukat, gátolják egyes növekedési faktorok (GM-CSF, IL-3), macrophag serkentőhatását. A daganatok közül egyedül a ritka, agresszív S100+ T-sejtes CLPD esetében írták le a HHV-6B-DNS és vírusspecifikus RNS kizárólagos jelenlétét [32]. Gyakori azonban, hogy a két HHV-6-variáns együtt fordul elő egyes, főleg idegrendszeri és immunosuppresszióval járó kórképekben, de ezekben játszott esetleges eltérő szerepük nem ismert. A HHV-6A fokozott neurovirulenciát mutat a HHV-6B-hez képest, és gyakrabban mutatható ki a liquorból [14]. Primer embriális astrocyták mindkét variánssal fertőzhetőek, cytopathiás hatásként syncytiumok alakulnak ki. Gyermekkoról kezdve az egészséges egyének primer fertőződését követően az agyi neuronokban, gliasejtekben kimutatható a lappangó HHV-6 DNS-e, sclerosis multiplex során, ezenkívül a plakkok környékén lévő oligodendrocytákban is. Ezen betegségben elhunytak agyából legtöbbször a herpeszvírusok konzervált MDBP génjének HHV-6B homológját lehetett kimutatni [33]. Feltehetően a helyileg megváltoztatott citokinmilió következtében károsodnak az idegsejteket körülvevő myelinhüvelyek. A kórkép patogenezisében kétséget kizáróan mindkét vírus fontos. A HHV-6A talán a betegség kialakulásában, a HHV-6B a relapsusokban és a progresszióban működhet közre. A betegek savójában emelkedett HHV-6-specifikus antitest szintet és a lymphocytákban HHV-6-mRNS-termelést lehet kimutatni, de ennél fontosabb, hogy a HHV-6-variánsok intrathecalis szaporodásnak következtében a liquorban az antitestszintek változása párhuzamos a betegség előrehaladásával, illetve kiújulásával [34]. Idült fáradtság tünetegyüttesben (CFS) szenvedők savójában gyakrabban és magasabb titerben mutattak ki antitesteket. PCR segítségével, elsősorban a HHV-6A, ritkábban a HHV-6B DNS-ét detektálták a perifériás lymphocytákban. Zavart-

sággal, görcsökkel, kóros mozgással járó agyvelőgyulladás során szintén mindkét változat kimutatható az agysejtekből, emelkedett szintű intrathecalis IgM és IgG kíséretében. Halántéklebeny-eredetű epilepsziában is megtalálható a HHV-6 DNS-e [14]. Fulmináns encephalitist inkább a HHV-6A, míg csontvelő-átültetést követő encephalitist a HHV-6B okoz [14]. AIDS-ben elhunytak központi idegrendszerében is a HHV-6B-DNS jelenlétét azonosították PCR-rel. A vírus antigénje főleg a demyelinizálódott területeken fordul elő, ami aktív, perzisztens fertőzésre utal. Számos daganat kialakulásában is felmerült a HHV-6-változatok szerepe. Hodgkin-kór Reed–Sternberg-sejtjeiben több vizsgáló is kimutatta a HHV-6B nem strukturális és strukturális fehérjét, főleg a scleronodularis típusban. Hazai Hodgkin-kóros betegek egy részében a HHV-6B primer fertőzésre utaló szerológiai státust, nem Hodgkin-lymphomásokban pedig primer vagy rekurrens fertőzésre utaló szerológiai státust állapítottunk meg. HHV-6A ritkán társul ezen esetekben a HHV-6B-hordozáshoz, de a két HHV-6-változat hatásai itt is egymástól függetlenek. Nem Hodgkin-lymphomákban [35], AIDS-hez társuló lymphomákban, agydaganatokban valószínűleg nincs oki szerepe ezen vírusoknak, hanem – hasonlóan a más kórképekben játszott szerepükhöz – kofakorként segítik elő a progressziót az immunrendszer mediátorain keresztül. Akut myeloid leukaemiás betegekben magasabb HHV-6-ellenes antitest szintet találtak, viszont akut T- vagy B-sejtes lymphoid leukaemiákban nem. AIDS-hez társult Kaposi-sarcoma sejtjeiben mindkét változat alkotórészeit kimutatták, ami arra utal, hogy disszeminált fertőzés történt, nem specifikus a HHV-6 jelenléte. A HHV-6A más daganatok kialakulásában is kofaktornak tekinthető. Méhnyakhamsejtekben kimutatták, hogy elsősorban a HPV 16-os típusának E6 és E7 onkoproteint kódoló génjeit transzaktiválva segítheti elő méhnyakrák előrehaladását. A szájjüregi rákok közül a szájnyalvákahártya (bucca) tüskés sejtjes rákjában HHV-6-DNS és glikoproteinek, magasabb IgA-szint utal a HHV-6 szerepére [4, 17, 36, 37]. Kevésbé differenciált gyermekkori gliomákban mindkét variáns, de az esetek közel háromnegyedében a HHV-6A jelenlétét mutatták ki, amely astrocytákból származott [38]. Langerhans-sejtes histiocytosis esetében folyamatosan, 17 évig kimutatott HHV-6-perzisztencia szintén a kór-kép progressziójában játszhat szerepet [39].

A HHV-6 és az immunrendszer kapcsolata

A HHV-6-variánsok széles körű elterjedtsége miatt az újszülöttek túlnyomó többsége rendelkezik anyai antitestekkel. Később, a primer fertőzés megtörténtét követő 3–7 nap múlva vírusneutralizáló IgM jelenik meg, amelynek a második héten észlelt legnagyobb szintje után a fertőzést követő 2. hónap végére ez eltűnik. IgG a fertőzés utáni második héten jelenik meg, és az em-

berek több mint 90%-ában kimutatható. A neutralizáló antitestek a vírus gB, gH és gp82/105 fehérjéi ellen termelődnek, illetve ezek ellen lehet neutralizáló monoklonális antitesteket is előállítani. A vírus reaktiválódása későbbi életkorokban másodlagos immunválaszt vált ki. Érdekes, hogy felnőttek körülbelül 5%-ában bármely időpontban ki lehet mutatni IgM molekulákat, amelynek oka nem ismert, feltehetően a vírusperzisztencia váltja ki. Neutralizáló IgA jelenlétét nem mutatták ki. A HHV-6-változatok elleni antitestek igen erős keresztreakciót mutatnak, de ezek kevésbé reagálnak HHV-7 vagy HCMV antigénjeivel. Egyes betegekben, például szervátültetést követően a HHV-6, HHV-7, HCMV egyaránt reaktiválódik, velük szemben az antitestek szintje együtt emelkedik, ami esetleges keresztreakciók gondos kizárását követeli meg. A HHV-6-specifikus T-sejt-klónok közösek a két változat esetén, nem variáns és nem béta-herpeszvírus-specifikusak. Mivel a HHV-6-változatok elsősorban a CD4+ immunsejtekben szaporodnak, különös viszonyulást mutatnak az immunrendszerhez, széles körű immunmodulációt okozva [27]. Nemcsak a fertőzött sejtek egy része pusztul el programozott sejthalál révén, hanem a környezetükben lévő egészséges CD4+ sejtek is, valószínűleg a fertőzött sejtekből felszabaduló TNF- α hatására [40]. A HHV-6A gB, gH fehérjéi és a CD46 receptorok kötődését sejtek fúziója követi, amely szintén sejtpusztulást eredményez. Mindkét variáns gátolja a GM-CSF termelést, az antigén-prezentáló és macrophagsejtek működését. A CD46 molekula a komplementreguláló fehérjék egyike, sőt, a természetes és adaptív immunitás közti kapcsolat egyik láncszeme. Macrophagokban a CD46 és a HHV-6-variánsok kapcsolódását követően az IL-12- és a CD46-expresszió csökken [9], utóbbi hatásaként a komplementrendszer működésében zavarok támadnak. Ugyanígy, a CD46-termelődés gátlása lymphocytapopulációban 1-es típusú regulátoros lymphocyták túltermelését váltja ki, amelyek a közelükben lévő T-sejtek aktiválódását gátolják. A HHV-6 ezenkívül gátolja a DC-SIGN receptorok kifejeződését éretlen dendritikus sejteken, amely az adaptív immunválasz megindulását és fenntartását gyengíti. A HHV-6 szintén gátolja monocytákon a CD14-, CD64- (Fc γ RI) és HLA-DR-kifejeződést, amelynek következtében az antigén-prezentáló képesség aktiválódása szenved zavart. Mindkét HHV-6-változat gátolja a csontvelő őssejtjeinek szaporodását is, amely például csontvelő-átültetés sikerességéhez vezethet. Mindkét variáns fokozza a T-sejt adhéziós markerek (CD1, 2, 4, 44, 49) termelését HEPG2 májsejtkultúrákban. A HHV-6A viszont Fc-receptorok kifejeződését indukálja HSB-2-sejteken. Mind a HHV-6A, mind a HHV-6B gátolja a CD3/T-sejt-receptor-komplex (TCR) kifejeződését, amely a vírus-DNS replikációjának függvénye. Mindkét változat igen erősen megváltoztatja a fertőzött sejtek citokin- és kemokintermelését. A HHV-6A gátolja az IFN- γ - és IL-2-termelést [24], ezek következtében a fertőzötlen

sejtek szaporodását is gátolja. A HHV-6A fokozza az IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-15, GM-CSF termelését perifériás lymphocytákban, macrophagokban, viszont gátolja az IL-12-termelést, amely utóbbi hatás a sejtes immunitás gyengülését vonja maga után, ez pedig kedvez a perzisztens víruszaporodás fokozódásának. A GM-CSF a csontvelő progenitor sejteinek differenciálódását segíti és fogékonyabbá teszi őket a HHV-6A-fertőzés iránt. Az IL-1 β és TNF- α gyulladáskeltő citokinek ugyan az immunválasz megindításában fontosak, de a HHV-6A perzisztens fertőzés során hosszú ideig tartó nagy töménységük szövetkárosodást eredményez [41]. HHV-6A és EBV együttes fertőzés során az EBV IL-6-indukáló képessége csökken, de a HHV-6A TNF- α -indukáló képessége is gyengül [41]. A HHV-6B fokozza az IFN- α -termelését perifériás lymphocytákban, az IL-8-termelést HEpG2-májsejtkultúrákban, csökkenti az IL-12-termelést aktivált macrophagokban. Ezek a jelenségek hozzájárulnak a szervátültetésben részesült betegekben a HHV-6-variánsok reaktiválódásához és súlyos immunosuppresszió kiváltásához [24, 41, 42, 43]. Az IL-15-termelés fokozása emeli az NK-sejtek citotoxikus aktivitását [44]. A citokinrendszer zavarai az immunválasz Th1-mintázatból a Th2-mintázatba való eltolódását eredményezik.

Az immunrendszer működését a HHV-6-variánsok által kódolt kemokinek és kemokinreceptor-homológok is befolyásolják. A HHV-6B U82 génje két virális kemokint kódol, amelyek a monocyták kemotaxisát és aktiválódását váltják ki. A fertőzés helyére vonzott sejtek megfertőződve viszont tovább terjesztik a szervezetben a vírust. A HHV-6A ugyanilyen génje károsodott, amelynek következtében a géntermékek nem jutnak ki a sejtekből [45]. Az U12 és U51 gén G-proteinhez kapcsolt receptorhomológokat kódol. Az U12 fehérje nagy affinitású β -kemokint kötő receptor, amely a fertőzött sejtek felszínén RANTES, MIP-1 α és β , MChP-1 molekulákat köt meg. Az U51 gén termékének a megjelenése a sejtmembránon olyan specifikus funkciókat kölcsönöz, amely csak aktivált T-sejteken van jelen, és ezen receptorokhoz β -kemokinek kötődnek [4, 41, 46]. Egyes betegségeket tekintve, akut GVHD esetén a HHV-6 kimutatása mellett magasabb IL-1 α -, TNF- α -szintet találtak, krónikus folyamatban magasabb IFN- γ -mRNS szintet mértek az átültetett bőr körül. Langerhans-sejtes histiocytosisban (LHC) és cutan sejtes lymphomában a HHV-6A DNS-pozitivitás mellett a módosított citokinegyensúlynak, például az IL-15-feleslegnek IL-12-hiány mellett, szerepe lehet a kóros sejtszaporodásban. Psoriasis esetében a HHV-6-, HHV-7-, CMV-fertőzés gyakori. Bár a bőrelváltozásokban nem mutathatók ki ezen vírusok, a plakkokban fokozott IL-1-, TGF- α -, IL-8-, MChP-1-, TNF- α -szint lehet, ami a HHV-6 hatásának tudható be. A HHV-6B gyógyszer indukálta hiperszenzitivitás-szindrómát is kiválthat. A betegség úgynevezett késői formáiban a TNF- α és IL-6-termelés fokozott. Pemphigusban a HHV-6B

esetleges közvetett szerepe IFN- α -termelés révén képzelhető el [41]. Érdekes lehet a HHV-6 szerepe autoimmun kötőszöveti megbetegedésekben. Scleroderma, szisztémás lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, illetve dermatomyositis betegségekben szenvedő betegek perifériás vérsejtjeinek, savójának, illetve a bőrelváltozásainak körülbelül 70, 45, 40, 25%-ában tudtak HHV-6-DNS-t kimutatni az egészséges felnőttek körülbelül 1-11%-ával szemben. Betegekben a kimutathatóság gyakorisága párhuzamosan nőtt a kórképek fellobbanásával, ugyanakkor immunosuppresszív kezelés nem volt erre hatással. Pillanatnyilag nem ismert, hogy melyik HHV-6-variáns társul a fenti kórképekhez, és az sem, hogy a kimutatott víruszaporodás oki szerepet játszik vagy következménye a betegségeknek. A gyógyszer indukálta hiperszenzitivitás-szindrómához és a csontvelői őssejtek átültetését követő HHV-6B reaktiválódásához hasonlóan szisztémás lupus erythematosusban korábban kimutatott magasabb TNF- α - és IL-6-szint alapján boszorkánykórszerű lehet ezen autoimmun betegségek és a HHV-6 kapcsolata [43]. Összegzésként megállapítható, hogy a HHV-6 mindkét változatának kórokozó képességében a legfontosabb a fertőzött CD4+-sejtekből felszabaduló, megváltozott arányú vagy kóros szerkezetű mediátorok hatása, amelyek más kórokozókkal, a szervezet genetikai adottságaival együtt hatva további láncreakciókat váltanak ki.

A fertőzés laboratóriumi diagnosztikája

A korai klinikai diagnózis fontos ES esetében a felesleges antibiotikum-kezelés elkerülésére. Más esetekben csak a laboratóriumi diagnosztika bizonyítja HHV-6-fertőzés tényét [4]. A vírusok kitenyésztése a vérből, liquorból, nyálból, esetleg nemi szervi váladékokból történik, de az ES kivételével az igen alacsony partikulaszám miatt az eredmény bizonytalan. A sikeres tenyésztés aktív fertőzésre utal. A perifériás vér elkülönített lymphocytáiból fitohemagglutinin és IL-2 segítségével végzett aktiválást követően kokultiválással nyert vírusok vírushordozásra utalnak. A tenyésztéshez körülbelül 7-10 nap szükséges, amikor is fénytörő óriássejtek, syncytiumok fejlődnek ki, amelyek lízis során elpusztulnak. A mindkét változatra egyaránt jellemző cytopathiás hatást követően az ágenst azonosítani kell: az antigéneket variánsspecifikus monoklonális antitestekkel, illetve specifikus primerekkel végzett PCR során az egyes változatok elkülöníthetők [47]. A HCMV tenyésztése során használt „shell vial” technika lerövidíti a tenyésztés idejét, de az egyébként nagyon munkaigényes tenyésztést rutincélra nem használják. Epidemiológiai felmérésekre vagy az akut, illetve krónikus fertőzések bizonyítására használatos a szerológiai diagnosztika plazma- vagy savó-, illetve liquormintákban. Egyedi vizsgálatokra fertőzött fixált sejteken végzett hagyományos indirekt immunfluoreszcencia (IFA), nagyszámú diagnosztikai vagy

szűrővizsgálatokra sejtkivonatokat tartalmazó mikrolemezeken végzett ELISA alkalmas. Mindkét célra kereskedelmi forgalomban készletek kaphatók. Hátrányuk, hogy a HHV-6-változatokat nem különböztetik meg. Kísérleti célra, a különböző variánsokkal fertőzött sejteken történő összehasonlítással, vagy még inkább variáns-specifikus antigéneket használva, egészséges egyéneknél is akár négyszeres titerkülönbséget is ki lehetett mutatni a két variánssal szembeni antitestek között házi-lagosan készített ELISA-módszerrel [11, 34, 35]. Rutin-diagnosztikai célra azonban könnyen kezelhető eljárásra volna szükség. Az IgM kimutatása – előnyösen az IgG eltávolítása után – nemcsak primer fertőzést követően lehetséges, hanem egészséges emberek egy részében folyamatosan is. IgM és IgG együttes jelenléte esetén friss fertőzés bizonyítására ezért szükséges még az alacsony aviditású IgG kimutatása is [4, 11, 35]. Az eljárás munkaigényes (8M urea kezelés), ezért rutinszerűen nem használják. A fentiek mellett savópárokban az IgG négyszeres titeremelkedése utal a friss fertőzésre. A folyamatosan emelkedett (IFA: $\geq 1:320$) IgG-szint idült fertőzésre utal. Sikeres antivirális kezelés során ez a szint csökken. Immunszuppresszált betegekben a szerológiai eredmények értékelése bizonytalan [47]. Kísérleti célra használják még az antikomplement-IFA és a vírusneutralizációs tesztek is. A vírus-DNS kimutatására a korábbi, főleg kísérletes hibridizációs eljárások helyett teljesen rutinszerűvé vált a PCR különböző változatainak használata, nagyrészt kereskedelmi forgalomban kapható készletekkel. Specifikus primereket használva a két variáns elkülöníthető a két régióval nagyobb HHV-6B IE-szakaszán kapcsolódó primerekkel. HHV-7-, HCMV- és egyéb herpeszvírusokra specifikus primerek bevonásával multiplex PCR is kivitelezhető kereskedelmi forgalomban lévő készlettel [47]. A perifériás vesejtekben, szájnyálkahártyasejtekben, szőrtüszőkben lévő vírus-DNS-hordozásra, míg a plazma, savó, liquor DNS-tartalma víruszaporodásra utal. Primer fertőzés igazolását elősegítheti viraemia idején a vírus-DNS kimutatása a vérből, de a nyálban csak késéssel jelennek meg a vírusok [4]. Ezek a vizsgálatok elsősorban a gyermekgyógyászatban fontosak a lázas betegségek 1/4–1/3 részét okozó HHV-6 etiológiájának bizonyítására. A fészkes PCR nagyon érzékeny, de a gyakori kontaminálódás miatt a napi rutinban nem alkalmazzák. Valós idejű PCR egészséges kontrollok adataival összehasonlítva pontos kópiaszámot mutat például szervátültetésen átesett betegek mintáiban. A specifikus felszerelési igény és költségesség miatt a szélesebb rutinvizsgálatokban nem terjedt el [47]. Akár fertőzött sejtekből, lymphocytákból, akár testfolyadékokból virális mRNS kimutatása lehetséges. A gp105 fő struktúrfehérje génjéről szintetizált, átszabott mRNS kimutatása a legbiztosabb eljárás az aktív fertőzés bizonyítására a latenciával szemben. Kísérleti célokra további eljárások is használatosak. Testfolyadékok, sejtek vírusantigén-tartalmának kimutatása monoklonális antitestekkel, immunhisztokémiai eljárások-

kal lehetséges. Sejteken belül vírus-DNS vagy -mRNS kimutatására FISH alkalmas. Utóbbit a HHV-6 és sclerosis multiplex kapcsolatának vizsgálatára használják elsősorban. A Western blot igen érzékeny módszer a korai és késői vírusantigének elleni antitestek elkülönítésére vagy más szerológiai eljárások megerősítésére, de kivitelezése nagyon munkaigényes [4, 47].

A HHV-6-fertőzések megelőzése

A kisgyermekkorú HHV-6B-fertőzés, majd a szervezetben a víruszaporodás kialakulása kivédhetetlen. A víruszaporodó sejteket sem lehet szelektíven eltávolítani. Sokkal nagyobb figyelmet kell azonban szentelni a felnőttkori immunszuppresszió talaján reaktiválódó HHV-6 szaporodásának gátlására. Csontvelő-, illetve szervdonorok és recipiensek, valamint HIV-fertőzöttek szerológiai státusának, víruszaporodásának megállapítása, vírusreaktiválódás fellépte esetén antivirális kemoprofilaxis, illetve kezelés alkalmazható: csontvelő- és májátültetés előtt rutinszerűen ganciclovir-, illetve az orális valganciclovirprevenció [4, 48].

A HHV-6-fertőzések antivirális kezelése

A HHV-6-fertőzések kezelésére rendszeres, kontrollált vizsgálatokat nem végeztek. Egyedi esetek és kisszámú vizsgálatok alapján világos azonban, hogy az acyclovir és származékai a virális timidinkináz híján nem hatnak. A ganciclovir és valganciclovir gátolja a HHV-6 szaporodását. Az U69 (HCMV UL97-homológ) géntermék foszfortranszferáz képez ezekből monofoszfátot, majd a sejtenzimek által képzett trifoszfát kötődik szelektíven a vírus-DNS polimerázához. Egyes HHV-6A-törzsek azonban a géntermék miatt rezisztensek lehetnek. A foscarnet, egy pirofoszfátanalóg, valamint a cidofovir, aciklikus nukleozid-foszfónát szintén gátolja a HHV-6-variánsok szaporodását *in vitro* és *in vivo* [4, 48]. Klinikai szempontból a HHV-6B által kiváltott ES és a kisgyermekkorú lázas állapotok többsége nem igényel antivirális kezelést ezekkel a szerekkel, a toxikus mellékhatások miatt sem. Ugyanakkor csontvelő-átültetések során reaktiválódott HHV-6 gátlására sikeresen alkalmazták 6–8 hétig tartó intravénás ganciclovir- vagy foscarnetkezelést. További adatok szerint szervátültetések, idiopathiás pneumonitis olyan eseteiben, amikor a HHV-6 szerepe bizonyos volt, szintén sikeresen alkalmazták mindkét gyógyszert. Encephalitis, sclerosis multiplex során vagy amikor nem volt ismert a HHV-6-variáns mibenléte, előnyösebbnek látszott a foscarnet használata a rezisztencia elkerülése és a liquorban elérhető magasabb koncentráció miatt. A fenti gyógyszerek mellett az IFN- α és IFN- β is gátolja a HHV-6-változatok szaporodását *in vitro*. Idült fáradtság tünetegyüttesben szenvedő betegeket sikeresen kezeltek már valganciclovir és IFN- β kombinációjával. Jelenleg több mint 20, a HCMV esetleges gátlására is alkalmas nuk-

leozid- és nem nukleozidanalóg, valamint egyéb szer vizsgálata folyik. Ezek közül az S2242 purinanalóg gátlja legjobban a HHV-6A szaporodását kémcsőben. A CMV423 piridinszármazék viszont a HHV-6A szaporodásának korai szakaszában, protein tirozinkináz gátlása révén fejt ki hatását [48].

Irodalom

- [1] *Salahuddin, S. Z., Ablashi, D. V., Markham, P. D. és mtsai:* Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*, 1986, 234, 596–601.
- [2] *Ablashi, D. V., Balachandran, S. F., Josephs, C. L. és mtsai:* Genomic polymorphism, growth properties, and immunologic variations in human herpesvirus-6 isolates. *Virology*, 1991, 184, 545–552.
- [3] *Frenkel, N., Schirmer, E. C., Wyatt, L. S. és mtsai:* Isolation of a new herpesvirus from Human CD4+ T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 748–752.
- [4] *De Bolle, L., Naesens, L., De Clercq, E.:* Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2005, 18, 217–245.
- [5] *Caselli, E., Di Luca, D.:* Molecular biology and clinical associations of Roseoloviruses human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7. *New Microbiologica*, 2007, 30, 173–187.
- [6] *Dominguez, G., Dambaugh, T. R., Stamey, F. R. és mtsai:* Human herpesvirus 6B genome sequence: coding content and comparison with human herpesvirus 6A. *J. Virol.*, 1999, 73, 8040–8052.
- [7] *Arbuckle, J. H., Medveczky, M. M., Luka, J. és mtsai:* The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes *in vivo* and *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. In press.
- [8] *Caruso, A., Caselli, E., Fiorentini, S. és mtsai:* U94 of human herpesvirus 6 inhibits *in vitro* angiogenesis and lymphangiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, 106, 20446–20451.
- [9] *Santoro, E., Kennedy, P. E., Locatelli, G. és mtsai:* CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6. *Cell*, 1999, 99, 817–827.
- [10] *Lusso, P., Garzino-Demo, A., Crowley, R. W. és mtsai:* Infection of gamma/delta T lymphocytes by human herpesvirus 6: transcriptional induction of CD4 and susceptibility to HIV infection. *J. Exp. Med.*, 1995, 181, 1303–1310.
- [11] *Ongrádi J., Csizsár A., Maródi C. L. és mtsai:* Emberi 6-os és 7-es típusú herpesvírusok elleni antitestek megjelenése magyarországi gyermekekben. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 935–940.
- [12] *Yamanishi, K., Okuno, T., Shiraki, K. és mtsai:* Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet*, 1988, 1, 1065–1067.
- [13] *Mori, T., Tanaka-Taya, K., Sathon, H. és mtsai:* Transmission of chromosomally integrated human herpesvirus 6 (HHV-6) variant A from a parent to children leading to misdiagnosis of active HHV-6 infection. *Transpl. Infect. Dis.*, 2009, 11, 503–506.
- [14] *Zerr, D. M., Gooley, T. A., Yeung, L. és mtsai:* Human herpesvirus 6 reactivation and encephalitis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 33, 763–771.
- [15] *Bates, M., Monze, M., Bima, H. és mtsai:* Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *J. Med. Virol.*, 2009, 8, 779–789.
- [16] *Hall, C. B., Caserta, M. T., Schmabel, K. C. és mtsai:* Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J. Pediatr.*, 2004, 145, 472–477.
- [17] *Okuno, T., Oishi, H., Hayashi, K. és mtsai:* Human herpesviruses 6 and 7 in cervixes of pregnant women. *J. Clin. Microbiol.*, 1995, 33, 1968–1970.
- [18] *Stiller, I., Pusztai, R., Sombor, E. és mtsai:* Prevalence and avidity of human herpesvirus-6 specific IgG antibodies in pregnant women in Hungary. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 2006, 53, 25–34.
- [19] *Younes, S. A., Csire, M., Palyi, B. és mtsai:* Endotoxins do not influence transplacental transmission of lymphotropic human herpesviruses and human papillomaviruses into amniotic fluid taken from healthy mothers before parturition. *Acta Microbiol. et Immunol. Hung.*, 2007, 54, 279–303.
- [20] *Ongrádi, J., Maródi, C. L., Nagy, K. és mtsai:* HHV-6A primary infections at risk and recurrent infections during the course of AIDS. *J. Acquir. Defic. Syndr. Hum. Retrovir.*, 1999, 22, 311–312.
- [21] *Ongrádi, J., Nagy, K., Vág, T. és mtsai:* Human herpesvirus (HHV) 6 variant A is, but HHV-6B and HHV-7 are not sexually transmitted infections. *Magyar Venerológiai Archívum*, 2000, 4, 79–84.
- [22] *Hall, C. B., Caserta, M. T., Schmabel, K. C. és mtsai:* Transplacental congenital human herpesvirus 6 infection caused by maternally chromosomally integrated virus. *J. Infect. Dis.*, 2010, 15, 505–507.
- [23] *Zhou, Y., Chang, C. K., Qian, G. és mtsai:* Trans-activation of the HIV promoter by a cDNA and its genomic clones of human herpesvirus-6. *Virology*, 1994, 199, 311–322.
- [24] *Ongrádi, J., Ceccherini-Nelli, L., Soldaini, E. és mtsai:* Endotoxin suppresses indirect activation of HIV-1 by human herpesvirus 6. In: Cellular and molecular aspects of endotoxin reactions. Eds. Nowotny, A., Spitzer, J. J., Ziegler, E. J. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1990, 387–394.
- [25] *Grivel, J. C., Ito, Y., Faga, G. és mtsai:* Suppression of CCR5- but not CXCR4-tropic HIV-1 in lymphoid tissue by human herpesvirus 6. *Nat. Med.*, 2001, 7, 1232–1235.
- [26] *Kositanont, U., Wasi, C., Wanprapar, N. és mtsai:* Primary infection of human herpesvirus 6 in children with vertical infection of human immunodeficiency virus type 1. *J. Infect. Dis.*, 1999, 180, 50–55.
- [27] *Lusso, P.:* HHV-6 and the immune system: mechanism of immunomodulation and viral escape. *J. Clin. Virol.*, 2006, 37, 4–10.
- [28] *Tai, A. K., Luka, J., Ablashi, D. és mtsai:* HHV-6A infection induces expression of HERV-K18-encoded superantigen. *J. Clin. Virol.*, 2009, 46, 47–48.
- [29] *Turcanova, V. L., Bundgaard, B., Höllsberg, P.:* Human herpesvirus-6B induces expression of the human endogenous retrovirus K18-encoded superantigen. *J. Clin. Virol.*, 2009, 46, 15–19.
- [30] *Griffiths, P. D., Clark, D. A., Emery, V. C.:* Betaherpesviruses in transplant recipients. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000, 45, 29–34.
- [31] *Tormo, N., Solano, C., de la Cámara, R. és mtsai:* An assessment of the effect of human herpesvirus 6 replication on active cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* doi:10.1016/j.bbmt.2009.12.003 (2010. II. 8.).
- [32] *Braun, D. K., Pellett, P. E., Hanson, C. A.:* Presence and expression of human herpesvirus 6 in peripheral blood mononuclear cells of S100-positive, T cell chronic lymphoproliferative disease. *J. Infect. Dis.*, 1995, 171, 1351–1355.
- [33] *Challoner, P. B., Smith, K. T., Parker, J. D. és mtsai:* Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 7440–7444.
- [34] *Ongrádi, J., Rajda, C., Maródi, C. L. és mtsai:* A pilot study on the antibodies to HHV-6 variants and HHV-7 in CSF of MS patients. *J. Neurovirol.*, 1999, 5, 529–532.
- [35] *Ongrádi J., Miheller P., Csizsár A. és mtsai:* Emberi 6-os és 7-es herpesvírusok szerepének szerológiai vizsgálata lymphomás betegekben. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 1457–1459.
- [36] *Chen, M., Popescu, N., Woodworth, C. és mtsai:* Human herpesvirus 6 infects cervical epithelial cells and transactivates human papillomavirus gene expression. *J. Virol.*, 1994, 68, 1173–1178.

- [37] *Kashanchi, F., Araujo, J., Doniger, J. és mtsai:* Human herpesvirus 6 (HHV-6) ORF-1 transactivating gene exhibits malignant transforming activity and its protein binds to p53. *Oncogene*, 1997, 14, 359–367.
- [38] *Crawford, J. R., Santi, M. R., Thorarinsdottir, H. K. és mtsai:* Detection of human herpesvirus-6 variants in pediatric brain tumors: association of viral antigen in low grade gliomas. *J. Clin. Virol.*, 2009, 46, 37–42.
- [39] *Csire, M., Mikala, G., Jákó, J. és mtsai:* President long-term human herpesvirus 6 (HHV-6) infection in a patient with Langerhans cells histiocytosis. *Pathol. Oncol. Res.*, 2007, 13, 157–160.
- [40] *Inoue, Y., Yasukawa, M., Fujita, S.:* Induction of T-cell apoptosis by human herpesvirus 6. *J. Virol.*, 1997, 71, 3751–3759.
- [41] *Sonkoly, E., Horváth, A., Ongrádi, J.:* A 6-os és 7-es humán herpesvírus citokin indukciójának szerepe bőr- és nemi betegségekben. *Bőrgy. Venerol. Szle.*, 2002, 78, 147–154.
- [42] *Ongrádi, J., Sonkoly, E., Kövesdi, V. és mtsai:* Cytokine pattern alterations in CD4 T lymphocytes by human herpesvirus 6B infection. 5th International Conference on HHV-6 and 7, Barcelona, Spain, April 30–May 3rd, 2006. *J. Clin. Virol.*, 2006, 37, 106.
- [43] *Broccolo, F., Drago, F., Paolino, S. és mtsai:* Reactivation of human herpesvirus 6 (HHV-6) infection in patients with connective tissue diseases. *J. Clin. Virol.*, 2009, 46, 43–46.
- [44] *Flamand, L., Stefanescu, I., Menezes, J.:* Human herpesvirus-6 enhances natural killer cell cytotoxicity via IL-15. *J. Clin. Invest.*, 1996, 97, 1373–1381.
- [45] *Dewin, D. R., Catuse, J., Gompels, U. A.:* Identification and characterization of U83A viral chemokine, a broad and potent beta-chemokine agonist for human CCRs with unique selectivity and inhibition by spliced isoform. *J. Immunol.*, 2006, 176, 544–556.
- [46] *Menotti, L., Mirandola, P., Locati, M. és mtsai:* Trafficking to the plasma membrane of the seven-transmembrane protein encoded by human herpesvirus 6 U51 gene involves a cell-specific function present in T lymphocytes. *J. Virol.*, 1999, 73, 325–333.
- [47] *Tanaka, T., Kogawa, K., Sasa, H. és mtsai:* Rapid and simultaneous detection of 6 types of human herpes virus (herpes simplex virus, varicella-zoster virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpes virus 6/AB, and human herpes virus 7) by multiplex PCR assay. *Biomed. Res.*, 2009, 30, 279–285.
- [48] *De Clercq, E., Naesens, L.:* In search of effective anti-HHV-6 agents. *J. Clin. Virol.*, 2006, 37, 82–86.

(Ongrádi József dr.,
Budapest, Nagyvárad tér 4., 1089
e-mail: ongj@hotmail.com, ongj@net.sote.hu)

A „Csont és ízület évtizedében” a Magyar Podiátriai és Lábsebészeti Társaság tagjai,
vezetősége meghívja és várja az érdeklődőket

„A láb gyakori betegségei, mozgásszervi elváltozásai
(ok, kialakulás, kezelés, megelőzés)” c. konferenciára és workshopra

Időpont: 2010. május 8. (szombat), a tervezett időtartam: 9.30–16.30
Helyszín: Hotel Rubin, 1118 Budapest, Dayka Gábor u. 3. – Telefon: 06-1-505-3600

A témakörökből:

A láb vizsgálata, funkcionális anatómia, biomechanika. A leggyakoribb ortopédiai és traumás elváltozások, hosszanti és harántboltozatok, hallux valgus, kalapácsujj, lágyrész sérülések, ínszakadások, törések.

Benőtt köröm és kezelése: műtéti?, konzervatív?, spange? Cukorbetegség lábbetegségei. Gombásodás.

A vitatott betétkérdés: kinek, mikor, melyiket?

A különböző gyártmányú és szerkesztésű cipők, divat? stb. Pedikűr.

Workshop: Számítógépes talpvizsgálat bemutatása, értékelése. Otthon végezhető lábtornák bemutatása.

Részvételi díj: 8000 Ft (Nyolcezer Ft) + áfa, amely magában foglalja a részvételen túl az írásos anyagok, a kávé, a szendvicsebéd, az akkreditáció (OFTEX), posta stb. költségeit.

Jelentkezés: New Instant Bt., 1013 Budapest, Attila út 29. I. em. – Telefon: (06-1) 225-0303

Kérjük, hogy részvételi szándékát 2010. április 20-áig jelezze a terem méret és a büfé előzetes felmérése céljából.

A tudományos ülést szombati napon rendezzük, hogy a családorvosok és érdeklődő kollégák munkájuk zavarása nélkül megjelenhessenek. Kreditpontszám megállapítása folyamatban, tesztvizsga.

Néhány tájékoztató gondolat:

Az osztrák és német kollégákkal azonos évben, 1995-ben alakult meg hazánkban is az önálló társaság. A láb betegségei, sérülései évtizedekig elfelejtett területnek számítottak. A mozgásszervi rendeléseken minden negyedik beteg lábpanaszokkal jelentkezik. Mintegy 400 000 személyt érint csak a diabétesz-láb, közülük kerül ki a legtöbb, sokszor ismétlődő (ún. szalámi) amputáció, amely megfelelő gondozással elkerülhető (!).

A felkért előadók a gyakori lábbetegségeket különböző szakmai területek és szempontok szerint tárgyalják, elkerülve a speciális és műtéti részleteket. Kiemelésre kerülnek a különböző szinteken elvárt és lehetséges alapvizsgálatok, tevékenységek, kezelések. Hová cél-szerű irányítani a betegeket? Kérdések? Válaszok, stb.

Dr. Szokoly Miklós
a Társaság titkára

Prof. dr. Nemes György
a Magyar Lábsebészeti Társaság alapító elnöke