

# **DNS VÍRUSCSALÁDOK**

***ADENOVIRIDAE***

***PARVOVIRIDAE***

***POXVIRIDAE***

**HEPADNAVIRIDAE**

**HERPESVIRIDAE**

**PAPILLOMAVIRIDAE**

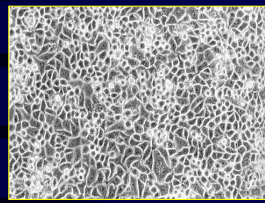
**POLYOMAVIRIDAE**

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

# **ADENOVÍRUSOK**

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

(1949. Enders és mtsai: szövettenyésztés)  
 1953. Rowe és mtsai: eltávolított tonsillák



szövettenyészet

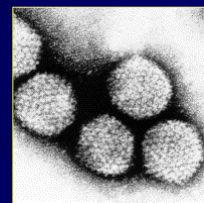
„vakpasszázs”



sejtpusztulás (cytopathogén hatás)

**AD** (Adenoid Degeneration)  
**APC** (Adenoidal-Pharygeal-Conjunctival)  
**ARD** (Acute Respiratory Disease)  
**RI** (Respiratory Illness)

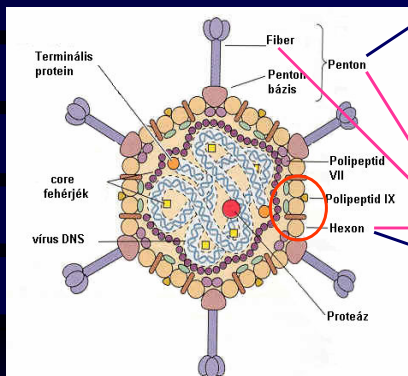
**ICTV: ADENOVÍRUS**  
**(1956) Adenoviridae**



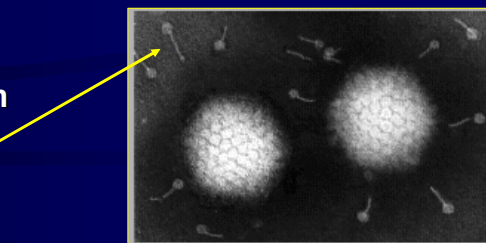
adenovírus virion

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

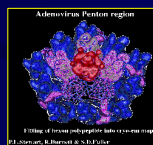
**Morfológia: kubikális (ikozahedrális), 90-100 nm**



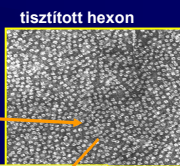
**hexon:** lapokon és éleken, hat szomszéd, közös KK antigén  
**penton/fiber:** csúcsokon, öt szomszéd, kötődés a receptorokhoz, hemagglutináció, korai citotoxikus reakció (korai CP), típus- és altípus specifikus antigének



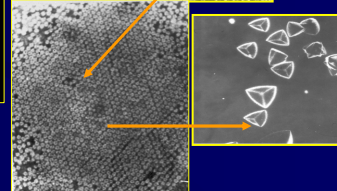
**Kapszomerek**



Penton bázis a peripentonális hexonokkal



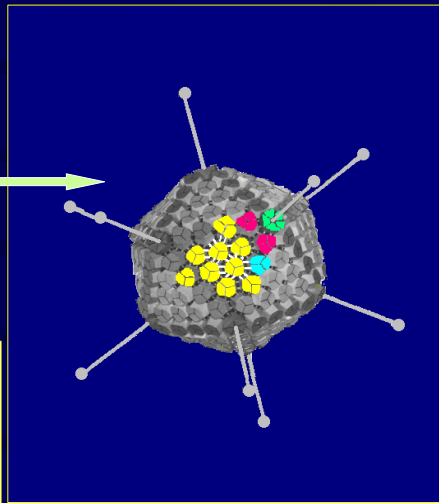
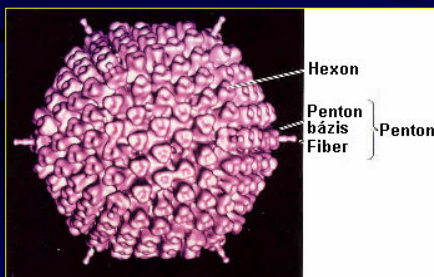
tisztított hexon



két és háromdimenziós hexonkristály

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

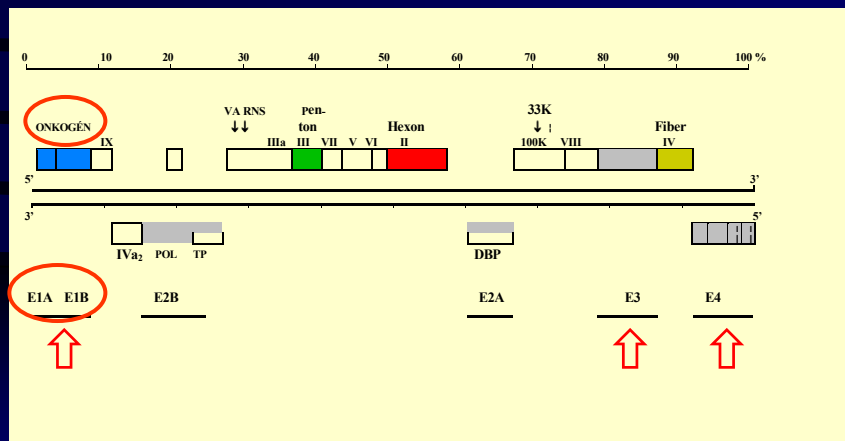
## ADENOVÍRUS 3D SZERKEZETE és a VIRION MOLEKULÁRIS SZERVEZŐDÉSE



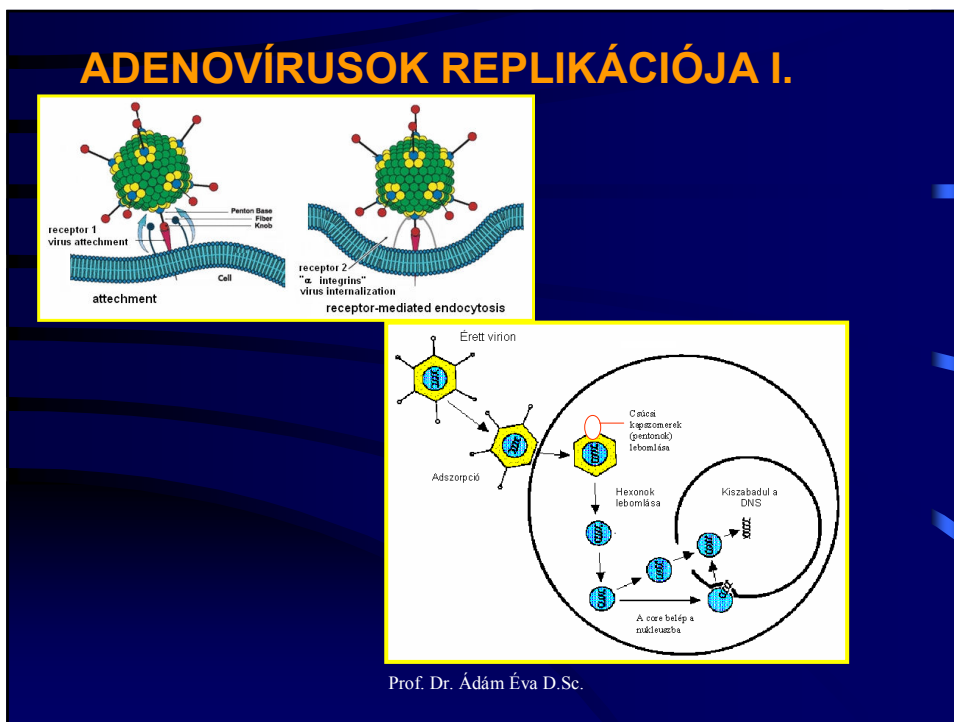
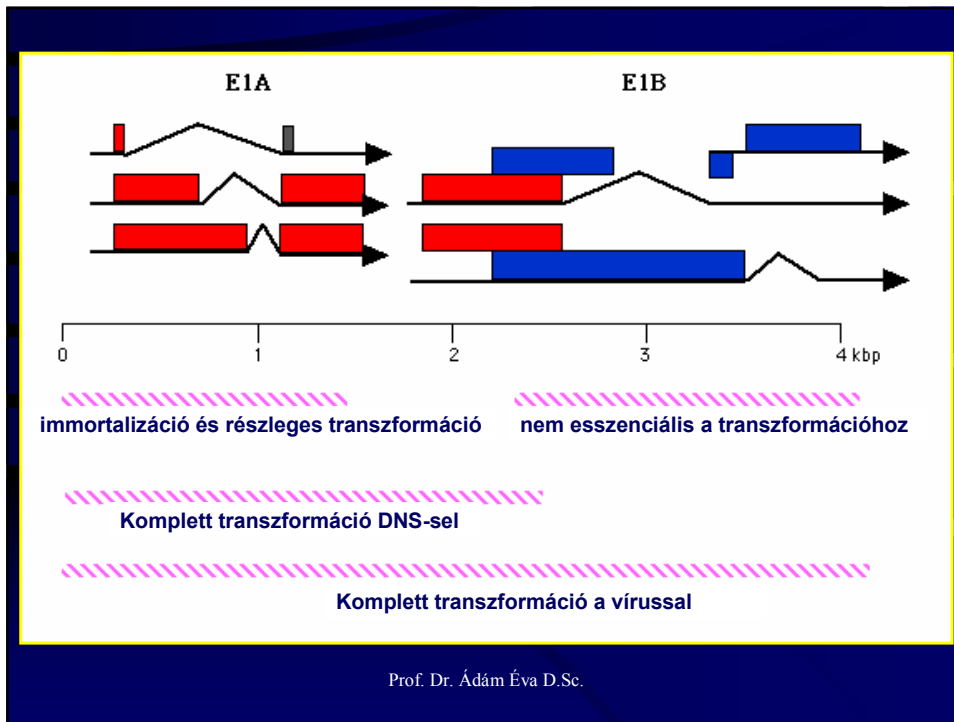
Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

## ADENOVÍRUSOK NUKLEINSAVÁNAK SZERVEZŐDÉSE

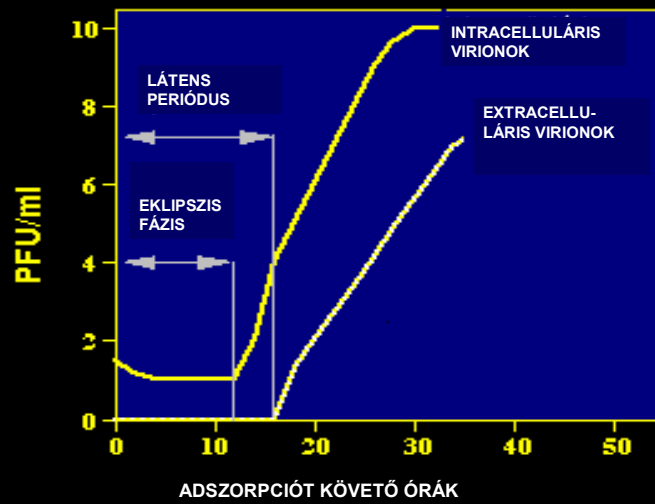
Nukleinsav: ds lineáris



Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.



## ADENOVÍRUSOK REPLIKÁCIÓJA II.



Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

## ADENOVÍRUSOK RENDSZERTANA

Genusok: **AVIADENOVIRUS** (madarak)  
**ATAADENOVIRUS** (kérődzők, hüllők, madarak,  
bozótos farkú oposzum)  
**SIADENOVIRUS** (békák, madarak)  
**ICHTADENOVIRUS** (új!, halak)

**MASTADENOVIRUS** (emlősök)

**7 csoportban** (fiber hossz, G+C tartalom,  
onkogenitás, hemagglutináció)

**52 humán szerotípus**

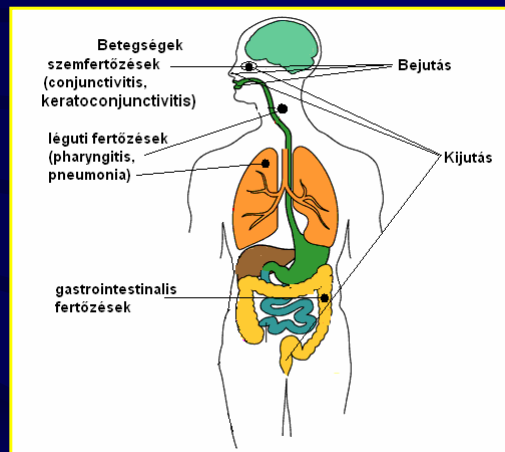
A-B onkogén, 3+9 típus (újszülött állat)  
C-D transzformál, 4+32 típus (szövettenyészet)  
E ? (1 típus, „ős”)  
F (2 típus, enterális)  
G (új) (1 típus, enterális)

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

# ADENOVÍRUSOK ÁLTAL OKOZOTT MEGBETEGEDÉSEK

Több szerotípus - azonos kórkép  
Egy szerotípus - több kórkép

**Latencia!**



Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

## LÉGÚTI FERTŐZÉSEK:

pharyngitis: 1, 2, 3, 5, 7

akut légúti betegség (újoncok): 4, 7, 14, 21

pharyngoconjunctivalis láz: 3, 7

pneumonia: 1, 2, 3, 7

pertussis-szerű szindróma: 5

## SZEMFERTŐZÉSEK :

pharyngoconjunctivalis láz (conjunctivitis),  
epidémiás keratoconjunctivitis: 8, 19, 37 (uszoda,  
nosocomialis: szemcseppek, tonometer) minden  
korcsoport

follicularis conjunctivitis: 3, 4, 11



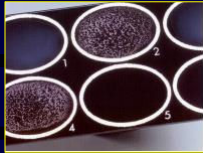
## HÚGYÚTI FERTŐZÉS:

akut haemorrhagias cystitis: 11, 21 (gyermekek, fiatal felnőttek)

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

## TÁPCSATORNA FERTŐZÉSEK:

gastroenteritis: 40, 41, (csecsemők, gyermekek), második leggyakoribb (1. Rotavírus) AV52: felnőttek gastroenteritise  
diagnózis: EM, ELISA vagy latex agglutináció



## IMMUNSZUPPRESSZÁLTAK FERTŐZÉSEI:

encephalitis, pneumonia, gastroenteritis  
(új szerotípusok: 34, 35)

**Adenovírusok és az AIDS : súlyosítja a fertőzöttek állapotát, E1A korai génterméke transzaktiválja a HIV transzkripcióját**

(Megelőzés: "élő" adenovírus szerotípusok: 4 és 7 enterosolvens kapszulában)

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

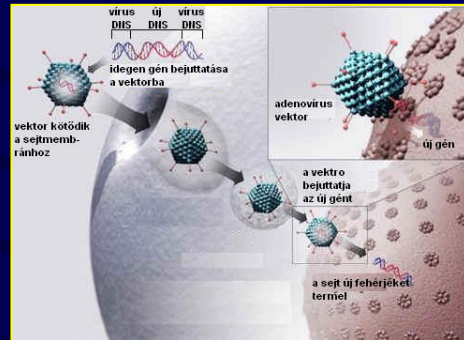
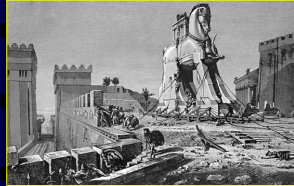


## ADENOVÍRUS FERTŐZÉS OKOZZA AZ ELHÍZÁST?

- AdV-36 állatkísérletben testsúly megnégyszereződését okozza
- Szerológiai vizsgálattal az elhízottak 30 %-ban antitest található
- Cseppfertőzéssel terjed, de a zsíresejteket támadja meg
- *Elhízás elleni védekezés - védekezés egy fertőző betegség ellen?*

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

# REKOMBINÁNS ADENOVÍRUSOK (GÉNTERÁPIA)



## ELŐNYÖK

- széles sejtropizmus
- extrakromoszomális működés
- biztonságos
- jól szaporítható
- sokáig eltartható
- alkalmazási mód széleskörű
- kiváltott immunitás jó

## HÁTRÁNYOK

- széles sejtropizmus
- gyulladásos reakciók
- direkt toxicitás
- immunválasz

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

## I. generációs adenovírus vektorok

- az idegen gén az **E1a** és **E1b** régiók között, replikáció defektív, rövid idejű alkalmazhatóság, alkalmas szomatikus sejtek (tüdő, máj, izom, ér, agy) genetikai modifikációjára. Vakcina: HBV, HSV, CMV, HIV, parainfluenza-3, rotavírus, coronavírus, malária, leishmania

## II. generációs adenovírus vektorok

- hosszú idejű génterápiára alkalmazzák, de indukálja a gazdaszervezet immunválaszát (gátolja az ismételt alkalmazás hatásosságát), a sikertelenség elkerülhető, ha megfelelően változtatják a vektorokat

## III. generációs adenovírus vektorok

- "gutless" vektorok (helper dependens)

Megváltoztatott felszíni receptorok (fiber), irányított adszorpció

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.



### Idegen gének bejuttatásának célja:

tumoros betegségek *immunterápiája* (citokin gének),  
*molekuláris terápia* (tumorszuppresszor gének),  
*vírusterápia*,  
*génhibán alapuló betegségben géncsere*  
vakcinálás

- *cysticus fibrosis* (tüdő, bakteriális fertőzések veszélye)
- agy-, fej- és nyaktáji-, mell-, méhnyak-, vese-, prosztata-, vastagbél tumorok, krónikus lymphocytas leukaemia, melanoma
- cardiovascularis betegségek

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

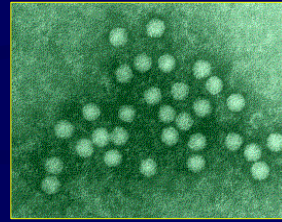
## PARVOVÍRUSOK (*parvus: nagyon kicsi*)

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

Morfológia: **ikozahedrális**

Nukleinsav: **ss DNS**

Replikáció: sejtmag



20 nm

## RENDSZERTAN

Család: **Parvoviridae**

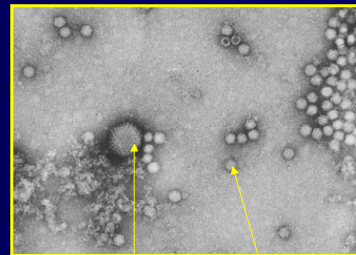
Genusok: **PARVOVIRUS (RA-1)**

**ERYTHROVIRUS (B19)**

**BOCAVIRUS (humán bocavírus)**

**DEPENDOVIRUS (AAV)**

**DENSOVIRUS** (állati kórokozók,  
szopornyica kutyák hasmenéses  
megbetegedése, vakcina)



Adenovírus AAV

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

Table 2. Respiratory viruses during 2000/01-2007/08 seasons

Virus	Influenza season (September-August)							Total	
	2000/01	2001/02	2002/03	2003/04	2004/05	2005/06	2006/07		2007/08
1. Respiratory syncytial virus	116	107	75	96	208	271	294	350	1,517
2. Human metapneumovirus	-	-	94	60	137	313	207	240	1,051
3. Parainfluenza virus	70	61	134	61	208	111	169	143	957
Parainfluenza virus not typed	-	-	8	1	1	2	4	2	18
Parainfluenza virus 1	14	14	31	7	66	34	52	40	258
Parainfluenza virus 2	36	4	18	7	45	9	24	14	157
Parainfluenza virus 3	20	43	77	46	95	66	89	86	522
Parainfluenza virus 4	-	-	-	-	1	-	-	1	2
4. Rhinovirus	21	18	22	42	57	147	157	134	578
5. Human bocavirus	-	-	-	-	-	-	-	29	29
6. Coronavirus	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Influenza virus A H unknown	-	1	1	-	1	1	-	-	4
Influenza virus A H1	1,891	3,282	1	5	184	1,375	638	3,819	11,190
Influenza virus A H3	811	3,129	5,172	4,847	2,564	3,428	2,396	532	22,379
Influenza virus B	2,417	1,910	2,626	293	3,400	529	2,041	319	13,535
Influenza virus C	-	11	-	32	3	23	10	20	99
Total	5,326	8,519	8,125	5,436	6,762	6,198	5,887	5,587	51,840

(Infectious Agents Surveillance Report: Data based on the reports received before September 23, 2008)

IASR

Infectious Agents Surveillance Report

**Bocavírus fertőzés: súlyos pneumonia és enterális tünetek (hasmenés)**

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

## “ÖTÖDIK” BETEGSÉG (“FIFTH DISEASE”)

**B19: Erythema infectiosum (kanyaró, skarlát, rubeola, bányahimlő és az „ötödik betegség”)**

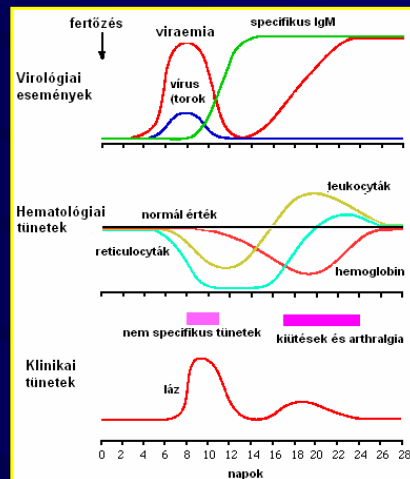
cseppfertőzés (70 %-os szeropozitivitás),  
influenzaszerű tünetek, kiütések  
arcon (gyermekek), végtagokon  
(felnőttek)



Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

**Komplikációk:** arthritis, arthralgia,  
aplasticus anaemia, immundeficiens állapotban  
krónikus anémia (specifikus affinitás a vvt-hez),  
magzati károsodás (hydrops), koraszülés, vetélés

**Diagnózis: szerológia**  
(antigén: MEA, ellenanyag: IgM)

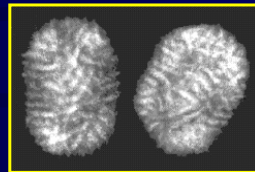
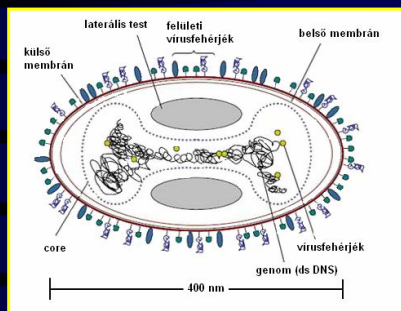


Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

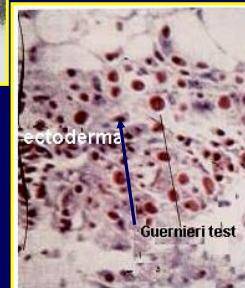
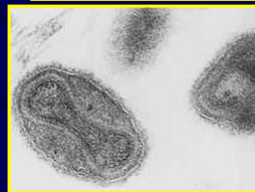
# POXVÍRUSOK

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

**MORFOLÓGIA:** komplex, ovoid (tégla), laterális testek, peplon, 100 polipeptid, lipidek, szénhidrátok



(300-240 nm)



**NUKLEINSAV:** ds, lineáris

**REPLIKÁCIÓ:** citoplazma,  
zárványok: Guernieri-féle testek

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

# POXVÍRUSOK RENDSZERTANA

CSALÁD: **Poxviridae**

Alcsaládok: **ENTOMOPOXVIRINAE** (alcsalád) rovarok  
poxvírusai

**CHORDOPOXVIRINAE** (gerincesek  
poxvírusai)

Genusok:

**ORTHOPOXVIRUS: VARIOLA, VACCINIA**  
(COWPOX),  
**MONKEYPOX**

**MOLLUSCIPOXVIRUS: M. CONTAGIOSUM**

**YATAPOXVIRUS: YABAPOX, TANAPOX**

**PARAPOXVIRUS: ORF**

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

## ORTHOPOXVIRUS

**VARIOLA VÍRUS, VARIOLA VERA (fekete himlő)**

Variola minor (Alastrim, cotton pox, milkpox, white pox, Cuban itch)

Vaccinia vírus (ritka komplikáció, posztvakcinációs)

Monkeypox vírus (generalizált, pusztulával)

Cowpox vírus (lokális kifekélyesedő bőr elváltozás)

Fekete himlő klinikai megjelenés szerinti besorolása

*Variola vera discreta*  
(diszkrét papulák)

*Variola vera confluens*  
(confluens papulák)

*Hemorrhagias variola*  
(fulminans)

“lapos” fekete himlő (a léziók  
nem emelkednek ki a  
bőrfelszínből)

*Purpura variolosa*

*Purpura pustulosa  
haemorrhagica*

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

## FEKETE HIMLŐ

- 1796: **VAKCINÁCIÓ**
- 1979: **ERADIKÁCIÓ**
- **JELLEN: BIOLÓGIA FEGYVER**



Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

## VARIOLA MAJOR (fekete himlő)

Variola (latin varius) : foltos  
varus: pattanás, kiütés, pörsenés

Kb. 3000 évvel ezelőtt, Kína, India, Nyugat-Afrika

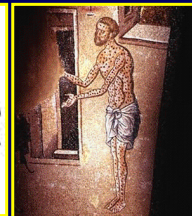
1700-as évek: Európa

1721: Amerika

a nagy járványokban: kb. **100** millió halál,  
**200** millió betegnél maradó heg és vakság



V. Ramses fáraó múmiája



Mozaik a XIV. századból



szifilisz



Small pox(pox/pock: himlő/szifilisz)



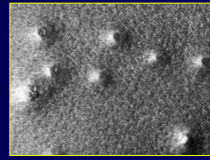
Fekete himlő

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

**TERJEDÉS:** cseppfertőzés, direkt kontaktus, inkubáció: 7-17 nap

**TÜNETEK (macula-papula-vesicula-pustula)**

Bőr (tenyér és talp kivételével)



4. nap



7. nap

centrifugális terjedés  
máj, lép, tüdő, csont

inkubáció  
bőrtünetek előtt megjelenése

bőrtünetek

pörkösödés  
pörk leesés  
maradó hegek

**Fekete himlő**

7-17 nap  
2-4 nappal láz,  
rossz közérzet  
arc, kar, láb, talp,  
tenyér  
10.-14. nap  
14.-28. nap  
+

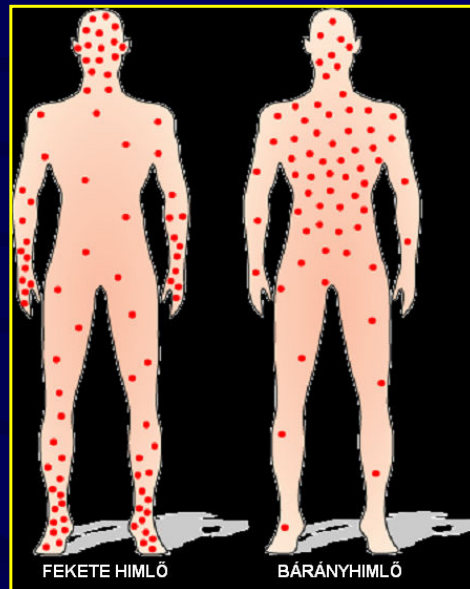
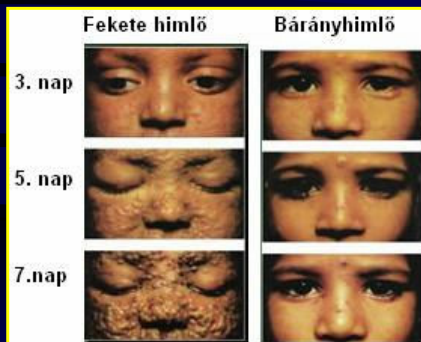
**Báránymimlő**

14-21 nap  
-  
törzs  
4.-7. nap  
14. nap után  
-

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

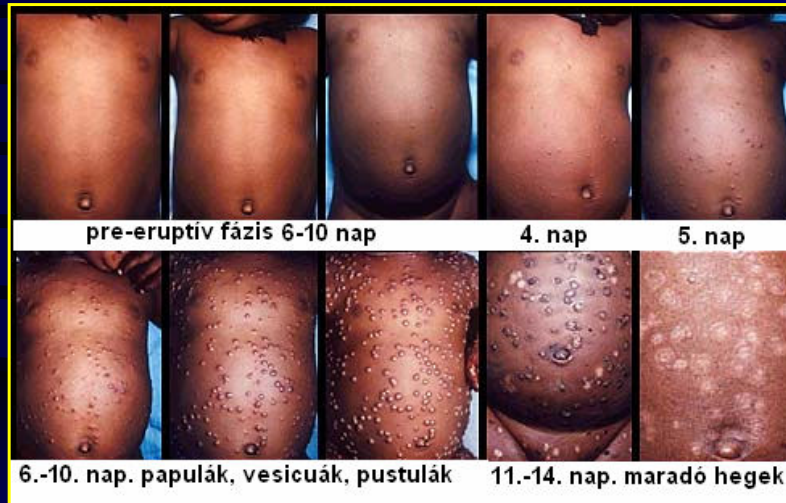
**FEKETE HIMLŐ (poxvírus)  
és  
BÁRÁNYHIMLŐ (herpesvírus)**

**BŐRTÜNETEINEK  
ELHELYEZKEDÉSE A  
TESTFELSZÍNEEN**



Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

## Variola major



Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

**DIAGNÓZIS:** direkt víruskimutatás,  
vírus-izolálás,  
vírus-antigén kimutatás,  
szerológia vizsgálatok: HAG, ELISA, RIA, IF

### DIFFERENCIÁL DIAGNÓZIS

(más poxvírusok, enterovírusok,  
herpesvírusok (varicella,  
generalizált herpes),  
bakteriális (secunder syphilis)  
fertőzések, kontakt dermatitis)

Variola minor (alastrim)



**Mortalitás 30-50 %**

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.



## KOMPLIKÁCIÓK

bronchitis , tüdő oedema, arthritis,  
osteomyelitis, encephalitis, kerat  
cornea fekély (vakság)

Terhesség: perinatalis fertőződés,  
congenitális fertőzések



## VAKCINÁCIÓS KOMPLIKÁCIÓK



Szöveti necrosis az  
oltás után



Generalizált vaccinia  
fertőzés



Eccema vaccinatum

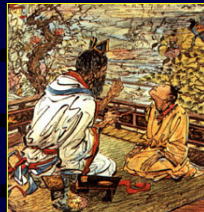


Autoinoculatio

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

## Megelőzés

### Varioláció



X. század, Kína, intranasalis "oltás"  
(inokulálás) a fekete himlős var orr  
nyálkahártyára helyezésével



XVIII. század, a törökországi brit konzul felesége  
annyira biztos volt a fenti módszer  
hatásosságában és veszélytelenségben, hogy a  
saját gyermekeit „védte” ezzel a módszerrel  
(1717), és erről értesítette a brit királyi családot  
is, ahol szintén bevezették az immunizálás ezen  
módját

Lady *Mary Montague* (1717)

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

## Megelőzés Vakcináció

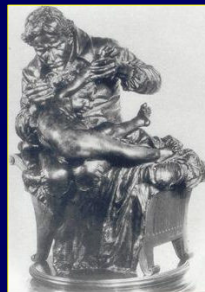


JENNER, E.  
(1749-1823)

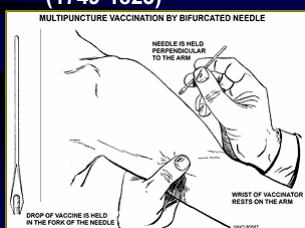
„a tehenhimlőben megbetegedett  
fejőnők immunisak a fekete himlővel  
szemben”

1798: vakcinálás élő vírussal  
(Poxvirus officinale)

vacca (latin): tehén → **vakcina**,  
**vakcináció**



Az első vakcinálás:  
James Phipps, 8 éves  
kisfiú (London)



(scarificatio)



oltóláncza



Új védőoltás: **szövet-  
tenyészet**en tenyésztett  
**vaccinia vírus**

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

## WHO ERADIKÁCIÓS PROGRAM

- ⇒ hatásos oltóanyag van
- ⇒ állati rezervoár nincs

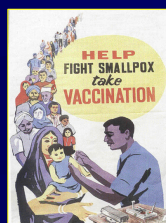
1977. Utolsó természetes eset Szomáliában

1978. Laboratóriumi fertőzés Angliában

1979. WHO deklaráció a világhimlőmentességéről

1983. Utolsó két laboratórium: CDC, Atlanta **USA**,  
Virologiai és Biotechnológiai Központ, Koltsovo,  
**Oroszország**

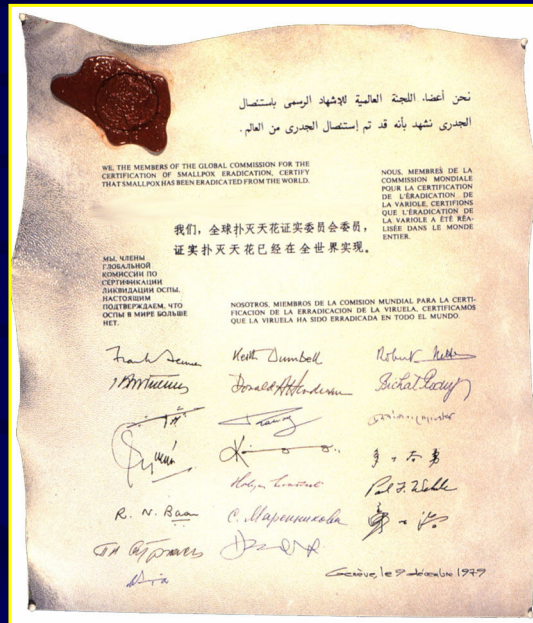
1996. WHO, az utolsó törzsek megsemmisítése, 1999. június 30.



Ali Maow Maalh (23)

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

**WHO deklaráció  
a világ himlőmentes-  
ségéről  
(Genf, 1979)**



Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

**EGYÉB POXVÍRUS FERTŐZÉSEK**

**MONKEYPOX:** zoonózis - 2003, USA: 35 igazolt eset,  
gambiai óriáspatkány - pele → prérikutya  
(emberben a vacciniavírus védő hatása)

Állat-ember: marás, testfolyadék, bőrelvált.

Ember-ember: cseppfertőzés, váladékok,  
fertőzött ruhanemű



(USA, harapás)



Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

**COWPOX:** foglalkozási ártalom (fejőnök),  
(lokális léziók), macska! → 

**Milker's node** (tehenészcsomó,  
fájdalmatlan bőr „daganat”,  
foglalkozási ártalom) → 

**Orf** (fájdalmatlan,  
lokális bőr necrosis) → 

**Molluscum contagiosum** (kis,  
benignus daganat, direkt  
és indirekt kontaktus,  
STD) → 

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.

## A fekete himlő vírusa, mint a bioterrorizmus fegyvere

### Történet

A 17. és 18. században Észak-Amerikában, az indiánok elleni harcokban variola vírussal fertőzött takarókat "ajándékoztak" a bennszülötteknek

1947-ben a korábbi Szovjetunióban aeroszol formájában állítottak elő virulens himlővírust, és adaptálták a bombákkal és ballisztikus rakétákkal való elterjesztésre

**Terjesztés (aeroszol)**, növeli a civil populáció veszélyeztetettségét a himlőoltás beszüntetése (eradikáció), csökken az immunisak száma (legalább 40 millió adag vakcinának kell készenlétben lennie a támadás 4-8 hetén belül)

### „A” kategória

- könnyen szóródnak, emberről-emberre is terjednek
- magas mortalitás
- pánikkeltés
- közegészségügytől speciális felkészültséget igényel

*C. botulinum, B. anthracis, Y. pestis, F. tularensis, Variola major, vírusos vérzések, lázok*

Prof. Dr. Ádám Éva D.Sc.