

––––––––––––––––––––––––––––––––––—–––––––––––––––––––––––––––––––––––––––

**BUDAPESTI MŰSZAKI EGYETEM**

**Mezőgazdasági Kémiai Technológia Tanszék**

**EGÉSZSÉGÜGYI MIKROBIOLÓGIA**

biomérnök szakos hallgatók számára

(egészségügyi szakirány)

**III. FEJEZET**

**Humán közegészségügyi jelentőségű mikrobák: parabióták**

**Írta:**

**Sveiczer Ákos**

**Lektorálta:**

**dr. Novák Ervin**

1997

 A következőkben a humán közegészségügyi szempontból fontos parabióta “élőlényekkel” foglakozunk. Ide tartoznak a vírusok, a viroidok és a prionok. Részletesen fogjuk tárgyalni a vírusokat: először általánosságban a vírusok tulajdonságairól lesz szó, majd pedig az állati víruscsaládokkal és azok humán szempontból legfontosabb képviselőivel ismerkedünk meg, külön a DNS- majd az RNS-vírusokkal. A növényi vírusokkal értelemszerűen nem foglalkozunk, a bakteriofágokkal viszont röviden igen. A viroidok, mivel növényi paraziták, nem képezik tárgyunk anyagát. A fejezet a prionok rövid ismertetésével zárul.

**A virológia története**

 A vírusok ősidők óta szedik áldozataikat az élővilág, s azon belül az emberiség köréből. Egy kb. 5000 éves egyiptomi múmia lábán a **járványos gyermekbénulás** jellegzetes elváltozásai ismerhetők fel, a kb. 3000 éve meghalt *Ramszesz* fáraó múmiáján pedig a **himlő** által okozott bőrelváltozások ma is felfedezhetők. A himlő a középkortól kezdve endémiás volt Európában egészen a védőoltások megjelenéséig. A háziállatokon megfigyelt **veszettség** tüneteit *Arisztotelész* közel 2500 éve leírta. A trópusi vidékeken a **sárgaláz** a XVII. századtól annyira elterjedt volt, hogy a kereskedelmi hajózást is gátolta, a XX. sz. elején pedig lelassította a Panama-csatorna építését.

 A XIX. században a bakteriológia fejlődésnek indult, de számos fertőző betegség kórokozóját mégsem tudták kimutatni. Ennek ellenére védőoltásokat már alkalmaztak néhány esetben: *Jenner* a himlő, *Pasteur* pedig a veszettség elleni vakcinát dolgozta ki. *Ivanovszkij* bizonyította be először 1892-ben, hogy léteznek a baktériumoknál kisebb, fénymikroszkóppal nem látható kórokozók: a dohánylevelek mozaikbetegségét tovább tudta vinni egészséges növényekre úgy, hogy beteg levelek szuszpenzióját baktériumszűrőn átszűrte, s ezzel a szűrlettel fertőzött tovább. Néhány évvel később *Loeffler* és *Frosch* ugyanezt az eredményt egy állati vírussal, a száj- és körömfájás vírusával is meg tudta ismételni. Abban az időben ezért a “szűrhető élőlény” elnevezéssel illették a vírusokat.

 Századunk elején felfedezték a daganatvírusokat is. Előbb a csirke leukémia vírusát, majd *Rous*nak 1911-ben a tyúkok sarcoma vírusát (későbbi neve Rous-sarcoma vírus) sikerült sejtmentes szűrletben továbbvinni, utóbbi felfedezést Nobel-díjjal honorálták (1966-ban!). A vírusokat abban időben persze nem tudták megfigyelni, csak az általuk okozott kórképeket. *Stanley* 1935-ben kristályosította a dohánymozaik-vírust, s ezzel kezdetét vette a filozófiai vita a vírusok élő vagy élettelen voltát illetően. Az 1940-es években számos gerinces vírus laboratóriumi szaporítását megoldották fejlődő csirkeembrióban.

 Az 1950-es évek forradalmi változásokat hoztak a virológiában. Az elektronmikroszkóp segítségével végre lehetővé vált a vírusok közvetlen kimutatása és megfigyelése. Másrészt elterjedtek a sejt- és szövettenyésztési módszerek, amelyeket széles körben alkalmazni kezdtek vírusok szaporításában, izolálásában, identifikálásában. A sejttenyészetekben lehetővé vált a vírusok és a gazdasejt közötti kölcsönhatások, a vírusok sejtkárosító, **citopatogén** hatásának tanulmányozása, és e folyamatok jelentős része fénymikroszkóppal is látható volt. Felfedezték, hogy a daganatvírusok képesek a sejttenyészeteket *in vitro* transzformálni, s ezek a tenyészetek a daganatkutatás modelljei lettek, majd megalapozták a molekuláris virológiát is.

 Az oltóanyag-kutatás és termelés is hatalmas fejlődésen ment keresztül századunkban. *Salk*, majd *Sabin* kidolgozták a járványos gyermekbénulás elleni vakcinák két típusát. A himlő elleni vakcina sikerességét bizonyítja, hogy 1980-ban a WHO himlőmentesnek nyilvánította az egész Földet. Napjainkban a vírusokat nemcsak mint kórokozókat, hanem mint önálló genetikai egységeket tekintjük, amelyek megváltoztatják a gazdasejt és -szervezet tulajdonságait, s az élővilág evolúciójában is fontos szerepet töltenek be.

**A vírusok jellemzése, víruskritériumok**

 A vírusok **átmérő**je 20 nm-től (parvovírusok) 400 nm-ig (poxvírusok) terjed. Általában két nagyságrenddel kisebbek, mint az általuk megfertőzött sejt, bár a poxvírusok mérete vetekszik a legkisebb prokariótákéval, a rickettsia- és a mycoplasmafélékkel. **Hossz**uk néha sokkal nagyobb, mint az átmérőjük: leghosszabbak a filovírusok, amelyek elérhetik a 10 m-es hosszt is. Méretük alapján a vírusok többnyire csak elektronmikroszkópban láthatók. Jellemzőjük, hogy fehérjét és csak **egyféle nukleinsav**at tartalmaznak, eszerint beszélünk **DNS-** és **RNS-vírusok**ról.

 A vírusok önmagukban nem mutatnak életjelenségeket, a sejtből kijutott ún. **virion** forma nem több egy burokba zárt, fertőző genetikai információnál. Egyes virionok fertőzőképességüket hónapokig, sőt évekig is megőrizhetik. A sejtbe jutott vírus nukleinsava átprogramozza a sejtet: a fertőzött sejtek saját anyagcsere-tevékenységük helyett a vírus nukleinsavát és fehérjéit termelik. A vírus sejten belüli alakját nevezzük **vegetatív (replikatív) formá**nak, ezt a formát szaporítják a gazdasejtek.

 A vírusok **nem sejtes, obligát paraziták**: képtelenek nőni, osztódással szaporodni, nincs önálló anyagcseréjük, a gazdasejt enzimeit, monomerjeit és riboszómáit használják fel bioszintézisükhöz. Genetikai információjuk révén csak a gazdasejtben képesek “szaporodni”, pontosabban a gazdasejt szaporítja őket. Összegezve: a vírusok az önmaguk reprodukciójához szükséges apparátussal sem rendelkező genetikai paraziták.

 A vírusokat régen élőknek tekintették, mivel szaporodásra képesek. A virion kristályosíthatósága ebben a felfogásban kétségeket ébresztett. Ma a vírusokat az **élő és élettelen világ határeseté**nek tartjuk: a virion forma inkább az élettelenhez, a vegetatív forma pedig az élőhöz áll közelebb. A vírusok eredetéről az a hipotézis tűnik a legelfogadhatóbbnak, mely szerint a vírusok a **gazdasejtből önállósult nukleinsavszakaszok**. Ez az elmélet magyarázatot ad a vírusok szigorú gazdaspecifikusságára.

**A virion szerkezete**

 A vírus nukleinsavát egy fehérjeburok, a **kapszid** veszi körül. A kapszid ismétlődő szerkezeti elemekből, **kapszomerek**ből áll. Ezen fehérjemolekulák száma jellemző az egyes vírusokra. A kapszidot és a nukleinsavat együtt **nukleokapszid**nak nevezzük. A nukleokapszidot sok vírusnál még egy külső réteg, a **peplon** veszi körül. A peplon a gazdasejt membránjából szakad ki, de lehetnek benne vírusspecifikus fehérjék, **peplomerek** is. A kapszid felépítési szimmetriájától függően különböztetjük meg a vírusok két típusát, a **kubikális** és a **helikális** virionokat. Ha mindkét szimmetria típus megtalálható egy virionban, azt **kettős (binális, komplex)** szerkezetűnek nevezzük.

 A **helikális virionok** spirálisan hajlott nukleinsava szorosan összeépül a kapszomerekkel, és a nukleokapszid csőszerű alakot vesz fel. Külön kapszid tk. nem is létezik. Az ilyen vírusok lehetnek fonál alakúak (pl. a filovírusok), de nem feltétlenül azok. A nukleokapszidszál ugyanis feltekeredhet, s a virion akár gömb alakot is felvehet, mint pl. az influenzavírus esetében. A **kubikális virionok**nál a kapszid jellegzetes geometriájú (gyakori az ikozaéder alak: 20 szabályos háromszög által borított test, síkvetülete hatszög), és szerkezetileg jól elkülönül a benne levő nukleinsavtól. A kapszomerek száma a kapszidban szigorúan meghatározott. **Komplex** szimmetriájúak pl. a farkos fágok: kubikális feji részből és helikális farokból állnak.

**A vírusok kémiai összetétele**

 A virionok **nukleinsav**a lehet DNS v. RNS, továbbá mindkettő lehet egyszálú v. kétszálú ill. lineáris v. cirkuláris. A nukleinsav összetétele (GC%) széles tartományt ölel fel, de minden vírus esetén közel áll a gazdasejt nukleinsav összetételéhez. Jogos a feltételezés tehát, hogy ha a vírusok egymástól roppant nagy evolúciós távolságra is lehetnek, de a gazdasejthez közeliek, akkor feltehetően onnan származnak. A nukleinsav kicsi, néhány génből áll, melyek a saját nukleinsav és fehérje szintézisének információit hordozzák. Egyedül az RNS-vírusok estében valósul meg mai világunkban az információ RNS-ben történő *tartós* tárolása. A virion nukleinsav-tartalma általában, de nem feltétlenül, egyetlen molekula, ugyanakkor pl. az influenzavírus genomja 8 db lineáris RNS-szálból áll.

 A virionokban 2-30 különbözőféle fehérjemolekula található, de ezek száma több száz is lehet. Nagyobb részük a virion felszínén foglal helyet, ezek az ún. **külső fehérjék**. Struktúrfehérjék, feladatuk a nukleinsav védelme és a gazdasejthez tapadás elősegítése. A külső fehérjék közé tartoznak a kapszid kapszomerjei, valamint peplonos vírusok esetén a peplomerek is. A fehérjék kisebb része a virion belsejében található, ezek a **belső fehérjék**. Utóbbiak részben a nukleinsavval szoros kapcsolatban álló struktúrfehérjék, részben viszont vírusspecifikus enzimek: nukleinsav-polimerázok, nukleázok, ligázok. Különösen az RNS-vírusok esetén esszenciális a sejtben való szaporodásuk megindításához, hogy a virionba csomagolva magukkal vigyenek a sejtbe néhány olyan enzimet, ami a gazdasejtben nem található meg. Végezetül említést kell tennünk az ún. **korai fehérjék**ről is, bár ezek nem alkotóelemei a virionnak, de mégis vírusspecifikusak. Génjeik megtalálhatóak a vírusgenomban, így a vírusfertőzött sejtekben ezek a fehérjék kimutathatók. Feladatuk a sejt anyagcseréjének blokkolása, és a vírus szaporodásának elősegítése, a képződő új virionokba azonban nem pakolódnak be.

 A peplonos vírusok nemcsak fehérjét és nukleinsavat tartalmaznak, hanem **lipidek**et és esetleg **szénhidrátok**at is. A lipidek gazdasejt-specifikusak, hiszen a gazdasejt membránjából származnak: főleg foszfolipidek. A szénhidrátok pedig a gazdasejt membránjából származó glikolipidek vagy vegyes eredetű glikoproteinek lehetnek.

**A vírusok taxonómiája**

 A vírusokat gazdaszervezetük szerint három nagy csoportban rendszerezik, mint állati vírusok, növényi vírusok és bakteriofágok. Mi részletesen csak a humán szempontból fontos állati vírusokat fogjuk tárgyalni. Az állati vírusokat **víruscsaládok**ba sorolják, melyek végződése *-viridae*, pl. *Adenoviridae*. A csoportosítás főbb szempontjai az alábbiak: a vírus nukleinsava (DNS v. RNS, egyszálú v. kétszálú, lineáris v. cirkuláris); a nukleokapszid szimmetriája (helikális, kubikális v. komplex); peplon megléte v. hiánya; a kapszomerek száma (kubikális vírusok esetén) v. a nukleokapszid átmérője (helikális vírusok esetén). Létező kategória a vírusnemzetség is, melynek végződése *-virus*, de mi csak családok szerint csoportosítva ismertetjük az egyes vírusokat.

 Az állati DNS-vírusok 6 (*Adeno*-, *Hepadna*-, *Herpes*-, *Papova*-, *Parvo*- és *Poxviridae*), az RNS-vírusok pedig 13 családba (*Arena*-, *Bunya*-, *Calici*-, *Corona*-, *Filo*-, *Flavi*-, *Orthomyxo*-, *Paramyxo*-, *Picorna*-, *Reo*-, *Retro*-, *Rhabdo*- és *Togaviridae*) sorolhatók.

**A vírusok tenyésztése**

 A vírusok csak élő, fogékony sejtekben képesek szaporodni, táptalajon nem szaporíthatók. Tenyésztésükre, fenntartásukra két lehetőség adódik: élőlények vagy sejt- és szövettenyészetek alkalmazása.

 Régebben a vírusokat kizárólag **élőlényekben szaporították**, méghozzá a különböző vírusokat gazdaspecifitásuk szerint más-más laboratóriumi állatban (pl. egér, patkány, nyúl, hörcsög, görény, majom, csirke). Az élőlény faján kívül sokszor nemét és korát is figyelembe kell venni, sőt a beoltás módját is, ugyanis a vírusok gyakran nemcsak a gazdaszervezetre, hanem annak bizonyos szerveire is specifikusak. A gerinctelenek vírusait ízeltlábúakban, a fágokat megfelelő baktériumtenyészetekben lehet fenntartani. Az emlősök és madarak alkalmazása ma már drágasága miatt ritka, de pl. oltóanyagok, vírusellenes gyógyszerek kutatásánál elengedhetetlenek az *in vivo* kísérletek, ezért ott még ma is használják ezt az eljárást. Széles körben elterjedt viszont a csirkeembrió használata, a gerincesek vírusainak tetemes hányadát lehet megtermékenyített tyúktojásban szaporítani.

 A vírusok tenyésztését forradalmasította a **sejt- és szövettenyészetek** (*in vitro* sejtszaporítás) elterjedése. Ezek az eljárások olcsóbbak, gyorsabbak, reprodukálhatóbbak. Más mikrobákkal való fertőzés elkerülésére a sejttenyészetek táptalajába antibiotikumokat is tesznek. A sejttenyészeteknek rögzített (a sejtek az üvegedény falához tapadnak) és szuszpendált (a sejtek folyadékban úsznak) változata is létezik, mindkettő lehet kötőszöveti (fibroblast) v. hámszöveti (epithelium) típusú, és valamennyi alkalmazható vírusszaporításra. Az emberi v. állati szövetekből közvetlenül szaporított ún. primer tenyészetekkel szemben jobb reprodukálhatósága miatt előnyben részesítik az ún. **permanens kultúrák**at. Utóbbiakon folyamatosan fenntartott sejtvonalakat, törzseket értünk, amelyek többnyire rosszindulatú daganatokból származnak azok korlátlan szaporodóképessége miatt. Ezen módszerek lehetővé tették a vírus citopatogén hatására bekövetkező sejtszintű változások (méret, alak, elrendeződés megváltozása, zárványok keletkezése, burjánzás) fénymikroszkópos nyomon követését, valamint a folyamatok finomabb analízisét elektronmikroszkóppal.

**Produktív infekció**

 A vírusok sejtkárosító hatásának két fő típusa létezik. Az első esetben a vírusfertőzött sejt átprogramozódik, saját anyagcseréje leáll, teljesen átáll a vírus termelésére. A sejtet kevés virion (akár 1 is elég lehet) fertőzi meg, a folyamat végén viszont sok új virion (több 1000, sőt akár 100000) hagyja el. Ez a folyamat a **produktív infekció**, a következőkben ennek lépéseivel ismerkedünk meg.

 Először is a vírusnak meg kell tapadnia a gazdasejt felszínén (**adszorpció**). Az adszorpciót segíti, hogy a sejt felszínének bizonyos receptorai specifikusak a vírus egyes külső fehérjéire. Honnan eredhet ez a specifikusság? Ez is feltehetően egy bizonyíték a vírus gazdasejtből való származására. Ezután a virion behatol a gazdasejtbe (**penetráció**). Egyes peplonos vírusok esetén a penetráció egyszerűen membránfúzióval megy végbe; más vírusoknál pedig fagocitózissal a virion egy fagocitavakuólumba kerül (**viropexis**). A viropexis után persze a vírusnak ki kell jutnia a vakuólumból: peplonos vírusoknál ez megint csak membránfúzióval történik. A penetrációt a **dekapszidáció** követi: a vírus elveszti külső burkát, nukleinsava kiszabadul. A folyamat nem kellően ismert. A farkos bakteriofágoknál a penetráció és a dekapszidáció egyszerre következik be úgy, hogy a vírus kapszidja nem jut be a sejtbe, hanem a farki rész összehúzódásával belövelli a nukleinsavat a baktériumba (**injekció**).

 Ha a vírus nukleinsava a citoplazmába jutott, akkor következik az **eklipszis (sötét) fázis**, amely maga is több lépésből áll. Ebben a fázisban új biológiai egység képződik, a **vírusfertőzött sejt**, amely viselkedésében jelentősen eltér a sejt korábbi állapotától.

 A sötét fázis első lépése **transzkripció**: a vírus nukleinsava mRNS-re íródik át. Ez a folyamat a vírus genomjának függvényében sokféleképpen játszódhat le. A **kétszálú DNS-vírusok** (pl. adenovírusok) esete a legegyszerűbb, hiszen a sejt **DNS-függő RNS-polimeráz**a segítségével egy lépésben képződnek az mRNS-ek. **Egyszálú DNS-vírusok** (pl. parvovírusok) esetén a folyamat kétlépéses: először a gazdasejt **DNS-függő DNS-polimeráz**a segítségével kétszálú DNS keletkezik, arról pedig már folyhat a transzkripció. A DNS-vírusok transzkripciójához tehát nincs szükség vírusspecifikus fehérjékre, a gazdasejt enzimei elegendőek. **Negatív egyszálú RNS-vírusok** (pl. influenzavírusok) egy saját enzimet, az **RNS-függő RNS-polimeráz**t kell bevigyenek a sejtbe, hogy a negatív szálról értelmes pozitív szálú mRNS-eket gyárthassanak. **Pozitív egyszálú RNS-vírusok** (pl. picornavírusok) esetén a pozitív RNS tk. mRNS-ként funkcionálhatna. Mivel azonban ekkor csak egyetlen mRNS molekula volna, ezért itt is szükséges az **RNS-függő RNS-polimeráz**: a pozitív szál először negatívra íródik át, majd arról lehet gyártani a pozitív szálú mRNS-eket. **Kétszálú RNS-vírusok** (reovírusok) esetén egy lépésben a negatív szálról szintetizálódnak az mRNS-ek, természetesen ismét a vírusspecifikus **RNS-függő RNS-polimeráz** segítségével. **Egyes pozitív egyszálú RNS-vírusok**, az ún. **retrovírusok** a fentitől eltérő eljárást alkalmaznak. Ezek RNS-függő RNS-polimeráz helyett **RNS-függő DNS-polimeráz**t (**reverz transzkriptáz**) visznek a sejtbe, amellyel a pozitív RNS-szálat negatív DNS-szálra (cDNS) írják át. Utóbbi a gazdasejt enzimeivel kétszálúvá alakul, amelyről már lehet gyártani a szükséges mRNS-eket. Láthatjuk, hogy az RNS-vírusok transzkripciója nem következhet be kizárólag a gazdasejt enzimeivel, szükség van a vírus bizonyos **belső fehérjéi**re is, ami lehet **RNS-függő RNS-polimeráz** v. **reverz transzkriptáz**.

 A sötét fázis második lépése a **korai fehérjeszintézis**: a kész mRNS-ekről a gazdasejt riboszómáinak segítségével megindul a transzláció. Ezek a korai fehérjék egyrészt represszálják a gazdasejt anyagcseréjét, másrészt előkészítik a következő folyamatokat, ill. részt is vesznek azokban. A sötét fázis harmadik lépése a **replikáció**: a vírus nukleinsavának sokszorosítása. A folyamat nem teljesen ismert, és megint a genom típusától függően más és más. A gazdasejt fehérjéin és a vírus belső fehérjéin kívül az előbb szintetizálódott korai fehérjék is szerepet játszanak benne. Végeredményben a vírus nukleinsava megsokszorozódik.

 A negyedik lépés megint **transzkripció**: az új nukleinsavakról mRNS-ek íródnak át ugyanúgy, mint az első lépésben. Az ötödik, s egyben utolsó lépés pedig a **késői fehérjeszintézis**: az mRNS-ekről ekkor képződnek a késői fehérjék, a virionba később bepakolódó külső és belső fehérjék. A folyamat szabályozott, de nem eléggé ismert: egyrészt kémiailag azonos mRNS-ekről, mint amelyekről a korai fehérjék is szintetizálódtak, most a késői fehérjéket kell gyártani; másrészt ezen késői fehérjék mennyisége, egymáshoz és a nukleinsavakhoz viszonyított arányai is nagyon fontosak.

 Az eklipszis fázis után a **virionok érése** következik, amikor az újonnan szintetizálódott nukleinsavak és fehérjék komplett virionokká ill. nukleokapszidokká állnak össze. Utóbbi megkülönböztetés jelentősége, hogy a peplonos virionok peplonjukat csak akkor szerzik meg, amikor kijutnak a sejtből. Az érés spontán megy végbe, a geometriai elrendeződés olyan, hogy az alkotók csak egyféleképp tudnak összeállni. Bizonyos esetekben (pl. poxvírusok) a folyamat rossz hatásfokú, és üres kapszidok is képződhetnek.

 A produktív infekció utolsó fázisa a **kiszabadulás**: a nagyszámú virion kijut a sejtből. Ez vagy a sejt lízisével következhet be, vagy az exocitózishoz hasonló módon, vagy pedig bimbózással, utóbbi a membránfúziós bejutás ellentétes folyamata. Utóbbi két esetben a sejt nem feltétlenül pusztul el.

 A produktív infekció kapcsán megismert RNS-függő RNS-polimerizációnak és reverz transzkripciónak az az óriási elméleti jelentősége, hogy vírusfertőzött sejtekben az információáramlás iránya eltérhet a klasszikustól, amely valamennyi pro- és eukarióta sejtre érvényes egyébként. Az ún. **centrális dogma** szerint az információ egy irányban, DNS-ről RNS-re, onnan pedig fehérjére áramlik. Fontos kiegészítője ennek a DNS-replikáció: információmásolás DNS-ről DNS-re. Ezekhez képest vírusfertőzött sejtekben előfordulhat olyan RNS-polimerizáció is, amikor a templát is RNS, sőt ami még megdöbbentőbb, meg is fordulhat a folyamat: a reverz transzkripciónál RNS-ről DNS-re áramlik az információ. Más eltérések a klasszikus úttól jelenlegi tudásunk szerint nem léteznek a bioszférában!

**Proliferatív infekció**

 A vírusfertőzés másik eredménye lehet, hogy a vírus transzformálja a gazdasejtet: beépül a genomjába, s arra készteti, hogy együtt szaporodjanak. A folyamat neve **proliferatív infekció** v. **malignus transzformáció**. A probléma az, hogy ezen egyébként nyugvó (G0 fázisú) sejtek feleslegesen, sőt károsan osztódni kezdenek, méghozzá korlátlan módon, s **daganatsejtek**ké válnak, belőlük kiindulva tumorok képződhetnek. A daganatok többnyire rosszindulatúak, **malignus tumor**ok. Ezekben a sejtekben morfológiai és funkcionális változások indulnak el, melyeket a vírus és a gazdasejt együtt határoznak meg. A sejtből különböző vírusfehérjék kimutathatók. Értelemszerűen transzformációra csak DNS-vírusok képesek, ill. az RNS-vírusok közül a retrovírusok, s ezeket **onkogén vírusok**nak nevezzük.

 A transzformáció *in vivo* állatokban és *in vitro* sejttenyészetekben egyaránt végbemegy. Sőt, *in vitro* transzformált sejteket a megfelelő állatba oltva, a daganatos betegség az állatban kifejlődik. Megfigyelhető, hogy a transzformáció csak a sejtek kis hányadára terjed ki fogékonyságuk szerint, de ezen sejtekből transzformált sejtcsoportok, **fókuszok** jönnek létre. Később e fókuszokból kiindulva a daganatos sejtek benövik az egész tenyészetet, burjánzásuk során megszűnik az ún. **kontakt gátlás** (normálisan a sejtek egy rétegben rendeződnek el, nem kúsznak egymásra). A fókuszokból hosszú ideig fenntartható új sejtvonalak hozhatók létre. Érdekes az is, hogy specifikusságuk ellenére azonos vírus és gazdasejt között létrejöhet produktív v. proliferatív infekció is, s ez a vírus mennyiségétől függ. Ha túl sok vírus fertőzi a sejtet, az inkább a produktív folyamatnak kedvez még erősen transzformáló hatású vírus esetén is.

 Jellemző, hogy a daganatsejtek alakja deformálódik, a sejtek mérete is megváltozik. Az is gyakori, hogy a sejtekben a sejtmagok nagyok lesznek. A folyamat során tehát a vírusgenom az eklipszis fázis elején integrálódik a gazdasejt genomjába, s ún. **onkogén régió** keletkezik ott. A daganatokból a vírus nem mutatható ki, hiszen virionok nem keletkeznek! Ezért egy klinikai esetről roppant nehéz eldönteni, hogy a daganatot vírus okozta-e. *In vitro* kísérletekben vírus eredetű mRNS-eket és fehérjéket lehet kimutatni, sőt a fehérjék között az ún. **T(tumor)-antigének**et is. A T-antigének nem mások, mint a korai fehérjék. Ha a folyamat produktív volna, ezeket nem lehetne kimutatni, mert csak rövid ideig, a sötét fázis egy szakaszában lennének jelen a sejtekben. A proliferatív folyamatban azonban tk. a sötét fázis megreked, ezért a korai fehérjék termelése állandósul. Az *in vitro* kísérletekben onkogénnek mutatkozó vírusokat aztán *in vivo* állatkísérletekben lehet tovább tesztelni, a humán onkogenitás azonban még ezek után is nehezen deríthető fel.

 A produktív és a proliferatív infekció mellett tk. létezik egy harmadik fertőzési forma, a **perzisztens infekció**; ebben az esetben a vírus tartósan berendezkedik a gazdasejtbe, de ott semmilyen kóros folyamatot nem indít el. Mindig fennáll azonban annak veszélye, hogy a perzisztens forma egyszer csak valamilyen hatásra produktívba vagy proliferatívba megy át.

**Vírusinterferencia és más kölcsönhatások**

 A vírusok befolyásolhatják egymás sejten belüli tevékenységét. Leggyakoribb, hogy a gazdasejtbe bejutott vírus megakadályozza, hogy ugyanazt a sejtet más vírus is megtámadja, ez a **vírusinterferencia**. Ennek oka, hogy rokon vírusok ugyanazokért a receptorokért versenghetnek a sejt felszínén, esetleg az először bejutó vírus “el is használja” a receptort. Az **autointerferencia** is gyakori, hiszen az azonos vírusok tényleg azonos receptorokhoz kötődhetnek csak, ily módon túl sok vírus általában egy sejtet nem támadhat meg. Más vírusoknál nem lép fel az autointerferencia, s akkor nagy mennyiségű vírus is fertőzhet, ami rontja a produkció hatásfokát: sok defektív (hiányos) víruspartikula képződik.

 Vannak olyan vírusok, amelyek egymással nem interferálnak, pl. himlő- és herpeszvírusok ugyanazon emlős sejtben egymás mellett szaporodhatnak. Arra is van példa, hogy a vírusok segítik egymás szaporodását, ez az ún. **vírusexaltáció** ellentétes az interferenciával. Ennek további foka a **vírus-interdependencia**: az egyik vírus (a dependens v. defektív vírus) csak olyan sejteket fertőzhet, amelyeket már egy másik vírus (a segítő vírus) is megfertőzött, pl. ilyen az adeno-asszociált vírusok és az adenovírusok viszonya.

 Ha egy sejtet két eltérő vírus egyszerre meg tud fertőzni, köztük **rekombináció** is történhet: gének vagy akár szegmensek is kicserélődhetnek (pl. influenzavírusoknál gyakori esemény ez). Az is előfordulhat, hogy éréskor a vírusgenomok a másik vírus kapszidjába pakolódnak (transzkapszidáció) vagy a peplonba a másik vírus fehérjéi kerülnek. E jelenségek neve **fenotípusos keveredés**, értelemszerűen ez a kevert fenotípus nem öröklődik. Végezetül **genotípusos keveredés** is létezik: ebben az esetben két különböző genom épül be egyetlen kapszidba. Genetikailag ez sem stabil, sőt gyakran a virion sem az.

**DNS-tartalmú víruscsaládok**

 A következőkben részletesen ismertetni fogjuk a legfontosabb emberi megbetegedéseket okozó vírusokat, rendszertani sorrendben víruscsaládonként. Először a DNS-vírusokkal foglalkozunk.

***Adenoviridae* család**

 Az adenovírusok kubikális szimmetriájúak ikozaéder alakú kapsziddal, peplonjuk nincs, a DNS kétszálú és lineáris. Jellemző, hogy a fertőzött sejtben a DNS a sejtmagban szintetizálódik, a fehérjék pedig a citoplazmában, végül az érés a sejtmagban játszódik le. Több mint 110 típusuk ismeretes, gazdáik madarak, emlősök és az ember. Legtöbb típusuk a gazdaállat vörösvértesteit kicsapja (**hemagglutináció**t okoz).

 A humán patogén adenovírusok sokféle betegséget okozhatnak. Leggyakoribbak a különböző aerogén úton terjedő **légúti betegségek**: kisgyermekek akut lázas torokgyulladása, újonc katonák akut lázas és köhögéses megbetegedése, szövődményes tüdőgyulladás, pertussis-szindróma. Egyes légúti fertőzésekhez **szemfertőzések** is társulhatnak: ezek a vírusok elsősorban a kötőhártyát, néha a szaruhártyát is megtámadják. Van néhány enterális kórokozó is köztük, amelyek kisgyermekek **gastroenteritis**ét okozzák. Elég sok adenovírus **transzformáló hatású**: onkogenitásukat állatkísérletekben és emberi sejttenyészetekben igazolták. Ugyanakkor emberi daganatokból adenovírus molekulákat (DNS, mRNS, T-antigének) még nem sikerült kimutatni.

***Hepadnaviridae* család**

 A hepadnavírusok kubikális szerkezetű, peplonos vírusok. A DNS cirkuláris és egyszálú, pontosabban részlegesen kétszálú: egy teljes negatív szálból és egy rövidebb pozitív szálból áll. Egyetlen fontos képviselője a családnak a hepatitis-B-vírus.

Hepatitis-B-vírus (HBV)

 A **HBV** a **szérumhepatitis** (*hepatitis* = májgyulladás) kórokozója. A hematogén-limfogén infekció leggyakrabban nosocomialis eredetű: átvihető vérátömlesztéssel, humán savóval, rosszul sterilezett tűvel, fecskendővel, egyéb orvosi kellékekkel, műszerekkel. A véren kívül más testnedvekben, pl. a nyálban is jelen lehet a vírus. A nyálkahártyák mikrosérülésein is átjuthat, s így szexuális úton is terjedhet (STD). A méhlepényen keresztül a magzatot is megfertőzheti. Az egészségügyi dolgozók fokozottan veszélyeztetettek HBV-fertőzésre.

 Az **akut HBV-fertőzés**nél a májsejtekben erős celluláris immunválasz indukálódik, ami megszünteti a vírusszaporodást, s teljes gyógyulás következik be. A folyamat azonban gyengébb immunrendszerű személyeknél **krónikus**sá válhat, ami lehet krónikus aktív v. krónikus perzisztáló. Míg az aktív formában a máj irreverzibilis károsodása akár letális kimenetelű lehet, a perzisztáló forma elsősorban járványtanilag roppant veszélyes (tünetmentes ürítés), de át is alakulhat később aktív formába vagy beépülve a gazdasejt genomjába onkogénné is válhat. A tünetmentes ürítők világszerte komoly problémát okoznak, az egészségügyi állapotok függvényében arányuk a népességben 0.1 és 25% között ingadozik. Magyarországon a szociális viszonyok közti eltérés szerint a lakosság 0.5-5%-a hordozza a HBV-t.

 A HBV-fertőzés megelőzésére szolgáló módszerek: a véradók HBV-szűrése, a vérkészítmények ellenőrzése, az orvosi gyakorlatban az egyszer használatos eszközök alkalmazása ill. a többször használatos eszközök gondos sterilezése. Az egészségügyi dolgozókat aktív, a valószínűleg fertőzést kapott személyeket pedig minél előbb passzív védőoltásban részesítik. Az aktív védőoltásnál a HBV egy felszíni antigénjét (HBsAg) használják, azt pedig rekombináns DNS-technikával élesztőkben termeltetik, ld. később.

 A HBV-vel együtt kell tárgyalni a **hepatitis-D-vírus**t (**HDV**, régebbi nevén delta-ágens). Ez egy rendszertanilag el nem helyezett pici RNS-genomot tartalmazó defektív vírus: csak olyan májsejtekben képes szaporodni, amelyek HBV-vel is fertőzöttek. Terjedési módjai azonosak a HBV-ével. **Koinfekció** esetén a HBV- és a HDV-fertőzés egyszerre történik, **szuperinfekció** esetén pedig a HBV-hordozó később fertőződik HDV-vel is. Míg koinfekció esetén általában a beteg teljesen meggyógyul, mindkét vírus eliminálódik, sőt interferenciájuk miatt még könnyebb is a kórlefolyás; addig a krónikus HBV-hordozók szuperinfekciója HDV-vel gyakran súlyosbítja a folyamatot.

***Herpesviridae* család**

 A herpeszvírusok kubikális szimmetriájú, peplonos vírusok. Kétszálú, lineáris DNS-t tartalmaznak. A herpeszvírus fertőzések gyakran perzisztensek: a vírus a gazdasejt DNS-ébe integrálódva v. extrakromoszómásan lappang a sejtben, aztán bizonyos ingerek hatására aktíválódik.

Herpes simplex vírus (HSV-1 és -2)

 A HSV-1-es és -2-es típusa emberekben igen gyakran okoz fertőzéseket. A primer fertőzés gyakran tünetmentes, a vírusgenom azonban lappangva a szervezetben marad, méghozzá az érzőidegek dúcaiban (ganglionok).

 A **HSV-1** okozza kisgyermekeknél a szájnyálkahártya hólyagosodását, fekélyesedését, ami lázzal és torokgyulladással társul. A **herpes labialis** nevű (ajakherpesz, *labium* = ajak) visszatérő herpeszes betegség is HSV-1 fertőzés következménye. Jellemzője, hogy az érző ganglionban maradt vírusgenom különböző provokáló hatásokra (láz, hormonhatások, menstruáció, stb.) aktíválódik, s mindig ugyanott jelennek meg az elváltozások. A primer HSV-1 fertőzés a szemet is megtámadhatja a kötőhártyán keresztül, ami a szaruhártyára átterjedve vakságot is okozhat.

 A **HSV-2** okozza a **herpes genitalis** nevű nemi betegséget (STD). Jellemzője, hogy a férfiakon és a nőkön egyaránt a külső nemi szerveken hólyagos, fekélyesedő, fájdalmas elváltozások jelentkeznek. A primer fertőzés gyógyulása után ez a vírus is képes a későbbiekben újra aktíválódni, de a visszatérő epizódok már jelentéktelenebbek: többnyire néhány apró hólyag és bőrpír. A herpes genitalis súlyos következménye lehet az **újszülöttkori herpes**, amikor a vírus a szülőcsatornában megfertőzi az újszülöttet. Szerencsés esetben csak hólyagok jelentkeznek a bőrön, de a betegség generalizálódhat, aminek letális kimenetelű agyvelőgyulladás is lehet a következménye.

 A HSV mindkét típusa okozhat bőrfertőzéseket: az apró bőrsérüléseknél támadnak; egészségügyi dolgozók, ekcémások, birkózók esetén gyakori ez a kórforma. A HSV a nem járványos vírusos agyvelőgyulladás leggyakoribb kórokozója is. Az immunkárosodott egyéneknél a HSV fertőzések súlyosabb kórképeket okoznak, különösen a HIV-pozitívakra jelent ez veszélyt. Annál is inkább, mert a két vírus kölcsönösen segíti egymást: a HSV megkönnyíti a HIV terjedését.

Varicella-zoster vírus (VZV)

 A VZV a **bárányhimlő (varicella)** kórokozója. A bárányhimlő főleg gyermekek ragályos (a fogékonyság általános, a kontagiozitási index 95%), generalizált bőrelváltozásokkal és enyhe általános tünetekkel járó betegsége. A fekete himlő járványok idejében problémát okozott, hogy korai stádiumban nehéz a két betegséget egymástól megkülönböztetni. Elsősorban aerogén úton terjed a bárányhimlő, s 2-3 hét lappangás után jelennek meg az egész testet borító kiütések (göbcsék). Szövődménye tüdő- vagy agyvelőgyulladás lehet, de csak ritkán. Átvészelés után tartósan immúnis marad ugyan a szervezet, de a vírus perzisztálhat benne. Felnőttkorban immunszuppresszív hatásra a vírus reaktíválódhat és **övsömör**t (**zoster**) okozhat, fájdalmas hólyagokkal a test egyik oldalán egy ideg lefutása mentén.

Citomegalovírus (CMV)

 A **CMV** a **mononucleosis infectiosa** nevű betegség egyik lehetséges kórokozója. A betegség általában aerogén úton terjed, és különösen az amerikaiaknál gyakori ez a ragályos kórkép, az ún. csókbetegség (kiss disease). Láz, gyengeség, izomfájdalmak mellett a vérben atípusos (*citomegália* = sejt megnagyobbodás), mononukleáris sejtek szaporodnak fel. Hepatitis szokott társulni hozzá, de tünetmentes is lehet a primer fertőzés. Viszont a megfertőzöttekben egész életükben perzisztál a vírus a vesében és a nyálmirigyekben. Immunszuppresszáltakban (pl. AIDS-esek) a vírus a tüdőt és az idegrendszert is könnyen megtámadhatja. A kórokozó a méhlepényen át vagy a szülőcsatornában a magzatra terjedhet, ami érzékszervi károsodásokat okozhat.

Epstein-Barr-vírus (EBV)

 Az **EBV** a **mononucleosis infectiosa** másik lehetséges kórokozója. Hepatitis nem társul hozzá, egyébként a kórkép hasonló, mint a CMV esetén. Emellett az EBV tumorvírus is, főleg a B-limfocitákat tudja transzformálni (**Burkitt-limfóma** Afrikában). Immundeficiensek körében ez, illetve egyéb náluk előforduló limfoproliferatív kórképek különösen veszélyesek.

Majom herpeszvírus

 Egyes majmokban enyhe betegséget vagy tünetmentes hordozást okozó vírus, amely halálos **agyvelőgyulladás**t (**encephalitis**) okozhat emberben, ha a majom harapása révén a kórokozó megfertőzi (antropozoonózis).

***Papovaviridae* család**

 A papovavírusok kubikális, peplon nélküli, kétszálú cirkuláris DNS-sel rendelkező vírusok. Ebben a családban daganatvírusok találhatók: a papillomavírusok és a polyomavírusok.

Humán papillomavírusok (HPV)

 A **humán papillomavírusok**nak (**HPV**) jelenleg mintegy 60 típusa ismert. Bizonyos emberi kórképek esetén egyértelműen megállapítható, hogy a kórokozó valamely HPV típus; más esetekben csak annyit állíthatunk, hogy szerepet játszanak a vírusok valamely betegség kialakulásában.

 Egyes HPV típusok (HPV-1, -2, -3) a bőrben jóindulatú daganatokat (**benignus tumor**), **szemölcs**öket okoznak. A malignus tumorral szemben a benignus tumor sejtjeinek szaporodása nem korlátlan, a tumorsejtek nem szóródnak, áttétek nem keletkeznek. Ez a benignus hámproliferáció azonban hormonok, herpeszvírusok, egyéb faktorok hatására malignalizálódhat, ezért veszélyes. A **malignalizáció** veszélyessége az immunrendszer állapotától függ: ép celluláris immunválasz esetén nem kell vele számolni, immunszuppresszált állapotban viszont igen.

 A nemi szerveken képződhetnek szemölcsök a HPV-6 hatására, a betegség neve **condyloma acuminatum**, szexuálisan terjed (STD). Malignus tumorokban igazolt a HPV-26 (**gégerák**), valamint a HPV-11 és -18 (**méhnyakrák**) szerepe.

Polyomavírusok

 Állati, esetleg emberi **tumorvírusok**. Felfedezésük hatalmas lendületet adott a vírusok onkogén hatása tanulmányozásának. *In vivo* és *in vitro* egyaránt roppant változatos tumorokat lehet létrehozni segítségükkel, innen ered a “poly-oma” elnevezés. Legismertebb képviselőjük az **SV40-vírus**, egy majomvírus, amely nemcsak majmokat, hanem újszülött rágcsálókat is megbetegít. Az SV40-vírus a vírusos onkogenezis tanulmányozásának világszerte széles körben alkalmazott modellje.

 Az SV40-hez hasonló ismert humán vírusok a BK- és a JC-vírus. Az emberi populációban nagy mértékben elterjedtek. Sejttenyészetekben és állatokban transzformáló hatásuk bizonyított, de emberi kórképekben még nem. Feltételezhető, hogy a celluláris immunválasz csökkenésekor aktíválódhatnak, s ilyenkor okozhatnak tumorokat.

***Parvoviridae* család**

 A parvovírusok a legkisebb vírusok. Kubikális szimmetria, a peplon hiánya és egyszálú lineáris DNS jellemző rájuk.

Adenoszatellita vírusok (AAV)

 Az **adenoszatellita** v. adeno-asszociált **vírusok** (**AAV**) igazi defektív vírusok: csak olyan sejtekben szaporodnak, amelyeket már adenovírusok is megfertőztek. Gátolják az adenovírusok szaporodását (interferencia), sőt állatkísérletekben csökkentették bizonyos adeno- és herpeszvírusok onkogenitását. Feltételezhető, de nem igazolt, hogy a humán szervezetben is jótékony, **tumorellenes hatás**uk van. Az biztos, hogy a humán populációban ezek a vírusok nagyon elterjedtek.

B19-vírus

 A **humán parvovírus** v. **B19-vírus** egy kiütéses gyermekbetegség, az **erythema infectiosum** kórokozója. Ötödik betegségnek is nevezik, s enyhébb lefolyású a másik négy járványos, kiütéses gyermekbetegségnél (kanyaró, skarlát, rózsa- és bárányhimlő). Az eritrocitákat támadja meg, azokat el is pusztítja (anémia), ez okozza a bőrpírt. A betegség csak néhány napig tart, hőemelkedéssel és kiütésekkel jár az arcon, sőt sokszor tünetmentesen zajlik le. Néha viszont szövődményei lehetnek (ízületi gyulladások a kézen és a csípőn), leginkább ha felnőttkorban esik át rajta valaki.

***Poxviridae* család**

 A poxvírusok a legnagyobb vírusok, fénymikroszkóppal is láthatók. Komplex szimmetriájú, peplonos vírusok kétszálú lineáris DNS-sel. Szerkezetük különleges: a peplont kívülről tubuláris szerkezetű fehérjék borítják, a tubulusokat pedig sokszor még egy peplon. Humán és állati himlővírusok találhatók köztük.

 Legfontosabb képviselőjük a **variolavírus**, a **fekete himlő (variola)** kórokozója. Szerencsére a kórokozót, s vele együtt a himlőt 1980-ra sikerült az egész Földről kiirtani. Korábban ez az aerogén betegség hatalmas járványokat okozott, s a belső szervek generalizált nekrózisa miatt a kimenetel többnyire halálos volt, a járványos területen a mortalitás akár 50%-os (!) is lehetett.

 A **tehénhimlővírus** v. **vacciniavírus** jelentősége, hogy *Jenner* óta oltóanyagul szolgált a variola ellen. Ez a vírus rokon szerkezetű a variolavírussal (antigénrokonság), de az embert nem ill. csak enyhén betegíti meg, ezért használhatták oltóanyagként. A vacciniavírus nevéből ered a vakcina szó is.

 Végezetül a **majomhimlővírus**t kell megemlítsük, amely eredetileg a majmokat betegíti meg, de tőlük az ember is elkaphatja a kórokozót (antropozoonózis). A fertőzött emberben a variolához hasonló, letális kimenetelű betegség fejlődik ki. Szerencsére csak sporadikusan fordul elő a majmokkal dolgozók között, mert szemben a variolavírussal, a majomhimlővírus emberről emberre csak nagyon ritkán terjed.

**RNS-tartalmú víruscsaládok**

 A következőkben a DNS-vírusok után a humán közegészségügy szempontjából jelentős RNS-vírusokkal foglalkozunk.

***Arenaviridae* család**

 Az arénavírusok szimmetriája komplex, peplonnal rendelkeznek, RNS-ük egyszálú. A virion belsejében a gazdasejtből származó riboszómaszemcsék találhatók, innen az elnevezésük (*arena* = homok). Az arénavírusok természetes gazdái rágcsálók, melyekben többnyire perzisztens fertőzés alakul ki, a vírus e rágcsálókról kerülhet az emberre (antropozoonózis). Az ilyen vírusok régebbi járványtani elnevezése **robovírus** (rodent borne).

Lassa-vírus

 Az Afrikában honos **Lassa-láz** kórokozója. Gazdája egy afrikai patkány, amely torokváladékával és vizeletével üríti a vírust, az pedig a bőr sérülésein vagy aerogén úton jut be az emberbe. A betegség súlyosabb formáinak tünetei: belső kapilláris vérzések, idegrendszeri zavarok, sokk. Az esetek 30-40%-ában a kimenetel letális, de a gyógyult esetekben is maradványtünetek (pl. süketség) lehetségesek.

LCM-vírus

 Az LCM-vírus természetes gazdái egerek. Emberre az egér marása vagy ürüléke, vizelete révén (aerogén v. enterális úton) terjedhet. A vírus a véráramba jut, majd savós agyhártyagyulladást okoz, s mivel a savó limfocita tartalma nagy, ezért a betegség neve **limfocitás choriomeningitis**, ebből származik az LCM-vírus neve is. A fertőzés enyhe légúti betegség formájában vagy tünetmentesen is lezajlhat. Egerekben az állat korától és a beoltás helyétől függ, hogy a fertőzés hogyan zajlik le (lehet perzisztens forma, de letális choriomeningitis is). A vírusfertőzések tanulmányozásának fontos modellorganizmusai az LCM-vírussal oltott egerek.

***Bunyaviridae* család**

 A bunyavírusok helikális, peplonos vírusok, egyszálú cirkuláris RNS-sel. Járványtanilag robovírusok, legfontosabb képviselőik a **hantavírusok**. A hantavírusok a mezei egerekben perzisztens fertőzést okoznak, utóbbiak ürítik a kórokozót, ami emberre kerülve főleg Ázsiában **haemorrhagiás lázzal társult nephritis**t okoz. Súlyos kórkép (mint neve mutatja, kapilláris vérzések, láz és vesegyulladás jellemzi), letalitása 10%. Európában ritkán fordul elő, és a kórkép csak enyhébb vesekárosodás.

***Caliciviridae* család**

 A calicivírusok kubikális, peplon nélküli vírusok, egyszálú RNS-sel. Főleg állati kórokozók, de néhány típusuk humán patogén, mint pl. az **abakteriális gastroenteritis**t okozó **Norwalk-vírus**.

Hepatitis-E-vírus (HEV)

 Újabban a calicivírusok közé sorolják a **hepatitis-E-vírus**t is, az ötödik izolált hepatitisvírust. Enterálisan terjed és endémiás előfordulású egyes fejlődő országokban. A betegség lefolyása általában enyhe, spontán gyógyul, a máj regenerálódik, a folyamat krónikussá nem válik. Egyedül terhes nőkben fordulhatnak elő veszélyes szövődmények ill. ezek következtében letális kimenetelek.

***Coronaviridae* család**

 A koronavírusok helikális, peplonos, egyszálú RNS-t tartalmazó vírusok. A vírus gömbölyű, peplonja membrán kettősréteg, amelybe jellegzetes felszíni glikoproteinek ágyazódnak, s ezért a vírus alakja a Nap koronájára emlékeztet az elektronmikroszkópos képen. Néhány típusuk felső légúti hurutot, **náthá**t okoz, ami láztalan, hiperszekrécióval jár és téli szezonalitású betegség (aerogén úton terjed). Más típusaik **gastroenteritis**t okoznak.

***Filoviridae* család**

 A filovírusok helikális, peplonos vírusok, egyszálú lineáris RNS genommal. Jellemzőjük a filamentózus szerkezet, alakjuk lehet rövidebb lövedék, U- vagy S-forma v. hosszabb fonal (a fonal hossza elérheti a 14 m-es hosszúságot is, átmérője azonban akkor is csak 80 nm).

Marburg-vírus és Ebola-vírus

 A filovírusok közé mindössze ez a két típus tartozik, ezek viszont a legveszélyesebb humán vírusok közé tartoznak. Laboratóriumi vizsgálatukat a legszigorúbb fokozatú biztonsági előírásoknak megfelelően kell kivitelezni. Epidemiológiájuk nem kellőképp tisztázott: a Marburg-vírus 1967-ben a német Marburg városban, az Ebola-vírus pedig 1976-ban és 1995-ben Afrikában (Zaire, Szudán) okozott súlyos járványokat. Utóbbi területeken sporadikus esetek is előfordultak a két járvány közötti időben.

 A vírusok majmokban és rágcsálókban élnek, esetleg azokat is megbetegíthetik. A fertőzött állat harapásával kerülnek az emberbe, járványtanilag ezek is robovírusok. A fertőzés emberről emberre vérrel, testváladékokkal terjed, ill. nosocomialisan a beteg vérével szennyezett eszközökkel. A betegség lázzal és csillapíthatatlan fejfájással indul, amit később **haemorrhagiás láz** követ, utóbbi pedig gyakran (40-70%) letális kimenetelű sokkot okoz. Mindezt sok szervre (máj, vese, tüdő) kiterjedő nekrózis kíséri. Megelőzése a betegekre és az importált majmokra vonatkozó karantén intézkedések szigorú betartásával lehetséges.

***Flaviviridae* család**

 A flavivírusok nevüket a család legfontosabb tagjáról, a sárgalázvírusról kapták (*flavus* = sárga). Gömb alakú kubikális vírusok, peplonnal és egyszálú RNS-sel. Hemagglutináló képességük általános. Gerincesekben és ízeltlábúakban egyaránt szaporodnak, de a fertőzést az ízeltlábúak közvetítik az állatokról az emberre (antropozoonózis). Ezért járványtanilag ezek nem robovírusok, hanem **arbovírusok** (arthropod borne). Sok fontos humán patogén vírus található köztük.

Encephalitis-vírusok

 Agyvelőgyulladást több flavivírus is okozhat, amelyek két nagy csoportba sorolhatók be. Az egyik a **szúnyogencephalitis-vírusok** csoportja, amely vírusok madarakban szaporodnak, és szúnyogcsípéssel kerülhetnek az emberbe. A Távol-Keleten (Japán) és az USA egyes területein endémiás a betegség, nálunk nem fordul elő.

 Közép-Európában is jelentősek viszont a **kullancsencephalitis-vírusok**, amelyek rágcsálókban, juhokban, kecskékben szaporodnak, s onnan a kullancsok közvetítik őket az emberre. Fertőzött kecskék és tehenek tejével is terjedhet a kórokozó. A kullancsokban a vírus transovarialisan átadódhat az egyik generációról a következőre, ami az endémiás előfordulásnak kedvez. A betegség sokszor enyhe formában zajlik, influenzaszerű tünetekkel. Gyakran azonban ezt csak egy átmeneti javulás követi, majd fellép az agyvelőgyulladás, néha bénulásokkal együtt.

 Hazánkban évente 200-400 kullancsencephalitises eset fordul elő, 2-4%-os letalitással. Megelőzésében fontos a fertőzött kullancsos területeken zárt ruhát viselni, illetve a bőrbe fúródó kullancsot gyorsan és hatékonyan eltávolítani. Aktív védőoltás létezik a betegség ellen, a foglalkozásuknál fogva veszélyeztetett személyeket oltják. Akiket kullancscsípés ért, kérhetnek passzív védőoltást.

Sárgalázvírus

 Ez a vírus a **sárgaláz** kórokozója. A betegség hepatitisszel és nephritisszel társult haemorrhagiás láz. Lázzal, fejfájással, hányással, bőrpírral kezdődik a folyamat, aztán **virémiá**t (a kórokozó a vérpályákon keresztül elárasztja a szervezetet, v.ö. szepszis, bakteriémia) követően károsodik a máj és a vese, illetve kapilláris vérzések lépnek fel. A sárgaláz Afrikában és Latin-Amerikában endémiás, letalitása 10-50%.

 Járványtanilag a betegségnek két formája van, a **városi** és a **dzsungel sárgaláz**. A dzsungel formánál egyes majmokban szaporodik a vírus, s szúnyogok csípésével kerülhet az emberre. A városi formánál emberről emberre terjed, megint csak a szúnyogok (vektor) közvetítésével. A városi forma a szúnyogok kiirtásával átmenetileg megszüntethető, azonban a dzsungel forma sajnos mindig “utánpótlást biztosít” a városi sárgaláz számára.

Hepatitis-C-vírus (HCV)

 A HBV-hez hasonlóan vérrel, vérkészítményekkel (hematogén v. nosocomialis út), illetve szexuálisan (STD) terjed a **hepatitis-C-vírus** is. Abban is hasonlítanak egymásra, hogy az akut HCV fertőzés is krónikussá válhat, sőt érdekes módon tumorosan transzformált májsejtekből is néha kimutatható a HCV. Szemben viszont a HBV-vel, oltóanyag sajnos még nem áll rendelkezésre a HCV ellen, ill. a véradók teljes körű szűrése sem megoldott. E vírus létezésére pontosan az volt az első bizonyíték, hogy amikor a HBV-szűrések vértranszfúzió előtt általánossá váltak, annak eredményeképp a poszttranszfúziós hepatitisek száma 80-90%-kal csökkent ugyan, de nem eliminálódott teljesen. Ekkor ezt a még ismeretlen kórokozót non-A-non-B-hepatitisvírusnak nevezték el, s későbbi izolálása után kapta a HCV nevet.

***Orthomyxoviridae* család**

 Helikális szimmetriájú, de gömb alakú peplonos vírusok. Genomjuk 8 db lineáris egyszálú RNS-ből áll. Genomjuk szerkezete nagy változatosságot tesz lehetővé. Peplonjukban fontos felszíni antigének, az **N(neuraminidáz)-** és a **H(hemagglutinin)-antigének** találhatók.

Influenzavírusok

 Az orthomyxovírusok legfontosabb képviselői az **influenza** kórokozói. Felszíni (N, H) és belső (RNS-polimeráz) antigénjeik szerkezete alapján három típusuk ismert, az influenza-A, -B és -C-vírus, de ezek további altípusokra bonthatók. Elsősorban az embert betegítik meg, de az A-vírus bizonyos emlősöket és madarakat is.

 Az **A-vírus** N- és H-antigénjeinek folyamatos mutációs-szelekciós változása **(drift)** okozza, hogy általában 1-3 évenként influenzajárványok törnek ki. A drift helyi **epidémiá**kat okoz csak. Ezzel szemben 30-40 évenként hirtelen változások **(shift)** történnek valamelyik felszíni antigén szerkezetében, ami új altípust eredményez. Az új altípus **pandémiá**t okoz, mert a humán populáció egésze fogékony rá. A shift genetikai alapja szegmenskicserélődés különböző törzsek között. A legnevezetesebb influenzapandémia az 1918-20-as **“spanyol nátha”** járvány volt, mintegy 20 millió halottal. A *Haemophilus influenzae* baktérium szerepe annyi volt a járványban, hogy enzimesen képes volt hasítani a H-antigént, s ezzel virulensebbé tette a vírust. 1957-ben pedig az ún. “ázsiai influenza” okozott pandémiát. A **B-vírus**nál shift még nem fordult elő, csak drift, ezért az csak helyi epidémiákat okoz. A **C-vírus**nak pedig stabil az antigénszerkezete, csak sporadikus esetekben fordul elő.

 A betegség cseppfertőzéssel terjed (aerogén). Néhány napos lappangás után magas láz, rossz közérzet, hurutos tünetek jelentkeznek, amihez izomfájdalom, émelygés, hányás is társulhat. Csecsemőknél és időseknél szövődmények (pneumonia, szív és idegrendszeri zavarok) lehetségesek, amit okozhat maga a vírus vagy baktériumos felülfertőzés. A letális kimeneteleket (gyakoriságuk kisebb epidémiáknál kb. 0.05%, de pandémiánál 1-2% is lehet) ezek a szövődmények eredményezik.

 A fogékonyság általános, a kontagiozitási index 80% fölötti. A gyógyszeres kezelés jelenleg nem kellően megoldott, mint ahogy a védőoltás sem, utóbbi pontosan a vírus nagy variabilitása miatt problémás.

***Paramyxoviridae* család**

 A paramyxovírusok is helikális, gömbölyű v. hengeres alakú, egyszálú lineáris RNS genommal rendelkeznek. A genom azonban egyetlen molekula, ezért antigénjeik sokkal stabilabbak, mint az orthomyxovírusoké.

Parainfluenzavírusok, RS-vírus

 A **parainfluenzavírusok** az influenzánál enyhébb felső légúti hurutot, torok-, hörgő- és tüdőgyulladást okozhatnak, főleg gyermekeknél, de ritkábban felnőtteknél is. Nagyobb járványok azonban a vírusok genetikai stabilitása miatt nem fordulnak elő. Az **RS-vírus** antigénjei alapján elkülönül tőlük, de hasonló módon felső légúti gyulladásokat (tüdő, hörgő) okoz csecsemőkben és kisgyermekekben, amihez láz is társul.

Mumpsvírus

 Egységes antigénszerkezetű, obligát humán parazita a **mumpsz** (járványos fültőmirigylob, **parotitis epidemica**) kórokozója. A vírus cseppfertőzéssel (aerogén) terjed, elsősorban gyermekek között. Először az orrüreget és a felső légutakat támadja meg, majd virémiát követően a nyálmirigyeket. Tipikus, de nem obligát tünet a fültőmirigy (grandula parotis) gyulladása, fájdalmas megduzzadása. A fertőzések harmada tünetmentesen zajlik, a kialakult betegség 7-10 napig tart. A felnőttkori mumpsz veszélye, hogy szövődményei maradandó egészségkárosodásokhoz vezethetnek (vese-, here-, agyhártyagyulladás; sterilitás, süketség). Az **MMR (mumpsz-morbilli-rubeola)** védőoltás a kórokozót attenuált (legyengített) formában tartalmazza, 1992 óta kötelező jelleggel 15 hónapos korban minden újszülött megkapja. Az MMR vakcina bevezetése előtt hazánkban évente 20-50 ezer megbetegedést regisztráltak, a betegek 85%-a 10 év alatti volt.

Morbillivírus

 A **kanyaró (morbilli)** kórokozója is obligát humán parazita. Nagy kontagiozitása miatt gyakorlatilag mindenki hamar átesik a fertőzésen, ezért a kanyaró kisgyermekeknél fordul elő elsősorban, és járványos formában. A fertőzést hosszantartó immunitás követi. Aerogén módon a légutakon, esetleg a kötőhártyán át jut be a vírus a szervezetbe. Tünetei: láz, köhögés, felső légúti hurut, kötőhártya-gyulladás, bőrkiütések (először foltok a száj nyálkahártyáján, majd exanthemák testszerte) lehetnek. A bőrkiütések már virémia következményei, s közben a limfocitákban szaporodik a vírus. Ezért jelentős **immunszuppresszív** hatása is van, ami légúti és idegrendszeri szövődményekhez, másodlagos betegségekhez (tüdőgyulladás, encephalitis, TBC) vezethet. Az MMR védőoltás a kanyaró ellen is védettséget biztosít.

***Picornaviridae* család**

 A legkisebb RNS-vírusok kubikális szimmetriával, egyszálú lineáris genommal, peplon nélkül. A zömmel állati kórokozók között sok típusuk humán betegségeket is okoz. Legfontosabb képviselőik a hepatitis-A-vírus és a poliovírusok.

Hepatitis-A-vírus (HAV)

 A **hepatitis** először felismert kórokozója, a HAV enterálisan terjed: élelmiszerek, víz v. kéz közvetítésével. Fertőzőképességét a külvilágban sokáig megőrzi. A tápcsatornában is szaporodik, és fő célszervébe, a májba virémiát követően kerül. A betegség mindig akut, sosem válik krónikussá, az elpusztult májsejtek pedig regenerálódnak, a beteg teljesen meggyógyul. Védőoltás létezik, amivel leginkább a HAV-fertőzöttek környezetének tagjait immunizálják. Hazánkban évente 1000-2000 esetet rögzítenek, főleg 20 évesnél fiatalabbak kapják meg.

Poliovírusok

 A poliovírusok a **járványos gyermekbénulás (poliomyelitis, Heine-Medin-kór)** kórokozói. Három típusuk van, melyek csak az embert betegítik meg, s teljesen csak az a személy védett a betegséggel szemben, aki mindhárom típus ellen védett. Enterális úton jutnak a szervezetbe a vírusok, a bélcsatornában indul el szaporodásuk. A fertőzöttek székletükkel ürítik a kórokozót.

 A poliomyelitis kórlefolyásának **4 formája** ismert. Az esetek mintegy 90%-ában a fertőzés **inapparens**, semmilyen tünet sem észlelhető. További 8-9%-ban ún. **abortív fertőzés** fordul elő gyenge, aspecifikus tünetekkel: néhány nap alatt gyógyuló láz, enterális és felső légúti hurut. Az esetek max. 1%-ában a vírusok virémiával eljutnak az agyhártyákra, és **meningitis**t okoznak. Végül ezrelékekben mérhető a típusos **paralyticus poliomyelitis** kifejlődésének gyakorisága, amikor a gerincvelő neuronjainak károsodása petyhüdt bénulást eredményezhet végtagokon v. a törzsön. Az agyvelő is károsodhat, ami letális kimenetelt is eredményezhet (ennek oka légzésbénulás).

 Aktív védőoltásként a *Salk*- és a *Sabin*-vakcina áll rendelkezésre. Az előbbi formalinnal inaktívált vírust tartalmaz (IPV: inaktívált poliovakcina), ez a régebbi típus. A *Sabin*-cseppek élő, attenuált vírust tartalmaznak (OPV: orális poliovakcina). Hazánkban jelenleg mindkét védőoltás kötelező, s az OPV spontán szóródása is jelentős: a legyengített vírust nagy infekciozitása miatt azok a személyek is megkaphatják, akik elkerülték a védőoltást. A vakcinák kidolgozása és általános bevezetése előtt kiterjedt járványokat okozott a vírus (hazánkban az utolsó 1959-ben volt), azóta e betegség csak sporadikusan fordul elő.

Coxsackie-vírusok

 Az ismert 30 **Coxsackie-vírus**t két alcsoportra bontják, a Coxsackie-A- és -B-vírusokra. Többségük egerekre patogén, de néhány típus az embert is megbetegíti. Az okozott kórképek elég változatosak lehetnek a konkrét típustól függően: lázas torokgyulladás és egyéb felső légúti betegségek, kötőhártya-gyulladás, meningitis, mellkasi és hasi fájdalmak, szívizomgyulladás. Gyakoriak az inapparens fertőzések is. Újabban a Coxsackie-B4-vírust felelősnek tartják a **diabetes mellitus** egyik típusának kialakulásáért. Jellemző a Coxsackie-vírusokra az enterális terjedés, a tápcsatornában szaporodnak el, majd virémiával jutnak el a különböző célszervekhez, ezért egyes rendszerekben **enterovírusok**ként szerepelnek, összevonva más vírusokkal. Még a légúti megbetegedéseket okozók között is ritka az aerogén terjedés.

Echovírusok

 Az **echovírusok** is enterális terjedésűek, ezért újabban ezeket a humán parazitákat is az **enterovírus**ok közé sorolják. Elnevezésük (enteric cytopathogenic human orphan) mutatja, hogy közvetlen kapcsolatukra klinikai esetekkel sokáig nem derült fény. Azóta számos tünetcsoportból kimutatták már őket, pl. okozhatnak meningitist, gastroenteritist, enyhe légúti megbetegedéseket, újszülöttek hepatitisét. Mintegy 30 típusukat különítették el a kórképek alapján.

Rhinovírusok

 A rhinovírusok a **nátha (rhinitis)** kórokozói, kb. száz típusuk ismert. A betegségre híg, majd gennyesedő orrváladék jellemző, amihez társulhat alacsony láz, fejfájás, torokgyulladás, étvágytalanság. A fertőzést követően csak nagyon rövid ideig tartó védettség alakul ki, és az is csak az aktuális típus ellen! A nátha néhány nap (kb. egy hét) alatt spontán gyógyul.

Száj- és körömfájás vírusa

 Az utolsónak tárgyalt picornavírus, amely alapvetően patás állatok, főleg a szarvasmarha és a sertés kórokozója. Az állatok betegsége a szájban és a paták körül hólyagcsák képződésével indul, ami később az állatok általános leromlásával, gyakran elpusztulásával jár. A vírus hatalmas gazdasági károkat okozhat, illetve az emberek körében közvetve éhínséget. Járvány esetén területi lezárások (karantén) szükségesek ill. a járvány által sújtott állományok teljes lemészárlása (hekatomba). Közvetlenül is megtámadhatja az embert a vírus, de az csak spontán gyógyuló hólyagcsák formájában jelentkezik a szájban és a kézen. A betegség terjedése elleni védekezés nagyon fontos állategészségügyi kérdés.

***Reoviridae* család**

 A reovírusok az egyedüli kétszálú RNS-t tartalmazó vírusok. Genomjuk 10-12 db kétszálú lineáris RNS-szegmensből áll. Kubikálisak, peplonjuk nincs, viszont két kapszomerrétegük egy belső és egy külső kapszidot alkot. Számos vírus tartozik ide, melyek zöme ízeltlábúakra és növényekre patogén. Humán jelentősége közülük csak néhánynak van.

Rotavírusok

 A **rotavírusok** a legjelentősebb reovírusok. Külső kapszidjuk kétrétegű, és alakja kerékre emlékeztet, innen ered az elnevezésük. A csecsemőkori **gastroenteritis**ek leggyakoribb kórokozói. Az egy hétig tartó, hányással, hasmenéssel járó betegség a folyadék- és elektrolitvesztés miatt nagyon súlyos, sokszor letális. A fejlődő országokban még napjainkban is hatalmas problémát okoznak a rotavírusok, évente mintegy 5 millió eset fordul elő. Védőoltás még nincs ellenük.

***Retroviridae* család**

 A retrovírusok genomja két pozitív egyszálú lineáris RNS-ből áll. Belső fehérjéi közül roppant nagy jelentőségű a **reverz transzkriptáz**. A helikális ribonukleoproteint kubikális (ikozaéder v. ikozatetraéder alakú) kapszid borítja, ezért a virion komplex szimmetriájú. A kapszidot lipid kettős membránból felépülő peplon borítja, amelybe transzmembrán glikoproteinek ágyazódnak. A retrovírusok mind elméleti, mind gyakorlati szempontból hatalmas jelentőséggel rendelkeznek. A humán közegészségügy szempontjából az RNS-tumorvírusok és az AIDS-vírusok a legfontosabbak.

RNS-tumorvírusok

 A retrovírusok szaporodásuk során közeli kapcsolatba kerülnek a gazdasejt genomjával, ezért nem meglepő, hogy sok közülük **onkogén**. Az **RNS-tumorvírusok** gazdasejt-specifitásuk alapján csoportosíthatók, egyes típusaik tumorokat kelthetnek egérben, macskában, majomban, madarakban, sőt az emberben is.

 A retrovírusok szaporodása a sejtben az alábbiak szerint következik be: az adszorpció, penetráció és dekapszidáció után a sötét fázis a **reverz transzkripció**val indul. Ezt követi a vírusgenomtól vezérelve keletkezett kétszálú DNS-nek a gazdasejt genomjába történő beépülése, a **provírus integráció**. Erről a provírusról történik a szokásos korai és késői fehérjeszintézis (transzkripció és transzláció), ill. a virusgenom replikációja is. A sötét fázist a szokásos módon a virionok érése, majd bimbózásos kiszabadulása követi (a sejt lízise nem következik be). Az a tény, hogy a retrovírus a gazdasejt genomjába integrálódik, lehetőséget teremt arra, hogy a gazdasejt tumorsejtté alakulhasson. Ennek a folyamatnak háromféle mechanizmusa is ismeretes.

 A **krónikusan transzformáló** v. **ciszaktíváló retrovírusok** genomja az elméleti minimumra egyszerűsödött le. Három génjük van: a reverz transzkriptázt kódoló *pol* gén, a többi belső proteint és a kapszomereket kódoló *gag* gén és a peplomereket kódoló *env* gén. A három génen kívül a genom mindkét végén repetitív szekvenciákat (LTR, long terminal repeat) tartalmaz, amelyben promóterek is találhatók. Feltehetően ezek a legprimitívebb retrovírusok alakultak ki először az evolúció során. Mivel beépülnek a genomba, a sejt génregulációjának szabályozásában zavart képesek előidézni. Szelekciós előnyük volt egyrészt azon retrovírusoknak, amelyek nem pusztították el a gazdasejtet, hanem szaporodásra késztették azokat; másrészt azoknak, amelyek az immunrendszer sejtjeibe hatoltak be, s így csökkentették az ellenük való védekezés lehetőségét (leukémia vírusok). A ciszaktíválók akkor képesek a sejt transzformálására, ha **promótert inzertálnak egy egyébként represszált celluláris onkogén elé**, s ezért az onkogén expresszálódhat. Tehát csak közelre hatnak, ezért nevezzük őket ciszaktíválóknak. Viszont ezek a provírus szekvenciák a sejt genomjában átrendeződhetnek, ezért a beépülés után általában hosszú lappangást követően, véletlenszerűen transzformálnak ezen vírusok, akkor amikor a provírus promóter szekvenciájával egy celluláris onkogén elé kerül. Ezért másik nevük: krónikus transzformálók.

 A **transzaktíváló retrovírusok** nevüknek megfelelően távolra is hatnak. Nem kell közvetlen a celluláris onkogén elé inzertálódjanak, mert a *pol*, *gag* és *env* géneken kívül van egy negyedik génjük is. A ***tat* gén terméke** lehet **induktor** hatású, ami megszünteti egy távoli celluláris onkogén represszált állapotát; vagy lehet egy **növekedési faktor receptora** (ez még gyakoribb). Utóbbi esetben a sejt túl sok receptort gyárt, beépítheti őket a plazmamembránjába, s ennek következtében a környezet olyan kicsi növekedési faktor ingerei is osztódásra késztethetik a sejtet, amelyek erre egyébként nem lennének képesek. A humán T-sejtes leukémia vírusok ebbe a csoportba tartoznak.

 Az **akutan transzformáló retrovírusok** az evolúció során a gazdasejtben megszereztek egy celluláris onkogént, s beépítették saját genomjukba, tehát **vírusos onkogént tartalmaznak**. Ez a csoport az előző csoportokhoz képest gyorsan és nagy százalékban transzformálja a fertőzött sejteket (pl. Rous-sarcoma vírus). Ezen az úton a **celluláris onkogének** közül nagyon sok átkerült a **vírusos onkogének** csoportjába is (pl. *c-scr* → *v-scr*; ahol az *scr* egy onkogén, melynek van celluláris és vírusos formája is). Ezek a celluláris onkogének és termékeik nagyon sokfélék lehetnek: növekedési faktorok, azok receptorai, protein-kinázok, nukleáris “végrehajtó” molekulák (DNS-kötő fehérjék). A lényeg, hogy a vírus által bevitt onkogén a sejtben expresszálódva nagy mennyiségű proteint állít elő, ami a sejteket kóros osztódások sorára készteti.

 Végül említést teszünk az ún. **endogén retrovírusok**ról is. Ezek a gazdasejt genomjába stabilan integrálódott provírusok, amelyek sem expresszálódni, sem kihasítódni nem tudnak. Ennek oka valamilyen mutáció: a provírus a fertőzés után integrálódott a genomba, s a mutáció utána következett be. Ez a provírus átadódhat több egymást követő generációnak is anélkül, hogy jelenlétét észrevennénk. A gerincesek genomjai szép számmal tartalmaznak endogén retrovírusokat. Ezek egy része azonban potenciális veszélyforrás: mutagén hatásra reverzió következhet be, s a provírus ismét expresszálódhat, sőt transzformálhat is.

AIDS-vírusok

 Az **AIDS** (acquired immunodeficiency syndrome) kórokozói a **HIV-1 és -2** (human immunodeficiency virus); az elsőt az USA-ban, a másodikat Afrikában izolálták. Az AIDS-et 1981-ben az USA-ban diagnosztizálták először, azóta pandémiás, a pandémiát a HIV-1 okozza. A vírusok génszerkezete jóval bonyolultabb az RNS-tumorvírusoknál.

 Az AIDS elsősorban nemi betegség (STD), de vérrel, vérkészítményekkel (hematogén v. nosocomialis út) ill. a méhlepényen keresztül is terjed. Kivételes esetben előfordulhat nyállal, anyatejjel, könnyel való terjedés is, rovarok közvetítő szerepét eddig nem sikerült kimutatni. Levegővel, vízzel, élelmiszerekkel, használati tárgyakkal a HIV nem terjed. Terjedési módjainak megfelelően rizikócsoportok az intravénás kábítószeresek, a szexuális partnereiket gyakran váltogatók, s különösen a homoszexuális férfiak (pontosabban az anális közösülés veszélyes, mert a végbél hámrétege sokkal vékonyabb mint a hüvelyé, emiatt jóval sérülékenyebb, tehát a vírus könnyebben a vérbe kerülhet).

 A vírus a celluláris immunválaszban kulcsszerepet betöltő T-limfocitákban szaporodik, ráadásul azoknak is abban a populációjában, amelyik összekapcsolja a humorális és a celluláris immunválaszt, ezért végeredményben mindkettőt szuppresszálja. Az immunrendszer összeomlása következtében másodlagos betegségek jelentkeznek az AIDS talaján, amelyeket sokszor opportunista patogének okoznak (ezek a mikrobák az immunkompetens egyéneket nem v. csak gyengén betegítik meg). A kifejlődő AIDS kezdetben lázzal, rossz közérzettel, erős fogyással jár, amit krónikus hasmenés, nyirokcsomó-duzzanatok kísérnek. Később aztán az általános leromlás közepette valamelyik opportunista kórokozó (vírusok, baktériumok, gombák és protozoonok egyaránt szóba jöhetnek) letális kimenetelt eredményez.

 Az AIDS ellen kellő hatékonyságú gyógyszerrel nem rendelkezünk. Leghatékonyabbnak sokáig a reverz transzkriptázt gátló bázisanalógok, mindenekelőtt az AZT (3’-azido-3’-deoxitimidin) számított, ma leginkább a kombinált kezeléseket (koktélok, az AZT-t kombinálják más enzimeket, pl. a HIV proteázát gátló gyógyszerekkel) alkalmazzák, egyelőre csak mérsékelt eredményekkel.

 Védőoltás egyáltalán nincs még (a HIV erősebben variábilis, mint az influenzavírusok!), a betegség megelőzésére a HIV-pozitívak szűrővizsgálatokkal történő kiszűrése és a lakosság körében végzett felvilágosító kampányok állnak rendelkezésre. 1994-es adatok szerint addig a Földön összesen mintegy egymillió manifeszt AIDS-est regisztráltak, a HIV-pozitívak számát pedig 10-12 millióra becsülték. Magyarországon ugyanaddig 373 HIV-pozitív vált ismertté, közülük 148 volt manifeszt AIDS-es, ill. 86 meg is halt. A HIV-pozitívak között a férfiak abszolút túlsúlya az egész Földön tapasztalható.

***Rhabdoviridae* család**

 A rhabdovírusok helikális szimmetriájú, lövedék alakú, peplonos vírusok egyszálú RNS-sel. Sok állatpatogén tagjuk között néhány emberi megbetegedést is okoz.

Rabiesvírus

 A család legfontosabb tagja a **veszettség (lyssa, rabies)** kórokozója. A vírus patogenitási spektruma széles: a leggyakoribb kutya, macska, róka mellett más házi és vadállatok is áldozatául eshetnek. A beteg állat nyálával terjed a vírus az emberre (antropozoonózis), emberről emberre viszont általában nem terjed. Hosszú, 1-2 hónapos inkubációs idő után a betegség depresszióval kezdődik. Utána a tünetek fokozódnak, és a központi idegrendszer károsodása miatt bénulások lépnek fel, a nyelőizmok görcse víziszonyt eredményez. A tünetek megjelenése után a betegség gyógyíthatatlan.

 Megelőzéséhez tartozik a kutyák kötelező védőoltása, a fertőzöttgyanús egyéneket pedig a veszély fokának és az eltelt időnek a függvényében aktív v. passzív védőoltásban kell részesíteni. Hazánkban a kutyák oltása óta egyébként a veszett macskák gyakorisága (40-90/év) közel duplája a veszett kutyákénak (20-60/év). A legveszélyesebbek a veszett rókák: egyrészt gyakoriságuk messze a legnagyobb (700-1200/év), másrészt viselkedésük miatt (szelíddé válnak, nem félnek az emberektől, hanem a közelükbe férkőznek, s nyálukkal fertőzhetik az őket megsimogató gyanútlan személyeket, leginkább gyerekeket). A rókákkal ellentétben, a veszett kutyák és macskák többnyire dühöngővé válnak, s harapásukkal fertőznek más állatokat és embereket egyaránt.

***Togaviridae* család**

 A togavírusok nevüknek megfelelően peplonnal rendelkeznek, kubikális szimmetriájúak, RNS-ük egyszálú. Hemagglutináló képességük jellegzetes. Sok humán patogén is van köztük, ezek zömmel arbovírusok.

Alphavírusok

 Az **alphavírusok** madarakban, rágcsálókban szaporodnak, és szúnyogok csípésével kerülhetnek az emberbe (arbovírusok, antropozoonózis). A betegségek endémiás jellegűek Afrika és Amerika egyes területein, annak megfelelően, hogy egy adott alphavírus milyen gerincesekben és szúnyogokban képes szaporodni ill. azok hol élnek. A kifejlődő kórképek a vírustól függően elég változatosak és súlyosak, a tünetek lehetnek: encephalitis, hepatitis, nephritis, haemorrhagiás láz, bőr- és nyálkahártya-kiütések.

Rubeolavírus

 A togavírusok közé tartozik a **rózsahimlő (rubeola)** kórokozója is. A rubeola igen elterjedt, enyhe lefolyású gyermekbetegség, aerogén úton terjed. 2-3 hetes lappangás után bőrkiütésekkel (virémia), esetleg lázzal, nyirokcsomó-duzzanatokkal jelentkezik a betegség, amely néhány nap alatt gyógyul. A rubeolára azóta fordítanak nagyobb figyelmet, mióta kiderült, hogy terhes nőkre, pontosabban magzatukra nagyon veszélyes (**teratogén** hatás). Ha a terhesség első 3 hónapjában az anya fertőződik, a vírus a placentán átjutva a magzatra kerül, és gátolja az organogenezist. Hogy ez mely szervekre terjed ki, ez a fertőzés idejétől függ, de egyaránt károsodhat a magzat szíve, idegrendszere, látása, hallása.

 A rubeolás fertőzést életre szóló immunitás követi. Szerencsére a fertőzés többnyire gyermekkorban lezajlik, a nőknek kb. 10%-a marad fogékony, mire felnőtté válik. Náluk terhesség esetén veszélyhelyzet alakul ki, ezért passzív védőoltást indokolt adni. A terhes nők véréből lehet kimutatni a rubeolavírus elleni antitestet, s ez alapján eldönthető, hogy az illető átesett-e már addigi élete során rubeolás fertőzésen. Ha igen, akkor roppant fontos eldönteni, hogy a fertőzés friss-e avagy régebben következett be (IgM/IgG próba, ld. később). Hazánkban néhány éve az MMR védőoltás kötelező, amely élő attenuált rubeolavírust is tartalmaz, így ezen betegség veszélyével a jövőben egyre kevéssé kell majd számolni.

**Bakteriofágok**

 Az emberre közvetlen veszélyt jelentő humán parazita vírusok után a **bakteriofágok**kal és közegészségügyi jelentőségükkel foglalkozunk röviden. A bakteriofágok olyan vírusok, amelyeknek gazdái prokarióta sejtek, baktériumok. A baktériumok sejtjeit, telepeit szabályosan feloldják, lizálják; ez a fágfertőzés **litikus formá**ja. Szigorú gazdaspecifikusság jellemzi őket, gyakran nemcsak baktériumfajra, hanem törzsre is specifikusak. Ezért a fágokat a felfedezésük utáni időkben még terápiás célra is megpróbálták felhasználni (“*d’Herelle* terápia”), ez azonban tévútnak bizonyult.

 Genomjukat, szimmetriájukat, peplonjukat illetően ugyanazok a variációk előfordulnak a fágok között is, mint ami az állati vírusokra jellemző volt. Gyakori, de nem kizárólagos a komplex szimmetria: a **farkos fágok** egy kubikális fejjel és egy helikális farokkal rendelkeznek. Ezek a farkos fágok talpi lemezükkel tapadnak meg a baktérium felszínén, s enzimesen bontani kezdi a sejtfalat. Ezután a farki rész összehúzódik, a feji részből pedig a nukleinsav behatol a sejtbe (**injekció**, a penetráció és a dekapszidáció paralel bekövetkezése).

 A gyakori **litikus forma** (tk. produktív infekció) mellett létezik a **profág forma** is, ami a proliferatív infekció analógja. Az ún. **temperált fágok** (“időzített” fágok) képesek integrálódni a prokarióta genomba, profággá alakulnak, nem lizálják a sejtet, hanem együtt szaporodnak vele. A sejt tulajdonságai közben megváltozhatnak, hiszen a fág új genetikai információt visz a baktériumba. A profágokat hordozó baktériumokat **lizogén baktériumok**nak, tulajdonságaik megváltozását pedig **lizogén konverzió**nak nevezzük. A lizogén baktériumokban spontán (**fágindukció**)v. mutagén hatásokra (**lizogénia**) a fág aktíválódhat, kihasadhat a genomból, és lizálhatja a baktériumot.

 Az emberre közvetlen veszélyt nem jelentő bakteriofágok közegészségügyi jelentősége kettős. Egyrészt lizogén konverzió révén a baktérium **patogenitás**a ill. **gyógyszerrezisztenciá**ja megváltozhat: nem patogén törzsek exotoxint kezdenek termelni ill. valamely antibiotikumra eddig érzékeny törzsek rezisztenssé válnak. Másrészt szűk gazdaspecifitásuk a baktériumok **rendszerezés**ében ill. a **járványtan**ban teszi a fágokat hasznossá. Egyes baktériumok (szalmonellák, shigellák, staphylococcusok, *Escherichia coli*) törzsei **fágspektrum**aik alapján elkülöníthetők egymástól, s így pl. egy szalmonellajárvány esetén meg lehet határozni, hogy melyik törzs okozza az epidémiát, s az kitől ered. Ily módon a hatékony terápia a betegek körében hamarabb megindítható.

**Prionok**

 A juhok **súrlókór**jának (scrapie) kórokozóját vizsgálva az a megdöbbentő felfedezés került napvilágra, hogy vannak olyan fertőző ágensek, amelyek csak fehérjéből állnak. Információtárolásra és annak átadására képtelenek, hiszen nukleinsavat nem tartalmaznak, mégis a megtámadott szervezetben szaporodásra képesek. **Prion**oknak nevezték el őket (protein only). Szaporodásukkal kapcsolatban különböző elméleteket gyártottak: (1) ezek a fehérjék templátként szolgálnak önmaguk szintéziséhez (fehérje templátos transzláció elmélete); (2) e fehérjék is példái a biológiai információátadás megfordulásának, s információjuk nukleinsavakra íródik át (reverz transzlációs elmélet); (3) a prionok tartalmaznak egy kicsiny nukleinsavat, aminek kimutatása még nem sikerült (virino elmélet).

 A fenti három elmélet persze mind megdőlt, s tényként igazolódott a negyedik, mely szerint a prionokat is gének kódolják, s génjeiket gazdasejtjeik genomjában kell keresnünk! A többes szám használata azért indokolt, mert a juhok súrlókórja mellett további prionok váltak ismertté, mint a **kergemarhakór** (BSE, bovine spongiform encephalopathia, ld. lejjebb), a humán **kuru** és a **Creutzfeldt-Jakob-betegség (CJD)** kórokozói. A kurut új-guineai bennszülötteken járványos formában figyelték meg, a CJD pedig szerte a világon előfordul sporadikusan.

 Valamennyi fent megnevezett prionok által okozott betegség fő tünete a **spongiform encephalopathia** (szivacsos agyvelő-károsodás). Hosszú inkubációs idő után fejlődnek ki, ami több év is lehet, ezért régen lassú “vírus”-fertőzéseknek nevezték őket. A tünetek megjelenése után viszont gyors és megállíthatatlan általános leromlás és 100%-ban letális kimenetel jellemző rájuk. Az elsődleges anatómiai károsodások mindig az agyra korlátozódnak, de ezt a mozgásképesség teljes leépülése, az egész test remegése, legyengülése és súlyos pszichózis kíséri. A halál közvetlen oka lehet másodlagos betegség (pl. pneumonia) v. éhhalál, hiszen a végső stádiumban már nyelni sem tud a beteg. További jellegzetesség, hogy sem gyulladás, sem immunválasz nem jelentkezik. A hajlam feltehetően öröklődik; a CJD-nél figyelték meg, hogy egyes családokban több eset is előfordult különböző generációkban.

 A prionokról sokáig azt gondolták, hogy szigorúan fajspecifikusak, aztán a kuru és a CJD sikeres átvitele majmokra kétségeket ébresztett ebben. Emberről emberre terjedését illetően a kuru esetén igazolódott, hogy a bennszülöttek közötti járvány rituális kannibalizmussal terjedt, amikor az elhunytak agyvelejét is elfogyasztották társaik. A CJD nosocomialis átvitelére egy eset ismert, amikor szaruhártya-transzplantációval vitték át a priont egy egészséges személyre. A prionok fizikai és kémiai hatásoknak roppant ellenállóak: formaldehidre, proteázokra rezisztensek, ionizáló sugárzások és 80oC-os hőkezelés nem inaktíválja őket. Jelenlegi ismereteink szerint 1 mólos NaOH-dal történő kezelés és az autoklávozás elegendő hatástalanításukhoz. Különös jelentőségű a formalinnal szembeni rezisztenciájuk, hiszen a kórházakban a boncolási anyagokat formalinban tárolják, amiben minden egyéb kórokozó elpusztul, de a prionok bizony nem! Ha a formalin túlzottan felhígul, akkor bizonyos penészek is túlélhetnek, sőt szaporodhatnak benne, de a prionok a *tömény* formalint is bírják.

 A legújabb eredmények szerint a prionok módosult **membránfehérjék**, melyeknek elsődleges szerkezete nem is változott meg, csak a másodlagos és harmadlagos szerkezetük: az egyébként főleg -helikális struktúra alakult át főleg -lemezessé. Az átalakulás autokatalitikus (self-chaperone?), de a folyamat elindulásának termodinamikai valószínűsége roppant kicsi, mert a membránfehérjék normál szerkezete is nagyon stabil, bár a prionos szerkezet még stabilabb (az átmenethez viszont egy jelentős aktíválási szabadentalpia-gáton kell átjutni). Ezek a membránfehérjék egyébként nem esszenciális Ca2+-csatornák, s a szerkezet megváltozása a Ca2+ sejtbe áramlásával jár, ami oxidatív és lizoszómális degeneratív folyamatokat indít el, s a sejt pusztulásához vezet.

 Míg a normál Ca2+-csatornák a membránba ágyazódnak, addig prionvariánsuk bejut a citoplazmába, ahol lizoszómák fagocitálják őket. Most következik a legmegdöbbentőbb folyamat: a citoplazmamembrán ezen Ca2+-csatornái autokatalitikusan mind átalakulnak prionná, s bejutnak a sejtbe. A sejt észreveszi, hogy “elfogytak” ezek a fehérjék a membránból, s elkezdi génjüket expresszálni. Az újonnan termelt membránfehérjék persze az autokatalitikus hatás miatt szintén prionná alakulnak, ami újabb szintézist indukál. Így “szaporodnak” a prionok! A fertőzött sejt lízise után a prionok kijutnak a sejtközötti állományba, s megfertőzik a szomszédos sejteket, ily módon terjed tovább a fertőzés. Az ember pedig fertőződhet a táplálékkal (pl. a kuru terjedése kannibalizmussal), s a prionok felszívódnak a tápcsatornából, majd a vérpályákon eljuthatnak az agyba. A CJD kialakulása feltehetően inkább spontán folyamat, bizonyos mutációk a megfelelő Ca2+-csatorna génjében csökkenthetik a prionná alakulás aktíválási szabadentalpiáját, s ezzel megnövelik a kóros átalakulás esélyét. Ez magyarázatot adhat a megfigyelt családi előfordulásokra is.

 Egerek prionjai is ismertek már, amelyek kísérleti célokra kiválóan alkalmazhatók. Innen tudjuk azt is, hogy ezek a membránfehérjék egyébként nem esszenciálisak. Az a mutáns egér, melynek genomjából eltávolították a prionná alakítható Ca2+-csatorna génjét, normálisan életképes marad, és rezisztens erre a prionfertőzésre, míg a vad típusú egerek természetesen fogékonyak rá. A különböző gazdaspecifitású prionok szekvenálása után ma valószínűleg látszik az az elmélet, hogy különböző fajok között a prionok csak korlátozottan vihetők át az evolúciós távolság függvényében, pl. amíg ember és majom ill. juh és szarvasmarha között lehetséges az átvitel, addig szarvasmarha és ember között valószínűleg (és remélhetően) nem.