

Az emberi 7-es herpeszvírus

ONGRÁDI JÓZSEF DR.¹ ■ KÖVESDI VALÉRIA¹ ■ KOVÁTS ENIKŐ DR.²

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

²Einstein Pediatrics, Jenkintown PA, Amerikai Egyesült Államok

Az emberi 7-es herpeszvírus 1990 óta ismert, közeli rokonságban áll a 6-os herpeszvírussal, annak B változatával. Csak emberi sejtekben szaporodik, receptora a CD4 molekula. A fertőzött sejtek egy részében élethossziglan lappang, gyakran reaktiválódik és a nyálban tünetmentesen ürül. Gyermekek egy része 3–4 éves korára tünetmentesen fertőződik, de minden életkorban található szeronegatív egyének, akik fogékonyak a fertőzés iránt. Gyermekekben ritkán exantheme subitum, múltó lázas-görcsös állapotok, fiatal felnőttekben rózsahámlás, immunszuppresszált egyénekben a reaktiválódott 6-os B herpeszvírussal és cytomegalovírussal egyetemben halálos szövődmények alakulhatnak ki. Egyéb vírusokat is aktiválhat más kórképekben. A vírus patogenezisében a legfontosabb, hogy megváltozik a fertőzött lymphocytákból kiáramló citokinek és növekedési faktorok egyensúlya, amely láncreakcióként hat az immunrendszer és egyéb szervek sejtjeire. A vírusellenes antitestek kimutatása kereskedelmi forgalomban kapható készletekkel (immunfluoreszcencia, ELISA, immunoblot), a nukleinsav kimutatása fészkes polimeráz láncreakcióval lehetséges. A fertőzés következtében kialakult betegségek legtöbbször nem igényel kezelést, de súlyos szövődmények esetén ganciclovir és származékai, valamint foscarnet és cidofovir alkalmazható.

Kulcsszavak: rózsahámlás, lappangó fertőzés, tünetmentes vírusürítés, megváltozott citokinegyensúly, ganciclovir

Human herpesvirus 7

Human herpesvirus 7 known since 1990 is closely related to herpesvirus 6B. It replicates in human cells only after binding CD4 receptor. It establishes lifelong latency in infected cells, and its frequent reactivations result in asymptomatic virus shedding through saliva. Most children acquire infection by age 3 and 4, but in any later age group seronegative individuals are at risk of infection. Rarely, exantheme subitum or convulsions with fever in children, pityriasis rosea in young adults, lethal complications in immunocompromised persons with concomitant herpesvirus 6B and cytomegalovirus reactivation occur. The most important pathogenic changes are due to the altered cytokine and growth factor secretion from infected lymphocytes with subsequent chain reaction on immune and other cells. Antiviral antibodies are detected by commercial kits (immunofluorescence, ELISA, immunoblot), nucleic acid by nested polymerase chain reaction. The majority of conditions due to infection do not require antiviral medication, but the severe complications are treated with ganciclovir and its derivatives or foscarnet and cidofovir.

Keywords: pityriasis rosea, latent infection, asymptomatic virus shedding, altered cytokine profile, ganciclovir

(Beérkezett: 2010. február 24.; elfogadva: 2010. március 16.)

Rövidítések

DR_L, DR_R = (direct repeat left, right) bal és jobb közvetlenül ismétlődő; EBV = Epstein-Barr-vírus; ER = endoplazmatikus reticulum; ES = exantheme subitum; GM-CSF = (granulocyte-monocyte colony stimulating factor) granulocyt-monocyt kolóniastimuláló faktor; HCMV = humán (emberi) cytomegalovirus; HHV = humán herpeszvírus (emberi herpeszvírus); HIV = humán immundeficiencia vírusa; HSV = herpes simplex vírus; IFN = interferon; IL = interleukin; kbp = kilobázispár; kD = kilodalton; LPS = bakteriális endotoxin lipopoliszacharid; MCMV = mouse (egér) = cytomegalovirus; MHC = major histocompatibility complex; OBP = origin binding protein; ORF = (open reading frame) nyitott leolvasási keret; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz láncreakció; PHA = phytohaemagglutinin; TGF = (tumour growth factor) daganatnövekedési faktor; TNF = (tumour necrosis factor) daganatlehalási faktor; U = unique (sajátos)

Az emberi 7-es herpeszvírus (humán herpeszvírus-7, HHV-7) a *Herpesviridae* család *Betaherpesvirinae* alcsaládjába *Roseolovirus* nemzetségébe tartozik a közeli rokon HHV-6 variánsai (A és B), valamint a HCMV társa-

ságában. Magyar és triviális neve nincs. Első izolátumait (RK) 1990-ben nyerték egészséges felnőttek anti-CD3 monoklonális antitesttel, illetve IL-2 által stimulált perifériás vér lymphocytáiból [1]. Egyre több betegségben ismerik fel oki vagy kofaktor szerepét, ennek ellenére alig ismert. Magyar nyelvű részletes összefoglaló közlemény nem jelent meg korábban.

A HHV-7 szerkezete

Elektronmikroszkóppal vizsgálva, a HHV-7 érett részecskéi 160–200 nm átmérőjűek, alakilag megegyeznek a HHV-6 alkotórészeivel. Az érett vírusrészecskék a magmembránról a Golgi-apparátusba, majd a sejt felszínre kerülnek. A HHV-7 jellegzetessége is a burok és a boríték közötti takaró (tegumentum) [2]. A fertőzött sejtekben megfigyelt sajátos képletek az úgynevezett tömör testek (dense bodies) takaró fehérjéiből állnak, és

ezeket a boríték pp85 fehérje molekulái veszik körül. Nincs bennük DNS-, illetve burokfehérje. Szerepük nem ismert [3].

A vírusgenom jellegzetességei

A HHV-7 több izolátumának teljes genomszerkezete ismert, és nagyon hasonló a HHV-6 géntérképéhez. A genom 145–153 kbp, a középső sajátos (U) régiója 133 kbp, amelyet 6–10 kbp közvetlenül ismétlődő (DR) szakaszok zárnak le. Mindkét DR-régióban a T1- és T2-szakaszok emlősök sejtjeinek a biológiai óráját szabályozó telomerjeihez hasonlatosak. A DR_L és DR_R tartalmazza a vírusrészecskék érését és összeépülését irányító *pac-1* és *pac-2* szignálokat. A DR_R-régióhoz közeli U-DR átmenetben az R1-, R2-szekvenciák igen változatosak az egyes izolátumokban. A HHV-7 U-régiója tartalmazza a konzervált herpeszvírusmagot (herpesvirus core), amelyben a génnek 7 blokkba tömörülnek. Ezekben kódolt HHV-7 fehérjék a HHV-6 fehérjéinek aminosavsorrendjével 41–76%-ban egyeznek. A HHV-7 tartalmazza a béta-herpeszvírus-specifikus géneket is. A genomban összesen 84 nyitott leolvasási keret (ORF) található, amelyből egy (U55B) kizárólag HHV-7-specifikus. A HHV-6 génei közül az U94-nek és gD boríték glikoproteinnek nincs megfelelője ebben a vírusban. HHV-6 és HHV-7 nukleinsavszekvencia-homológiája 20,7–75,7% közötti a különböző géneken. A HHV-7 is tartalmazza az OBP-kódoló U73 gént, amely alfa-herpeszvírusok UL9 génjével homológ, ősi tulajdonságot fejez ki. Jelen vannak a foszfortranszferáz/ganciclovir kináz, ribonukleotid redukáz és a proteáz génei. A sejtlizist elindító *oriLyt* a genom közepén található, OBP-kötő helyel [1, 4, 5].

A legfontosabb vírusfehérjék

A 84, elméletileg lehetségesen kódolt fehérje egy része homológ a herpeszvírusok szabályozófehérjéivel, a DNS-replikációhoz és a nukleotidmetabolizmushoz szükséges fehérjékkel. A fertőzött sejtekből legalább 20 fehérje (30–210 kD) mutatható ki. A virionok struktúrfehérjéi közül a pp85-komplex (U14) és a 89 kD erősen immunreaktív. A virion borítékjában és ennek kiálló nyúlványaiban a gB és a komplexet képező gH és gL glikoproteinek találhatóak. A gB fehérjéjének szekvenciapolimorfizmusa alapján 6 vírusváltozat ismert, amelyek földrajzi elterjedtsége változó [5]. A pp85-komplex tagjai és a 125 kD fehérje erősen kereszt-reagálnak a HHV-6 hasonló fehérjéivel [6, 7].

A HHV-7 biológiai tulajdonságai

A HHV-7 csak emberi sejteket fertőz, tropizmusa rendkívül szűk, emiatt eddig állatmodellt sem lehetett kifejleszteni. A gB az immunsejtek felszínén lévő CD4 mole-

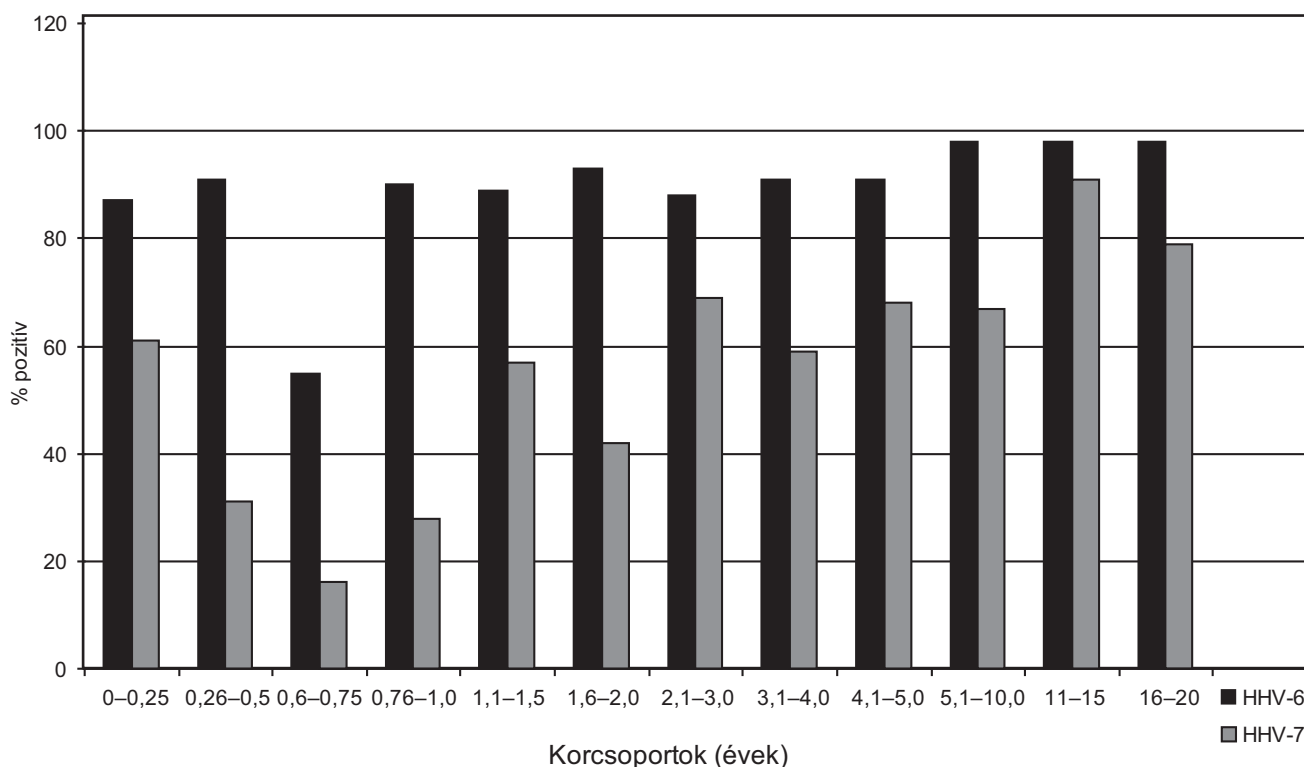
kulákhoz kötődik, de a vírusok sejtbe jutásához még heparinszerű proteoglikánmolekulák is szükségesek. Ezek azonban nem elegendőek a bejutott vírusok szaporodásának elindulásához [7]. A HHV-7 aktivált perifériás vér, illetve köldökzsinórvér aktivált CD4+ lymphocytáiban, valamint éretlen CD4+ SupT1-sejtvonalban szaporodik, de nem fertőz monocytákat. Ez nagyon fontos különbség a monocytákat fertőző, azokban latens módon a szervezetben szétszórt HHV-6-fertőzéssel ellentétben. A HHV-7-fertőzést követően leáll a sejtek saját DNS-szintézise, viszont fehérjetermelő kapacitása fokozódik. Új vírusrészecskék 72 óra múlva jelennek meg a sejtek magjában [2]. Vírustenyésztés során SupT1 sejteken 3–5 nap múlva, betegekből vírusizolálás során 7–10 nap múlva fénylő, többmagvú syncytiumok jelennek meg, amelyek valójában aberráns mitózis következtében létrejött polyploid sejtek [8]. Ezek nekrosis révén pusztulnak el. A fertőzött sejtek egy része nem tartalmaz virionokat, csak éretlen kapszidokat, ezen sejtek apoptózis során halnak el [8]. A HHV-7 gátolja a CD4 receptor és a CXCR4 kemokinreceptor-molekulák termelését [9], ezáltal csökkenti a lymphotrop HIV-törzsek kötődését is a lymphocytákhoz. A HHV-7 a CD4 receptor elfoglalásával gátolja a CCR5 koreceptorhoz kötődő HIV-törzsek fertőzését is. Felmerült a gondolat, hogy az utóbbi jelenségeket az AIDS-betegek (főleg gyermekek) kezelésében ki lehetne használni [10]. A HHV-7 U12 és U51 génje funkcióképes β -kemokin-receptor-homológokat kódol, amelyekhez a normálisan a CCR4 receptorhoz kötődő CCL22, illetve a CCR7 receptorhoz kötődő CCL19-ligandum kötődik. Ezek a receptorok elsősorban a T-lymphocyták aktiválódását segítik Ca⁺⁺-felvétel és a másodlagos jelzőrendszerek serkentésével, ami a vírusszaporodás hatékonyságát növeli. Ugyanakkor a normális receptorok ligandumkötődésével ellentétben nem fokozzák az immunsejtek vándorlását a vérből a nyirokcsomókba [11]. A HHV-7 fokozza a lymphocytaspecifikus G-proteinhez kapcsolt EBI-1 receptor, GADD45 kemotaxisreguláló molekulák, GM-CSF, TNF- α , TGF- β , IFN- γ , IL-15, CD5, CD57 öregedési marker termelését, viszont gátolja az IL-2- és CD38-termelést, de nem befolyásolja az IL-4- és IL-6-termelődést mind mRNS, mind a sejtek környezetébe kerülő fehérjék szintjén [12, 13]. *In vitro* kísérletben, szeronegatív egyének CD4+ perifériás T-lymphocytáinak primer fertőzését és egyidejű PHA-, LPS- vagy T-sejt-receptor elleni OKT3-antitest kezelést követően a TNF- α és IL-1 β termelése fokozódott, viszont szeropozitív egyének CD4+ sejtjeinek ismételt fertőzése és kezelése az IFN- γ termelődését fokozta. Mindkét vizsgálati csoportban a PHA-stimulációval kiváltott IL-2-termelést a HHV-7-fertőzés jelentősen visszaszorította. Úgy tűnik, hogy elsődleges fertőzésben a gyulladáskeltő mediátorok fokozott termelése együtt jár a celluláris immunitás gátlásával, viszont rövid időtartamú ismételt fertőzésben az IFN- γ -termelés részleges védelmet nyújt [14]. Primer fertőzés során a korai IL-10-termelés egyidejű PHA-

stimulálással nem fokozható, ismételt fertőzés során viszont az IL-10-termelés tartósan magas. Ezek arra utalnak, hogy az első fertőzés során a mediátorok mennyiségének változása az immunrendszer különböző részeire kiegyensúlyozott hatást mutat, és az esetlegesen kialakuló heveny gyulladásos bőrbetegségek spontán gyógyulásra hajlamosak, viszont a tartós IL-10-termelés immunszuppresszált állapotok lényeges tényezője lehet [14]. A HHV-6-variánsokkal ellentétben a HHV-7 nem befolyásolja a CD3 és egyes olyan T-sejt adhéziós molekulák kifejeződését, amelyeket a HHV-6-fertőzés gátolja [15, 16]. A víruszaporodás késői szakaszában a HHV-7 viszont fokozza a CD46 és a CD59 komplement-reguláló fehérjék kifejeződését SupT1-kultúrákon és a perifériás vér CD4+ T-lymphocytáin, amely molekulák egyrészt a C3b és C4b komplementfehérjék hasítása révén gátolják a komplementfüggő citotoxikus aktivitást, másrészt fokozzák az 1-es típusú regulátoros T-lymphocyták IL-10-termelését, amely következményesen gátolja a sejtes immunitás hatékonyságát [17]. A HHV-7-fertőzés aktiválja a szervezetben lappangó HHV-6-fertőzést, amelynek módja ismeretlen [18], de a HHV-6 fokozott terjedéséhez hozzájárul receptorának, a CD46 molekulának fokozott kifejeződése az immunsejtek felszínén [17]. Más béta- (MCMV, HHV-6), illetve gamma-herpeszvírus- (HHV-8) speciestekhez hasonlóan, de azokétól eltérő módon, a HHV-7 is kódol olyan, immunevasin (immunoecvasin) molekulát, amely gátolja az immunsejteket a víruseredetű fehérjeantigének sejt-felszíni kifejezésében. A HHV-7 U21 gén terméke egy

55 kD fehérje, amely az ER falába épül be, majd ennek a fehérjének az ER üregébe belógó szakasza hozzákapcsolódik egyrészt a termelő CD4 molekulákhoz, másrészt az I. osztályú MHC molekulákhoz, ezáltal meggátolja azok sejt-felszínre jutását, sőt, lysosomákba irányítja ezeket, ahol lebomlanak. Az antigéneket prezentáló MHC-I molekulák hiányában elmarad a HHV-7-specifikus citotoxikus CD8+ sejtek aktiválása, ami miatt jelentősen csökken a szervezet védekezése a fertőzéssel szemben [19]. Mint ezek az adatok mutatják, a HHV-7 számos módon játssza ki az immunrendszer védekező-hatását.

A HHV-7-fertőzés járványtana

A HHV-7 a nyál közvetítésével, cseppfertőzéssel (körülbelül 1,1 millió vírusrészecske 1 ml-ben!) terjed [20]. Kisgyermek a legfogékonyabbak a fertőzés iránt fél-két éves korban, 70%-uk fertőződik 3-4 éves korra, általában a HHV-6-fertőzést követően. Felnőttkorban a HHV-6 gyakorlatilag 100%-os szeroprevalenciát mutat, viszont HHV-7-szeronegatív egyének minden életkorban megtalálhatók, akik fogékonyak elsődleges fertőzésre (1. ábra). Nők minden életkorban fogékonyabbak a fertőzésre [21]. Érdekes, hogy hazai viszonyok között kisgyermek nagy részében korábban, a HHV-6B-fertőzéssel nagyjából egy időben zajlik le a tünetmentes HHV-7-fertőzés, ami a fejlődő országokban tapasztalattal egyezik [22]. Vizeletben, terhesek méhnyakváladékában, amnionfolyadékban [23, 24, 25, 26] alkal-



1. ábra | A HHV-6 és HHV-7 ellenes antitestek kimutathatósága különböző életkorú emberekben

milag a HHV-7-DNS kimutatható, de a fentiek közvetítésével a vírus nem terjed [27]. Sem egészséges, sem meddő férfiak ondójában a HHV-7 nem fordul elő, szemben a CMV, illetve a HHV-6-DNS 60–70%-nyi kimutatható gyakoriságával [28]. A HHV-7 nem integrálódik sem a szomatikus, sem az ivarsejtekbe, szemben a HHV-6 eseteivel, amely szerint például a brit lakosság 2%-ának ivarsejtjeiben az integrálódott HHV-6 át is öröklődik az utódokba [29]. Congenitalis HHV-7-fertőzés talán nem történik [24]. Anyatejben viszont a szülés után 2–24 nappal az esetek 10%-ában ki lehetett a vírust mutatni, ami felveti az újszülöttek fertőzésének lehetőségét [23]. A fertőzést követően a CD4+-lymphocytákban élethossziglan tartó lappangó vírusfordozás alakul ki. A nyálmirigyekben viszont vírustermeléssel járó perzisztens fertőzés fejlődik ki [30, 31]. Felnőttek 15%-ának fogínyében is kimutatták a perzisztens HHV-7-fertőzést, de periodontitis kialakulásában más vírusok (HSV-1, EBV, adenovírusok) játszanak közre [32, 33].

A HHV-7 szerepe egyes betegségekben

Az elsődleges HHV-7-fertőzés legtöbbször tünetmentes, a gyermekek a környezetükben lévő felnőttektől fertőződnek. Gyermekekben ritkán kiütés nélküli magas lázzal járó állapot, ezenkívül exanthema subitum (ES) fordulhat elő. Az utóbbit a HHV-7 által aktiválódott HHV-6B-fertőzés is okozhatja [30]. A HHV-7 gyakrabban okoz idegrendszeri tüneteket, mint a HHV-6, bár az agyban nem mutatható ki. Gyermekkori görcsös állapotok, epilepszia, hemiplegia, felnőttekben petyhüdt bénulás, encephalitis, továbbá hasmenés, enyhe lymphadenopathia, hepatitis, torokgyulladás, EBV-negatív mononucleosis infectiosa, idült EBV-fertőzésre hasonlító állapot, idült fáradtság tünetegyüttes, gastritis előfordulása során mutatták ki a HHV-7 jelenlétét, de esetleges oki szerepének bizonyítása nem történt meg [25, 30]. Ugyanakkor serdülőkorban, fiatal felnőttkorban a HHV-7-fertőzés pityriasis rosea (rózsahámlás) kórképet váltja ki, amely kellemetlen, elhúzódó kiütésekkel járó bőrbetegség [34]. Ilyen betegségeknél az antitestek vizsgálatával kimutattuk, hogy az esetek túlnyomó többsége primer fertőzést követően, ritkán a HHV-7 reaktiválódásának következtében jön létre [21]. A HHV-7 DNS-ét fészkes PCR segítségével kimutattuk a betegek 75%-ának perifériás lymphocytáiból, szemben egészségesek 9%-nyi pozitívításával, de egyik csoportban sem találtunk vírus-DNS-t a bőrelváltozásokban [35]. Főleg ezen betegség, de a többi kórkép patomechanizmusánál is figyelembe kell venni, hogy a HHV-7 csak a CD4+-lymphocytákat fertőzi, megváltoztatja citokin- és kemokintermelésüket, amelyek közvetítésével jönnek létre a további elváltozások.

Klinikai szempontból a legfontosabb azonban csontvelő-, gyermekkori őssejtátültetést követő 4–6 hét, de akár hónapok múlva a lappangó HHV-7 reaktiválódása, amely következményesen a HHV-6B reaktiválódását ki-

váltva az ott megismert kóros állapotokat hozza létre [16, 29]. Hasonlóan, a HHV-7 és a HCMV igen gyakran reaktiválódik együtt, amelyeknek klinikai következményeit korábban már „CMV-betegség” néven leírták [36, 37]. Nagyon fontos a CMV mellett a társfertőzések differenciáldiagnosztikája a gyógyszeres megelőzés és kezelés szempontjából. A HHV-6 kromoszómába integráltan is előfordulhat a donorban és a recipiensben egyaránt, ezért kerülni kell ilyen donorból a szervátültetést [29]. A HHV-7 esetében ilyen veszély nem áll fenn. HHV-7-pozitív donorból veseátültetés során a szeronegatív recipiensben ritkán tünetmentes szerokonverzió alakul ki [38]. Májátültetés kapcsán a HHV-7 reaktiválódása többnyire a CMV-reaktiválódását követi, de a komplikációkért (kilökődés, tüdőgyulladás stb.) a CMV tehető felelőssé [39]. A HHV-7 egyedüli fertőzése nem gátolja a vörösvérsejt-képzést, nem okoz súlyos immun-suppressziót önmagában, amint a mediátortermelés módosításából is látni lehetett [12, 13, 14, 30].

A HHV-7 más betegségekben játszott szerepe inkább kofaktor jellegű. Sclerosis multiplexben szenvedő betegek liquormintáiban nem lehetett intrathecalis vírusszaporodásra utaló antitesteket kimutatni, ami miatt a betegség létrehozásában és progressziójában nem játszik szerepet, ellentétben a HHV-6 mindkét változata DNS-ének, antigénjeinek és az ellenük termelt antitestek kimutathatóságával és szerepével [40]. A HHV-7-DNS előfordulását ugyanolyan gyakorisággal mutatták ki nem Hodgkin-lymphomás betegek daganatsejtjeiből (64%), mint egészséges egyének lymphocytáiból (60%), de mindkét esetben a vírusfehérjék hiánya csupán latens hordozásra és nem aktív fertőzésre utalt. Ugyanakkor Hodgkin-kóros betegek körében a HHV-7-DNS kimutathatósága 80% [41], ami felveti a vírus valamilyen szerepét a betegség során. Ez nagyon jól egyezik korábbi szerológiai tanulmányainkkal, amely szerint Hodgkin-kóros betegek jelentős részében az antitestmintázat rekurrens vagy perzisztens fertőzésre utal, ami az immun-suppresszió fokozásával hozzájárulhat a daganat előrehaladásához [42]. Heveny és idült B-lymphoblastos leukaemiákban a HHV-6B és HHV-7 szerepét egyaránt kizárták [43]. A rendkívül ritka gyermek-, illetve fiatal felnőttkori kesztyű-zokni betegségben (PPGSS) úgy találtuk, hogy a HHV-7 és az emberi B19 parvovírus valamilyen együttműködése, feltételezhetően a fertőzött szervezet genetikai predispozíciója révén is, járul hozzá ezen kórkép kialakulásához [44, 45].

A HHV-7 tulajdonságai miatt alkalmasnak látszik vírusvektorként való gyógyászati felhasználásra. Általa CD4+-sejtekbe szelektíven be lehetne juttatni DNS-t (génterápia), CD4+-sejtekben való szaporodása során irányítani lehetne a mediátortermelést (immunterápia), a kóros T-sejteket el lehetne pusztítani (immun-suppresszív terápia, például autoimmun betegségekben, sclerosis multiplex esetében) [46]. A HHV-7 kötődése a CD4-receptor és a koreceptor molekulákhoz, illetve azok következményes leépülése révén is gátolja a HIV kötődését,

sejtekbe jutását [19], bár ennek a HIV-fertőzés késői stádiumában valószínűleg nincs nagy jelentősége, mert a HIV sejtről sejtre közvetlenül is terjed.

A humorális immunválasz jellemzői

Az anyai antitestek lebomlását követően a primer fertőzés során az IgM, IgG megjelenése hasonló a HHV-6 esetében megismertekkel. HHV-7-fertőzés esetében is az IgM-antitest az emberek körülbelül 5%-ában bármikor kimutatható, ez talán a perzisztens fertőzés következménye. A HHV-6 aktiválódása miatt ezek és sokszor a HCMV-antigének elleni antitestek szintje együtt emelkedik a HHV-7 elleniekkel. A gB és gH borítékfehérjék nem indukálnak erős immunválaszt. Neutralizáló antitestek mind gyermekek primer fertőzését követően (1:40–1:1280), mind egészséges gyermekekben és felnőttekben (1:32–1:640) kimutathatók [5, 22, 25, 30, 40, 42]. Az elsődleges fertőzést gyakran leukopenia követi [30].

A HHV-7-fertőzés laboratóriumi diagnosztikája

Az elsődleges HHV-7-fertőzést és -reaktíválódást csak a laboratóriumi diagnosztika bizonyítja. A vírus könnyen izolálható egészséges egyének nyálából, IL-2 és/vagy PHA segítségével aktivált perifériás vér lymphocytáiból SupT1-kultúrákon vagy köldökzsinór-eredetű fehérvérsejteken, de a nyerhető vírustiter alacsony, 10^5 fertőző partikula milliliterenként [1, 7]. A körülbelül 10 nap múlva megjelenő cytopathiás hatás észlelését követően a HHV-6-változatok és a HHV-7 biztos elkülönítése kereskedelmi forgalomban kapható, HHV-7 pp85 ellen termelt monoklonális antitestekkel lehetséges [7]. A vírus-DNS az *in vitro* tenyésztés mintáiból vagy közvetlenül a vér lymphocytáiból, műtéti és biopsziás anyagokból is (elsősorban nyálmirigyekből, de a belső szervek lymphocytáiból is) kimutatható az U42 génre specifikus primerekkel, többnyire fészkes PCR-eljárással. HHV-7-DNS megjelenése a vérsavóban aktív fertőzést jelez. A betegségek lezajlása idején sorozatos kvantitatív vagy valós idejű PCR a reaktiválódott HHV-7 mennyiségi mérésére alkalmas, amelyet elsősorban immun-suppresszált betegek mintáiban érdemes vizsgálni [47]. A HHV-6-variánsok, HHV-7, HHV-8, CMV és más vírusok DNS-ének egyidejű kimutatására és elkülönítésére multiplex PCR- vagy valós idejű PCR-készletek kaphatók [47]. A nukleinsav-kimutatási módszerek kerültek előtérbe a szerológiai vizsgálatokkal szemben, de az utóbbiak sem veszítették el jelentőségüket. Klinikai szempontból szerológiai vizsgálatoknak gyermekkori ES, ismeretlen eredetű láz, kiütések, idegrendszeri tünetek és szövődmények, felnőttkori pityriasis rosea esetében van létjogosultsága. Élő fertőzött sejt-kultúrákban a cytopathiás hatás elmaradását okozó vírus-neutralizá-

ciós próbák végezhetőek [8]. Kereskedelmi forgalomban kapható vagy a laboratóriumban házilag előállított, fixált fertőzött sejteken indirekt immunfluoreszcenciás vizsgálat, sejtizátumokon ELISA végezhető, amelyekkel az IgG, az alacsony aviditású IgG és IgM mennyiségi vizsgálatával az elsődleges, illetve a perzisztens fertőzések elkülönítése lehetséges. A keresztreakciók miatt a felhasznált savómintákat érdemes előzetesen HHV-6-antigénnel kimeríteni, fokozva ezzel a specifikusságot. Immunoblot is végezhető a vírus-specifikus 89K protein mint antigén felhasználásával, de itt a HHV-6-keresztreakció hiánya miatt előzetes kimerítés nem szükséges. A pp85 mint a legfőbb immunreaktív fehérje egyidejű használata gyakorlatilag nem lehetséges, mert a vizsgálat során poliakrilamidgélben a két fehérje nehezen lenne megkülönböztethető. A három utóbbi eljárás közül az ELISA a legérzékenyebb, de az immunoblot a legspecifikusabb [6, 7, 47].

A HHV-7-fertőzés megelőzése és kezelése

A különböző életkorokban bekövetkezett elsődleges fertőzések kivédhetetlenek. A lappangó vírusokat hordozó immunsejteket sem lehet szelektíven eltávolítani. A bizonyítottan HHV-7-eredetű, enyhe lefolyású elsődleges fertőzések nem igényelnek antivirális kezelést. Fontos viszont a HHV-7 szaporodásának mielőbbi gátlása, sőt, ennek mielőbbi megelőzése immunszuppresszió, szervátültetések kapcsán, elsősorban csontvelő-átültetéshez társuló „CMV-betegségben” az utóbbi vírus gátlásával egyetemben. A HHV-7 timidinkináz híján nem érzékeny acyclovir és származékai iránt. *In vitro* a HHV-7 ganciclovir iránt érzékeny, de kevésbé, mint a HHV-6 vagy CMV. Foscarnet szintén gátolja a HHV-7-DNS polimerázaktivitását [5]. A HHV-7 cidofovir iránt is érzékeny. A legerősebb gátlószer kísérletes körülmények között az S2242 ganciclovirizomer [48]. Nagyszámú, kontrollált *in vivo* vizsgálatot eddig nem végeztek. Tapasztalati úton megállapították, hogy a ganciclovir és valganciclovir hatása kissé bizonytalan, főleg, ha HHV-6, HHV-7, CMV együttes fertőzése fordul elő immunszuppresszált betegekben [37]. Emiatt immunszuppresszáltak kezelésére intravénás ganciclovir és foscarnet együttesen használatos [5, 48], cidofovir másodsorban jön szóba [29].

Irodalom

- [1] 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.
- [2] Klussmann, J. P., Krueger, E., Sloots, T. és mtsai: Ultrastructural study of human herpesvirus-7 replication in tissue culture. Virchows Archiv, 1997, 430, 417–426.
- [3] Baldick, C. J., Shenk, T.: Proteins associated with purified human cytomegalovirus particles. J. Virol., 1996, 70, 6097–6105.

- [4] *Nicholas, J.*: Determination and analysis of the complete nucleotide sequence of human herpesvirus 7. *J. Virol.*, 1996, *70*, 5975–5989.
- [5] *Black, J. B., Pellett, P. E.*: Human herpesvirus 7. *Rev. Med. Virol.*, 1999, *9*, 245–262.
- [6] *Foa-Tomasi, L., Avitabile, E., Liu K. és mtsai*: Polyvalent and monoclonal antibodies identify major immunogenic proteins specific for human herpesvirus 7-infected cells and have weak cross-reactivity with human herpesvirus 6. *Journal of General Virology*, 1994, *75*, 2719–2727.
- [7] *Black, J. B., Schwarz, T. F., Patton, J. L. és mtsai*: Evaluation of immunoassays for detection of antibodies to human herpesvirus 7. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1996, *3*, 79–83.
- [8] *Secchiario, P., Flamand, L., Gibellini, D. és mtsai*: Human herpesvirus 7 induces CD4+ T-cell death by two distinct mechanisms: necrotic lysis in productively infected cells and apoptosis in uninfected or nonproductively infected cells. *Blood*, 1997, *90*, 4502–4512.
- [9] *Furukawa, M., Yasukawa, M., Yakushijin, Y. és mtsai*: Distinct effects of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 on surface molecule expression and function of CD4+ T cells. *J. Immunol.*, 1994, *152*, 5768–5775.
- [10] *Lisco, A., Grivel, J. C., Biancotto, A. és mtsai*: Viral interactions in human lymphoid tissue: Human herpesvirus 7 suppresses the replication of CCR5-tropic human immunodeficiency virus type 1 via CD4 modulation. *J. Virol.*, 2007, *81*, 708–717.
- [11] *Tadagaki, K., Yamanishi, K., Mori, Y.*: Reciprocal roles of cellular chemokine receptors and human herpesvirus 7-encoded chemokine receptors, U12 and U51. *J. Gen. Virol.*, 2007, *88*, 1423–1428.
- [12] *Atedzoé, B. N., Menezes, J., D'Addario, M. és mtsai*: Modulatory effects of human herpesvirus-7 on cytokine synthesis and cell proliferation in human peripheral blood mononuclear cell cultures. *J. Leukocyte Biol.*, 1999, *66*, 822–828.
- [13] *Sonkoly E., Horváth A., Ongrádi J.*: A 6-os és 7-es humán herpeszvírus citokin indukciójának szerepe bőr- és nemibetegségekben. *Bőrgy. Venerol. Szle*, 2002, *78*, 147–154.
- [14] *Ongrádi J., Ahmad, A., Menezes, J.*: A 7-es humán herpeszvírus által kiváltott in vitro citokintermelés fehérvérsejtekben. *Orv. Hetil.*, 1999, *140*, 1935–1939.
- [15] *Yasukawa, M., Hatta, N., Sada, E. és mtsai*: Human herpesvirus 7 infection of CD4+ T cells does not require expression of the OKT4 epitope. *J. Gen. Virol.*, 1996, *77*, 3103–3106.
- [16] *Ongrádi J., Kövesdi V., Medveczky P.*: Az emberi 6-os herpeszvírus. *Orv. Hetil.*, 2010, *151*, 523–532.
- [17] *Takekoto, M., Yamanishi, K., Mori, Y.*: Human herpesvirus 7 infection increases the expression levels of CD46 and CD59 in target cells. *J. Gen. Virol.*, 2007, *88*, 1415–1422.
- [18] *Cermelli, C., Pietrosomoli, P., Meacci, M., és mtsai*: SuPT-1: a cell system suitable for an efficient propagation of both HHV-7 and HHV-6 variants A and B. *New Microbiol.*, 1997, *20*, 187–196.
- [19] *Hudson, A. W., Blom, D., Howley, P. M. és mtsai*: The ER-luminal domain of the HHV-7 immunoevasin U21 directs class I MHC molecules to lysosomes. *Traffic.*, 2003, *4*, 824–837.
- [20] *Wyatt, L. S., Frenkel, N.*: Human herpesvirus 7 is a constitutive inhabitant of adult human saliva. *J. Virol.*, 1992, *66*, 3206–3209.
- [21] *Vág, T., Sonkoly, E., Kárpáti, S. és mtsai*: Avidity of antibodies to human herpesvirus 7 suggests primary infection in young adults with pityriasis rosea. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 2004, *18*, 738–740.
- [22] *Ongrádi J., Csiszár A., Maródi C. L. és mtsai*: Emberi 6-os és 7-es típusú herpeszvírusok elleni antitestek megjelenése magyarországi gyermekekben. *Orv. Hetil.*, 1999, *140*, 935–940.
- [23] *Fujisaki, H., Tanaka-Taya, K., Tanabe, H. és mtsai*: Detection of human herpesvirus 7 (HHV-7) DNA in breast milk by polymerase chain reaction and prevalence of HHV-7 antibody in breast-fed and bottle-fed children. *J. Med. Virol.*, 1998, *56*, 275–279.
- [24] *Hall, C. B., Caserta, M. T., Schnabel, K. C. és mtsai*: Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J. Pediatr.*, 2004, *145*, 472–477.
- [25] *Ward, R. L., Pax, K. A., Sherwood, J. R. és mtsai*: Salivary antibody titers in adults challenged with a human rotavirus. *J. Med. Virol.*, 1992, *36*, 222–225.
- [26] *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.
- [27] *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.
- [28] *Neofytou, E., Sourvinos, G., Asmarianaki, M. és mtsai*: Prevalence of human herpes virus types 1–7 in the semen of men attending an infertility clinic and correlation with semen parameters. *Fertil. Steril.*, 2009, *91*, 2487–2494.
- [29] *Ljungman, P., de la Camara, R., Cordonnier, C. és mtsai*: Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplantation*, 2008, *42*, 227–240.
- [30] *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.
- [31] *Katsafanas, G. C., Schirmer, E. C., Wyatt, L. S. és mtsai*: In vitro activation of human herpesviruses 6 and 7 from latency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, *93*, 9788–9792.
- [32] *Rotola, A., Cassai, E., Farina, R. és mtsai*: Human herpesvirus 7, Epstein-Barr virus and human cytomegalovirus in periodontal tissues of periodontally diseased and healthy subjects. *J. Clin. Periodontol.*, 2008, *35*, 831–837.
- [33] *Ongrádi, J., Sallay, K., Kulcsár, G. és mtsai*: Absorption of viruses into oral lymphocytes and decreased antibacterial activity of oral polymorphonuclear leukocytes. *Acta Microbiologica Hungarica*, 1984, *31*, 179–185.
- [34] *Drago, F., Ranieri, E., Malaguti, F. és mtsai*: Human herpesvirus 7 in patients with pityriasis rosea. Electron microscopy investigations and polymerase chain reaction in mononuclear cells, plasma and skin. *Dermatology*, 1997, *195*, 374–378.
- [35] *Nagy K., Ongrádi J., Kemény B. és mtsai*: Humán herpeszvírus-7 DNS kimutatása pityriasis rosea esetekben. *Bőrgy. Venerol. Szle*, 1998, *74*, 263–265.
- [36] *Savolainen, H., Lautenschlager, I., Piiparinen, H. és mtsai*: Human herpesvirus-6 and -7 in pediatric stem cell transplantation. *Pediatr. Blood Cancer*, 2005, *45*, 820–825.
- [37] *Humar, A. A., Åsberg, A. D., Kumar, D. és mtsai*: An assessment of herpesvirus co-infections in patients with CMV disease: Correlation with clinical and virologic outcomes. *American Journal of Transplantation*, 2009, *9*, 374–381.
- [38] *Antón, A., Cervera, C., Pumarola, T. és mtsai*: Human herpesvirus 7 primary infection in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2008, *85*, 298–302.
- [39] *Thomasini, R., Sampaio, A., Bonon, S. és mtsai*: Detection and monitoring of human herpesvirus 7 in adult liver transplant patients: Impact on clinical course and association with cytomegalovirus. *Transplantation Proceedings*, 2007, *39*, 1537–1539.
- [40] *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.
- [41] *Hernandez-Losa, J., Fedele, C. G., Pozo, F. és mtsai*: Lack of association of polyomavirus and herpesvirus types 6 and 7 in human lymphomas. *Cancer*, 2005, *103*, 193–298.
- [42] *Ongrádi J., Miheller P., Csiszár A. és mtsai*: Emberi 6-os és 7-es herpeszvírusok szerepének szerológiai vizsgálata lymphomás betegekben. *Orv. Hetil.*, 1999, *140*, 1457–1459.

- [43] *Hermouet, S., Sutton, C. A., Rose, T. M. és mtsai:* Qualitative and quantitative analysis of human herpesviruses in chronic and acute B cell lymphocytic leukemia and in multiple myeloma. *Leukemia*, 2003, 17, 185–195.
- [44] *Ongrádi, J., Becker, K., Horváth, A. és mtsai:* Simultaneous infection by human herpesvirus 7 and human parvovirus B19 in papular-purpuric gloves-and-socks syndrome. *Arch. Dermatol.*, 2000, 136, 672.
- [45] *Vág, T., Sonkoly, E., Kemény, B. és mtsai:* Familial occurrence of papular-purpuric “gloves-and-socks” syndrome with human herpesvirus-7 and human parvovirus B19 infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2004, 18, 639–641.
- [46] *Frenkel, N., Borenstein, R.:* Characterization of the lymphotropic amplicon-6 and tamplicon-7 vectors derived from HHV-6 and HHV-7. *Curr. Gene. Ther.*, 2006, 6, 399–420.
- [47] *Deback, C., Agbalika, A., Scioux, C. és mtsai:* Detection of human herpesvirus HHV-6, HHV-7 and HHV-8 in whole blood by real-time PCR using the new CMV, HHV-6, 7, 8 R-gene TM kit. *Journal of Virological Methods*, 2008, 149, 285–291.
- [48] *Safrin, S., Cherrington, J., Jaffe, H. S.:* Clinical uses of cidofovir. *Rev. Med. Virol.*, 1997, 7, 73–84.

(Ongrádi József dr.,
Budapest, Nagyvárud tér 4., 1089
e-mail: ongjos@hotmail.com)

Tisztelt Olvasónk!

Újítsa meg előfizetését változatlan áron 2010-re is!

Köszönjük, hogy figyelemmel kíséri az **Orvosi Hetilap**ban megjelenő közleményeket. Reméljük, hogy továbbra is olvasóink, előfizetőink táborában tudhatjuk.

A 2010. évi előfizetési díj egy évre:	22 900 Ft,
fél évre:	14 520 Ft,
negyed évre:	9 160 Ft.

Nyugdíjas és ifjúsági (35 év alatti) kedvezmények:

A 2010. évi előfizetési díj egy évre:	16 030 Ft,
fél évre:	10 140 Ft,
negyed évre:	6 395 Ft.

Egyes lapszámok ára: 760 Ft

Az egyes lapszámok megvásárolhatók a **Mediprint Orvosi Könyvesbolt**ban.
1053 Budapest, Múzeum krt. 17. • Telefon: 317-4948

Az Orvosi Hetilap az alábbi elérhetőségeken rendelhető meg:
Akadémiai Kiadó Zrt. 1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 19/d, Telefon: (06-1) 464-8240, kapcsolattartó: Gulyás Andrea,
E-mail: journals@akkrt.hu