

---

# **VÍRUSKÖLCÖSÖNHATÁSOK PATHOMECHANIZMUSA**

***PhD-kurzus***

Dr. Ongrádi József

Semmelweis Egyetem  
Orvosi Mikrobiológiai Intézet

Budapest  
2017

A decorative crosshair consisting of a vertical line and a horizontal line intersecting in the upper left quadrant of the slide.

# ***VÍRUSOK KÖLCÖNTHATÁSAI: AZ EPIDEMIOLOGIA ÚTKERESZTEZŐDÉSEI***

## *A fertőzés következményei*

**EGY BAKTÉRIUM, GOMBA, PARAZITA SPECIES** → **EGY BETEGSÉG**

- fajon belüli eltérő törzsek → **TÖBB BETEGSÉG**  
(Chlamydia)
- teljes genom expressziója

**EGY VÍRUS** → **TÖBB BETEGSÉG**

- teljes genom expressziója → **AKUT KÓRKÉP**
- teljes genom tünetmentes integrálódása (retrovírusok)
  - perzisztálás episomaként (herpesvírusok) → **LAPPANGÓ FERTŐZÉS**
    - teljes genom expressziója (HSV1/2) → **REKURRENS VAGY KRÓNIKUS FERTŐZÉS**
    - s genom részleges expressziója (EBV) → **MALIGNIZÁCIÓ, ???**
- részlegesen vagy aberránsan integrálódott genom egy vagy több példányban (HERV, HPV) → **LAPPANGÁS**
  - expresszió → **genetikai fogékonyság különböző kórképekben (HERV)**
  - **malignizáció (HPV) ???**

# *A KOCH-POSZTULÁTUMOK (1890) ÚJRAÉRTELMEZÉSE*

## **Korábbi tapasztalatok: egy mikroba → egy betegség**

- A beteg szervezetében nagy mennyiségű kórokozó van, az egészségesben nincs
- A beteg szervezetéből a kórokozó izolálható, színtenyésztetben nyerhető
- A kitenyésztett kórokozó egészséges szervezetbe beadva betegséget vált ki
- A beoltott kísérletes gazdából a kórokozó újra kitenyészthető, amely azonos a beoltott kórokozóval

## **ÚJRA ÉRTELMEZÉS SZÜKSÉGE**

### **Jelen és jövő: egy mikroba → több betegség**

- Tünetmentes mikroba hordozás, vertikális terjedés, integrálódás (vírusok)
- Részleges génexpresszió → vírusos daganat keletkezés
- Nehezen / nem tenyésztethető kórokozók (M. leprae, HPV, defektív vírusok)
- Sok kórokozónak nincs állatmodellje
- **Etikai aggályok: ember/főemlős kísérletek nem végezhetők**
- Genetikai hajlamosító tényezők, immunológiai tényezők módosító hatása
- **Egészségesekben nem kórokozó mikrobák: opportunista fertőzések kórokozói**
- Más mikroba fertőzések, kofaktorok módosító hatása
- Egyes kórokozók rendkívül gyors változása (influenza, HIV)
- Emberi genom 43%-át elfoglaló mobilis genetikai elemek és endogén retrovírusok jó és rossz hatásai

## *A vírusok kölcsönhatásainak jellegzetességei: vertikális terjedés*

### **EGYES INTEGRÁLÓDOTT VÍRUSOK ÁTÖRÖKLŐDHETNEK**

- **expozíció az előző (1 → több millió) generációkban (HERV)**
- **több ezer kópia/sejt**
- **aktiválódás, betegség okozása: kofaktorok hatására**
- **bármikor az élet során**

## *A vírusok kölcsönhatásainak jellegzetességei: horizontális terjedés*

### **FERTŐZÉS UTÁN INTEGRÁLÓDOTT VAGY EPISOMÁLIS VÍRUSOK REAKTIVÁLÓDNAK**

- soha
- hónapok – évek – évtizedek múltán (gyermekkor      felnőttkor: VZV)

### **TRANSZAKTIVÁLÁS, TRANSZCELLULÁRIS TRANSZAKTIVÁLÁS**

- **egyik vírus** okozta enyhe vagy lassú lefolyású betegség  
  **a másik vírus** hatására kialakul/fellángol/súlyosbodik

### **OPPORTUNISTA FERTŐZÉS**

- **egyik vírus** → immunszuppresszió →  
  **másik vírus** (egyéb mikroba) aktiválása, serkentése

### **A HATÁSOK FÜGGETLENEK A:**

- fertőzés időpontjától
- fertőzés fennállásának tartamától
- terjedés eredeti módjától

# *Vírusok lehetséges kölcsönhatásai*

## **KÖZÖMBÖS**

## **AKTIVÁLÁS**

## **GÁTLÁS**

**HELPER VÍRUS → DEFEKTÍV VÍRUS**

**Rágcsálók retrovírus komplexei**

**OBLIGÁT SEGÍTSÉG**

**VÍRUSEREDETŰ MOLEKULÁK**

**KÖZVETLEN REAKCIÓJA**

**TRANSZAKTIVÁLÁS**

**KOFAKTOR VÍRUS → NORMÁL VÍRUS**

**MEGLÉVŐ FUNKCIÓK FOKOZÁSA**

**EGYIK VÍRUS →**

**CELLULÁRIS TRANSZKRIPCIÓS FAKTOROK SERKENTÉSE →**

**KÖTŐDÉSÜK MÁSIK VÍRUS REGULÁLÓ SZEKVENCIÁHOZ →**

**MÁSIK VÍRUS AKTIVÁLÓDÁSA, SERKENTÉSE**

**OPPORTUNISTA FERTŐZÉSEK**

**EGYIK VÍRUS →**

**IMMUNSZUPPRESSZIÓ →**

**MÁSIK VÍRUS / VÍRUSOK AKTIVÁLÓDÁSA, SERKENTÉSE**

## *Vírusok kölcsönhatása egy sejten belül: vírus molekulák közvetlen kapcsolódása*

---

**KÉT ÉP, HASONLÓ VÍRUS SZAPORODIK → GÉNEK REKOMBINÁCIÓJA  
(Influenza)**

– ritkán idegen vírusok között is (HHV-6 *rep*<sup>Δ</sup> ←..... AAV)

■ **egyik vírus struktúrfehérjét kölcsönöz → PSEUDOTYPUS (HIV/HTLV)**

■ **ép vírus struktúrfehérjét kölcsönöz**

**deletált vírusnak → HELPER FUNKCIÓ**

**(murine leukémia vírusok, HERV)**

■ **ép vírus enzim-tevékenységet kölcsönöz deletált vírusnak  
(Adenovírus (Ad) → Adeno-asszociált vírus/AAV)**

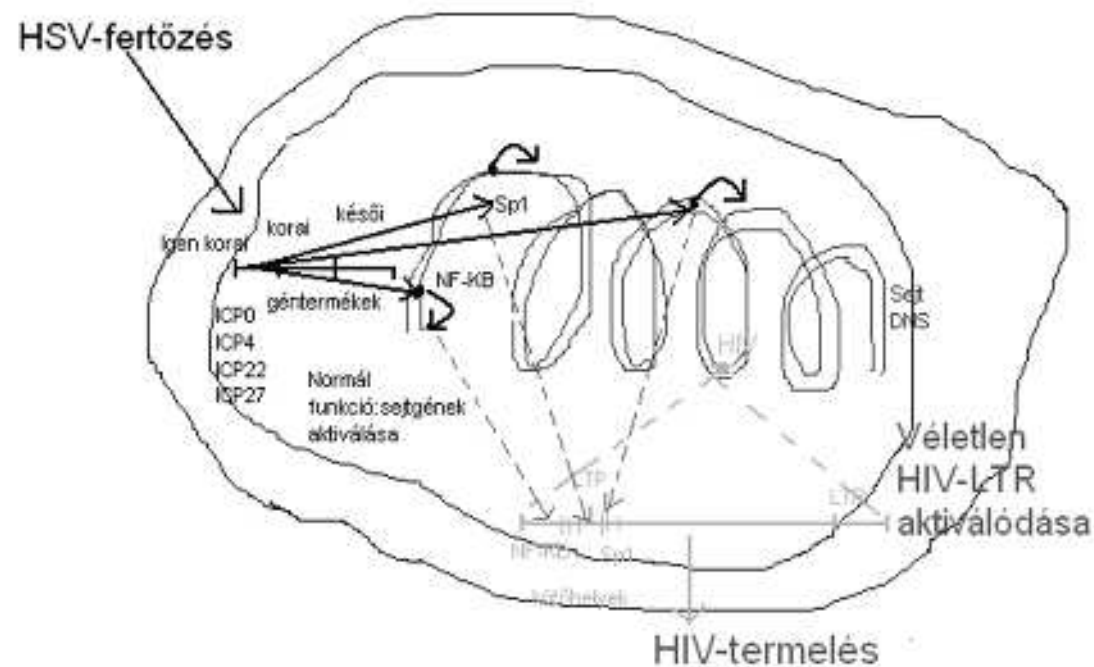
■ **két károsodott vírus kölcsönösen struktúrfehérjét vagy  
enzimeket kölcsönöz egymásnak → KOMPLEMENTÁCIÓ  
(Ad vagy VSV hőérzékeny mutánsai)**



# *A vírusok kölcsönhatásának tanulmányozása*

**KÖLCSÖNHATÁS SZINTJEI: MOLEKULÁRIS (sejten belül transzkripció, transzláció)**  
**Celluláris transzkripciós faktorok közvetítő hatása**

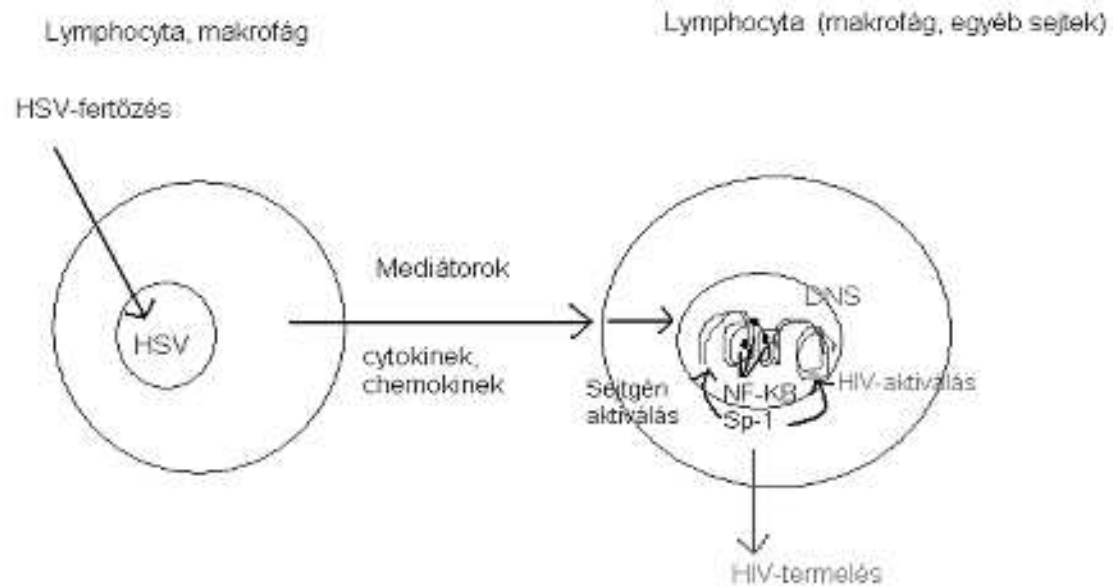
VIRÁLIS TRANSZAKTIVÁLÁS SÉMÁJA



# *A vírusok kölcsönhatásának tanulmányozása*

**KÖLCSÖNHATÁS SZINTJEI: MOLEKULÁRIS (sejten belül transzkripció, transzláció)**  
**Celluláris transzkripciós faktorok közvetítő hatása**  
**SEJTSZINTEN (sejtek között: immunitás, cytokinek)**  
**Mediátorok: celluláris transzkripciós faktorok indukálása**  
**TRANSZCELLULÁRIS TRANSZAKTIVÁLÁS**

## TRANSZCELLULÁRIS TRANSZAKTIVÁLÁS SÉMÁJA



# *A vírusok kölcsönhatásának tanulmányozása*

<b>KÖLCSÖNHATÁS SZINTJEI:</b>	<b>MOLEKULÁRIS</b> (sejten belül transzkripció, transzláció) Celluláris transzkripciós faktorok közvetítő hatása <b>SEJTSZINTEN</b> (sejtek között: immunitás, cytokinek) Mediátorok: celluláris transzkripciós faktorok indukálása <b>TRANSZCELLULÁRIS TRANSZAKTIVÁLÁS</b> <b>SZERVEZET SZINTJÉN</b> (kóros állapotok)
<b>VIZSGÁLATI MÓDSZEREK:</b>	<b>IN VIVO</b> szokatlan kórképek – vírus etiológia felderítése epidemiológiai felmérés (szerológia, víruskimutatás) <b>IN VITRO</b> együttes fertőzés (kísérleti állatok, sejtkultúrák) izolált vírusgének transzfekciója (kotranszfekciója) fertőzés + transzfekció mediátorok vizsgálata (cytokinek, chemokinek) <b>MÉRT PARAMÉTEREK:</b> vírusszaporodás virion alkotórészek (antigének, nukleinsavak) enzimaktivitás (reverz transzkriptáz, polymerázok) génexpresszió mértéke (mRNS → RT-PCR)

# *A HIV rendszertani helye*

---

## **LENTIVÍRUSOK**

**Humán immundeficiencia vírusa (HIV-1/2) – AIDS**

**Majmok immundeficiencia vírusa (SIV) - egyes majmokban  
AIDS-szerű betegség**

**Macska immundeficiencia vírusa -(FIV) - macska-AIDS**

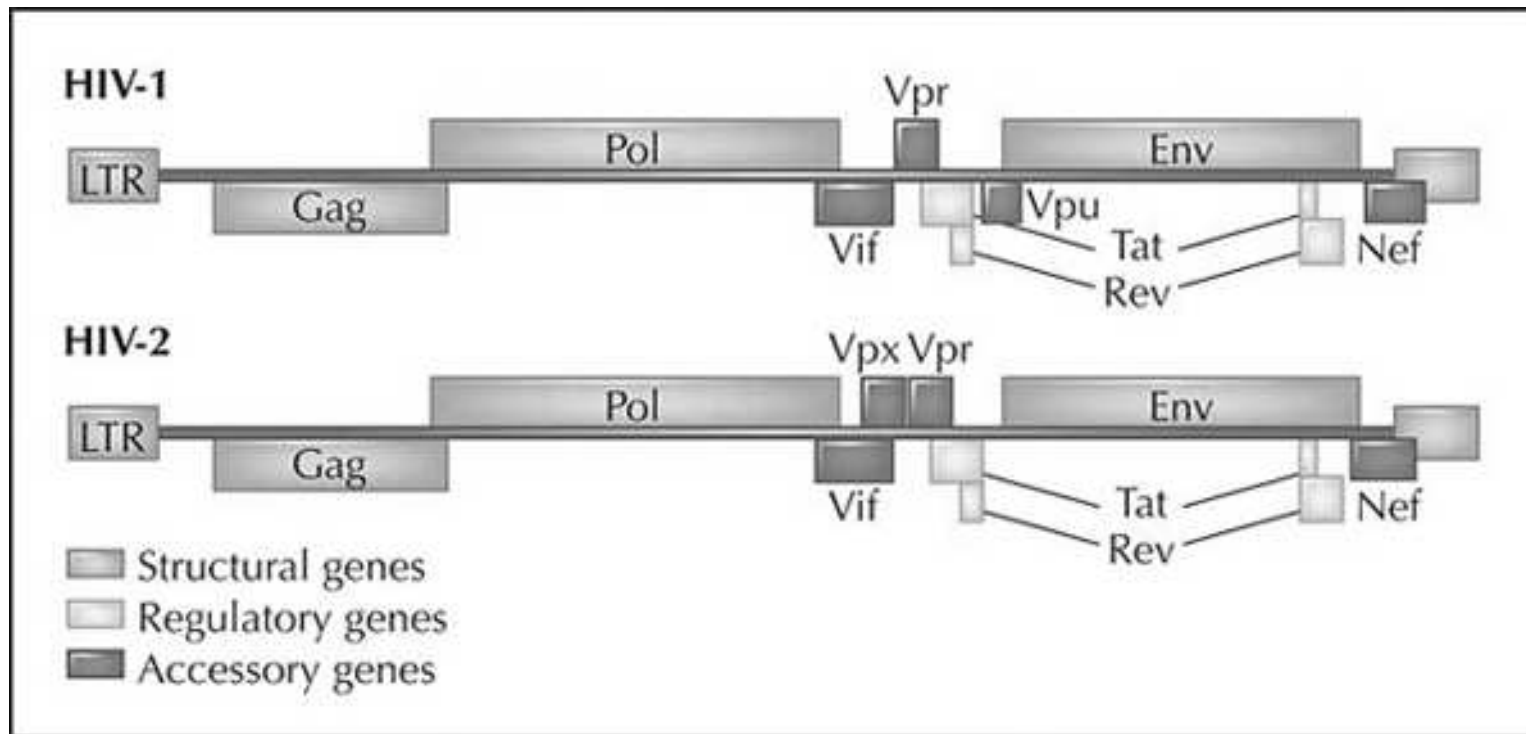
**Szarvasmarha immunod. vírusa (BIV) - szarvasmarha AIDS**

**Visna-maedi vírus (VMV) - birkákban idegrendszeri és  
tüdőbetegségek**

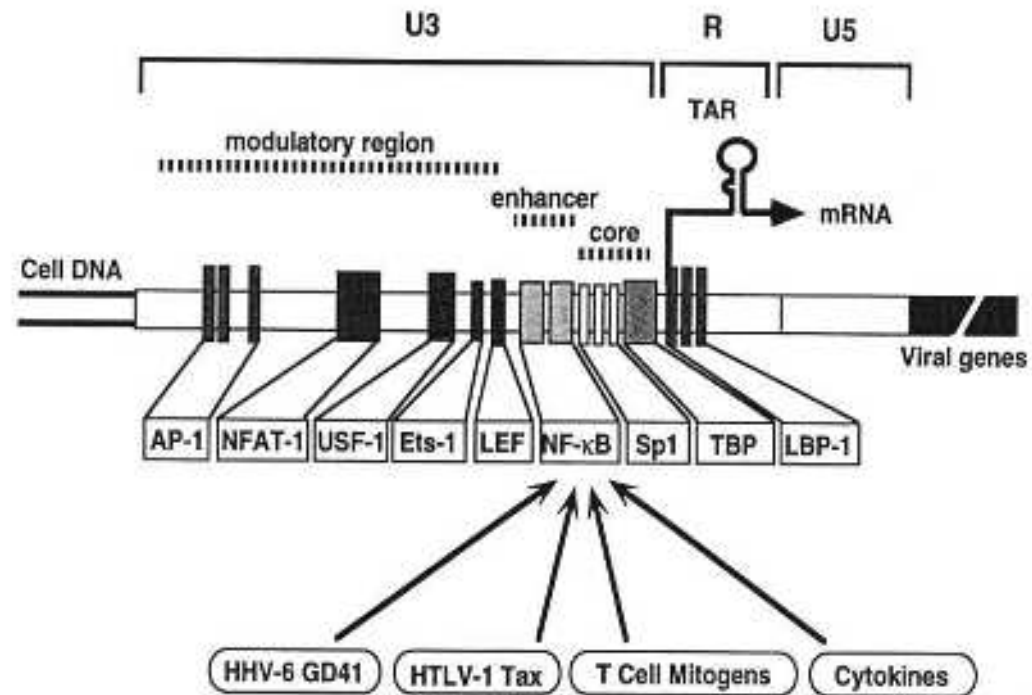
**Kecskék arthritis-encephalitis vírusa (CAEV)**

**Lovak fertőző anaemia vírusa (EIAV)**

# *A HIV génszerkezete*



# *HIV LTR szerkezete*



## *HIV LTR-hez kötődő sejteredetű faktorok*

<b>Rövidítés</b>	<b>Név</b>	<b>Funkciók</b>
AP-1	Aktivátor protein 1	Növekedési faktorok szabályozása HIV-1 gén expresszió +/- szabályozása
COUP	Csirke ovalbumin elő promoter	Steroid-thyroid hormon receptor szabályozás HIV-1 gén expresszió +/- szabályozása
NF-AT	Nukleáris faktor aktivált T sejtekben	IL-2 gén promoterhez kötődik HIV-1 gén expresszió fokozása
USF	Elülső promotert stimuláló faktor	HIV-1 gén expresszió +/- szabályozása
TCF-1 $\alpha$	T-sejt faktor 1 $\alpha$	HIV-1 gén expresszió +/- szabályozása
NF- $\kappa$ B	Nukleáris faktor $\kappa$ B	Sok sejtgén szabályozása, HIV LTR aktiválása
Sp-1	Sejt transzkripció faktor	Sejteredetű faktorok kötődését HIV LTR-hez stabilizálja
Iniciátor	Iniciátor-egység kötő fehérjék	?
TATA	TATA box	RNS polymeráz II (A-H transkripció faktorok) iniciációs komplex képzése HIV gén expresszió fokozása

# *A HIV reaktiválódása*

**Alapszintű (nyugalmi) RNS transzkripció  
2x vágott ~2kb mRNS**

**Tat transzaktivátor fehérje  
kötődése TAR (59b)  
transzaktivátor régióhoz  
Sejteredetű fehérjék  
lekötődése**

**Transzkripciós komplex =  
RNS polymeráz II**



**100x HIV gén expresszió  
4-9 kb nem vágott RNS**

**Rev transzaktiváló fehérje  
kötődése RRE  
(Rev- responsive element)  
szakaszhoz**



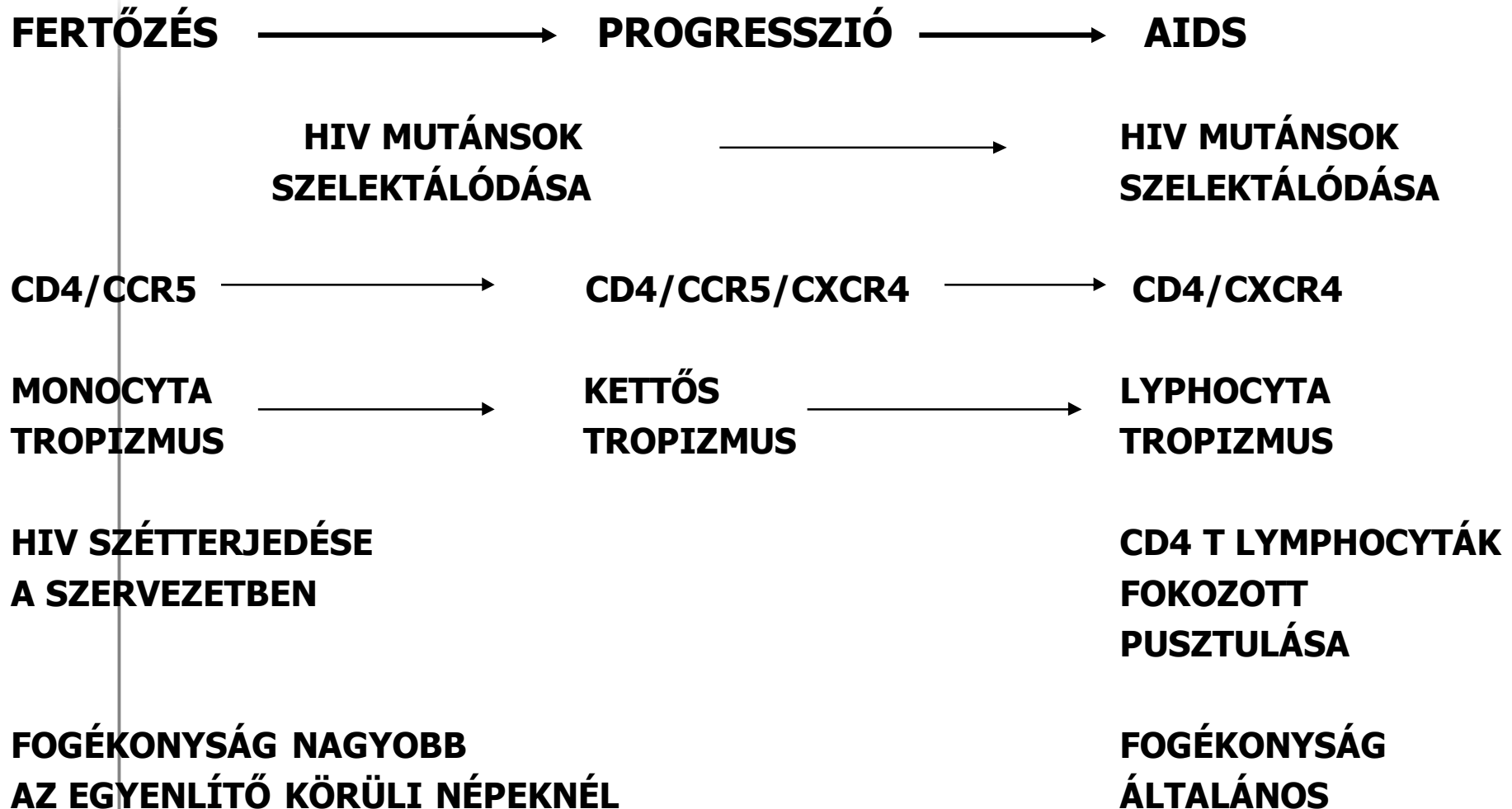
**Vágott és nem vágott virális  
RNS molekulák  
cytoplasmába áramlása  
fokozódik**



**Vírusok összeépülése  
fokozódik**



# *HIV-kötő koreceptorok kettős szerepe*



# *HIV: főbb immunológiai elváltozások*

---

## **JELLEGZETES ELTÉRÉSEK**

**CD4+ T sejtek pusztulása, Th2 dominancia**

**Oldott antigének hatására csökkent proliferatív válasz**

**Gyengült késői típusú túlérzékenységi reakciók**

**Antigénhatásra csökkent gamma-interferon termelés**

**Polyclonális B-sejt aktiválás fokozott antitesttermeléssel**

**(elsősorban IgG1, IgG3, IgA, IgD)**

**A B sejtek immunglobulin képzése során alkörmös-mitogén**

**(PWM) által indukált segítő funkció csökkenése**

# *HIV: főbb immunológiai változások*

---

## **RENDSZERESEN TALÁLT ELTÉRÉSEK**

### **Lymphopenia**

**Csökkent sejtprolifерáció T-sejt mitogénekre és alloantigénekre**

**Csökkent sejtprolifерáció autológ kevert lymphocyta reakciók során és a T3 antigénnel szemben**

**Csökkent sejtprolifерáció specifikus B-sejt mitogén hatására**

**Csökkent interleukin-2 termelés**

**Csökkent cytotoxicitás a vírussal fertőzött sejtek irányában**

**Fokozott immunkomplex képződés**

**Csökkent természetes ölósejt-aktivitás, a normális célsejt-végrehajtó sejt kapcsolódás ellenére**

**Gyengült monocyta chemotaxis**

**Csökkent MHC II. osztályú antigén kifejeződés a monocytákon-macrophágokon**

**Emelkedett sav-érzékeny, alpha-interferon szint**

# *A HIV és a cytokinek kapcsolata*

## **HIV-FERTŐZÉS**

Th1 → Th2 cytokin eltolódás

Csökken: IL-2, IFN- $\gamma$

Fokozódik: TNF- $\alpha/\beta$ , IL-10

## **A HIV-REPLIKÁCIÓT BEFOLYÁSOLJA**

Fokozza: PHA, PMA, LPS-aktivált immunsejtek felülúszója

TNF- $\alpha/\beta$

GM-, M-CSF

IL-1, -2, -6

Gátolja: IFN- $\alpha/\beta/\gamma$

IL-4, -13

Bizonytalan: TGF- $\beta$ 1

# *HIV transzaktiváló heterológ vírusok*

## **Alphaherpesvírusok**

<b>VÍRUS</b>	<b>FERTŐZÉS VAGY GÉN</b>	<b>SEJTKULTÚRA</b>	<b>HIV KÖTŐHELY, NUKLEÁRIS FAKTOR</b>
<b>HSV-1</b>	<b>FERTŐZÉS</b>	<b>Vero</b>	<b>LTR</b>
	<b>FERTŐZÉS</b>	<b>HeLa, JW</b>	<b>NF-κB</b>
	<b>ICP0</b>	<b>Jurkat</b>	<b>LTR (nem sp.)</b>
	<b>ICP4</b>	<b>CD4+ lymphocyta</b>	<b>LTR</b>
	<b>ICP0+ICP4</b>	<b>Vero, SW480, HeLa</b>	<b>Sp1</b>
	<b>ICP0</b>	<b>Vero, SW480, HeLa</b>	<b>Sp1</b>
	<b>ICP0/ICP4</b>	<b>Vero, SW480, HeLa</b>	<b>Sp1</b>
	<b>ICP0+ICP4+ ICP27</b>	<b>A204, SW480, CV-1, Cos-1, HeLa, Flow5000</b>	<b>LTR</b>
<b>HSV-2</b>	<b>FERTŐZÉS</b>	<b>Vero</b>	<b>LTR</b>
	<b>FERTŐZÉS</b>	<b>MT-4</b>	<b>?</b>
<b>HSV-1/2</b>	<b>celluláris p50</b>		<b>LBP-1, LBP-2</b>
<b>VZV</b>	<b>mint ICP4</b>	<b>A204, SW480, CV-1 COS-1, HeLa, Flow5000</b>	<b>LTR</b>

# *HIV transzaktiváló heterológ vírusok*

## **Alpha-, Betaherpesvírusok**

<b>VÍRUS</b>	<b>FERTŐZÉS VAGY GÉN</b>	<b>SEJTKULTÚRA</b>	<b>HIV KÖTŐHELY, NUKLEÁRIS FAKTOR</b>
<b>Pseudorabies</b>	<b>IE</b>	<b>HeLa</b>	<b>Sp1</b>
	<b>IE</b>	<b>HeLa</b>	<b>TATA</b>
<b>CMV</b>	<b>IE</b>	<b>HOS, E155</b>	<b>LTR</b>
	<b>IE</b>	<b>MRC-5</b>	<b>Sp1, TATA</b>
	<b>IE</b>	<b>SW480</b>	<b>LTR (nem specifikus)</b>
	<b>IE1 vagy IE1+2</b>	<b>RD, Vero, MRC-5</b>	<b>Sp1</b>
	<b>IE2</b>	<b>HeLa</b>	<b>LTR</b>
<b>HHV-6A</b>	<b>FERTŐZÉS</b>	<b>MOLT-3</b>	<b>NF-<math>\kappa</math>B+Sp1</b>
	<b>FERTŐZÉS</b>	<b>Hut-78</b>	<b>LTR</b>
	<b>U17/16</b>	<b>CD4+ PBMC</b>	<b>LTR</b>

# *HIV transzaktiváló heterológ vírusok*

## **Gammaherpesvírusok**

<b>VÍRUS</b>	<b>FERTŐZÉS VAGY GÉN</b>	<b>SEJTKULTÚRA</b>	<b>HIV KÖTŐHELY, NUKLEÁRIS FAKTOR</b>
<b>EBV</b>	<b>BMFL1</b>	<b>AG876, B-JAB, HeLa, BHK, Raji</b>	<b>LTR</b>
	<b>BMFL1</b>	<b>SW480</b>	<b>CAT (nem LTR)</b>
	<b>BMFL1</b>	<b>Jurkat, HeLa, Louckes B ly</b>	<b>NF-κB+Sp1+ TATA+TAR</b>
	<b>BMLF1, BZLF1, BZLF1, LMP, EBNA-2</b>	<b>B ly</b>	<b>NF-κB</b>
<b>HHV-8</b>	<b>KIE2</b>	<b>PBMC</b>	<b>LTR</b>

## *HIV transzaktiváló heterológ vírusok*

<b>VÍRUS</b>	<b>FERTŐZÉS VAGY GÉN</b>	<b>SEJTKULTÚRA</b>	<b>HIV KÖTŐHELY, NUKLEÁRIS FAKTOR</b>
<b>Adenovírus 5. típus</b>	<b>IE</b>	<b>HeLa</b>	<b>NF-κB+Sp1+ TATA+TAR</b>
<b>Adenovírus 12. típus</b>	<b>IE</b>	<b>Jurkat</b>	<b>TATA</b>
<b>Papovavírus (JCV, BKV, LPV, BPV)</b>	<b>T-Ag</b>	<b>A204, SW480, CV-1, COS-1, HeLa, Flow5000</b>	<b>LTR</b>
<b>HBV</b>	<b>X</b>	<b>HEpG2</b>	<b>NF-κB</b>
	<b>X</b>	<b>HEpG2/Get</b>	<b>NF-κB</b>
	<b>X</b>	<b>Jurkat, U937</b>	<b>NF-κB+TAR</b>
<b>HTLV-I</b>	<b>FERTŐZÉS tax</b>	<b>PBMC Jurkat</b>	<b>LTR NF-κB</b>



# *Emberi Alphaherpesvírusok kölcsönhatásai*

## **HSV-1**

- 1. HSV-1 gátolja HSV-2 primér fertőzését: antitestek keresztreakciója**
- 2. HSV-1/HSV-2 okozta hámhiány bőrön, nyálkahártyákon: HIV, HTLV fertőzés megkönnyítése**
- 3. HIV-1 fertőzött T lymphocyták felülfertőzése HSV-sal: HIV szaporodása fokozódik**  
**HSV-fertőzött T lymphocyták felülfertőzése HIV-vel: HIV szaporodása gátolt**
- 4. HSV-1/HSV-2 ICP0, ICP4, ICP27 aktiválja HIV-1 LTR-t (NF- $\kappa$ B, Sp1 aktiválódásán keresztül) és az indukált celluláris p50 fehérje kötődik HIV-1 LBP-1, LBP-2 szekvenciákhoz**
- 5. HSV-1 növeli HIV-1 virionok számát kettősen fertőzött egyénekben**
- 6. HSV-1 TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 termelést indukál → HIV aktiválódik**
- 7. HSV-1 IE géntermékek aktiválják multiplex sclerosishoz társult retrovírust (MSRV) *in vitro***
- 8. HSV-1 ICP0 aktiválja a humán endogén retrovírust (HERV-K) AP-1 hatásán keresztül (14x) (teratocarcinoma kialakulása?)**
- 9. HTLV- tax polypeptid aktiválja HSV timidin kináz (TK) promotert (acyclovir rezisztencia?)**
- 10. VZV ORF4 (HSV-1 ICP4 homológ) aktiválja HIV-1 LTR-t *in vitro***

# *Állati Alphaherpesvírusok kölcsönhatásai*

---

- 1. Aujeszky vírus (pseudorabies) IE géntermékek aktiválják HIV-1 LTR-t**  
*in vitro*  
(TATA, Sp1)  
Humán adenovírus (HAdV)-2 korai gén E2, E3 promotert  
HTLV-I és II long terminal repeat (LTR) szabályozó  
szekvenciákat  
Rous-sarcoma vírus (RSV) LTR-t
- 2. Macska herpesvírus (FeHV) aktiválja macska immundeficiencia vírusát (FIV)**
- 3. Csirkék Marek-vírusa fokozza a B-sejtes csirke-leukémia vírus (ALV) onkogenitását**

# *Cytomegalovírus kölcsönhatásai*

---

## **CMV**

- 1. CMV rontja a CD4/CD8 arányt, fokozza a HIV-1 kötő Fc-receptorok kifejeződését**
- 2. CMV IE2, IE1 aktiválják a HIV-1/HIV-2 LTR-t (Sp1, NF- $\kappa$ B celluláris transzkripció faktorok segítségével)**
- 3. CMV + makrofág → HIV aktiváló cytokinek termelése**
- 4. HIV-1 Tat fokozza a CMV szaporodását szemipermiszív sejtekben**
- 5. Kettős fertőzés során az AIDS előbb kialakul, lefolyása gyorsabb**
- 6. CMV fokozza HSV-1 gD és HAdV korai gén (E1A) expresszióját**

# *Emberi 6-os Herpesvírus A (HHV-6A) kölcsönhatásai*

## **HHV-6A**

- 1. HHV-6A U86, U89 IE aktiválja CD4 promotert → CD4 nagyfokú kifejeződése immunsejteken**
- 2. HHV-6A fokozza a RANTES chemokin termelését, CXCR4 HIV-koreceptor kifejeződését**
- 3. HHV-6A U17/16, U16, DR7 géntermékek aktiválják HIV-1 LTR-t**
- 4. Indukált TNF- $\alpha$ , elnyomott IFN- $\gamma$  termelés HIV-1 aktiválódást (NF- $\kappa$ B) eredményez**
- 5. Kettősen fertőzött egyénekben HIV termelés 6,1x, CD4+ lymphocyta pusztulás gyorsabb, mortalitás 35%-kal magasabb, mint HHV-6A negatív HIV-fertőzöttekben**
- 6. HHV-6A U94 (=RepH6) gátolja HIV-1 LTR-t**
- 7. HHV-6A nem aktiválja HTLV-I LTR-t**
- 8. HHV-6A DR7 géntermék aktiválja humán papillomavírus (HPV) 16/18 E6, E7 termelést (→ méhnyakrák)**
- 9. HHV-6A viraemia súlyosbítja hepatitis C vírus (HCV) okozta májfibrózist**
- 10. Aktiválja Jacob-Creutzfeld (JC) vírus antigén termelését → progresszív multifokális leukoencephalopathia gyorsabb lezajlása**
- 11. HHV-6A gátolja EBV és HSV-1 IL-6 termelését**
- 12. HHV-6A IL-1 $\beta$  termelését az EBV és HSV-1 nem gátolja**
- 13. HHV-6A TNF- $\alpha$  termelését az EBV gátolja**

# *Emberi 6-os herpesvírus B (HHV-6B) és HHV-7 kölcsönhatásai*

---

## **HHV-6B**

- 1. HHV-6B közvetlenül és cytokinek hatásán át is gátolja HIV-1 szaporodását**
- 2. Dengue-vírus, kanyaróvírus aktiválja HHV-6 (B)-t**

## **HHV-7**

- 1. HHV-7 replikáció reaktiválja a HHV-6B-t lappangó állapotából**
- 2. HHV-7 gátolja HIV-1 CD4 kapcsolódását (kompetíció)**
- 3. HHV-6(?) + HHV-7 együtt aktiválja: kanyaróvírus, HSV-1, CMV, EBV, dengue-vírus, HAdV, Coxsackie B vírus, parvovirus B19, *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis carinii***
- 4. HHV-6A+HHV-7 +/- HHV-8 ritkán afrikai és endémiás Kaposi-sarcomában fordul elő**

## *HHV-6A elleni IgM antitestek szintje HIV-fertőzöttek és nemi partnereik körében*

Csoport, esetszám	Átlagélet- kor (év)	Ffi/ Nő	CD4 <sup>+</sup> sejtek 10 <sup>6</sup> /l	0 <sup>a</sup>	20 <sup>b</sup>	40	80	160	320	Antitest titer átlaga
Kontroll n=10	54 (12-76)	1/9	>400	9	1	0	0	0	0	2 ± 2
HIV-negatív nemi partner n=10	29 (18-48)	6/4	>400	4	0	1	2	3	0	68 ± 22*
Tünetmentes HIV-pozitívak n=20	36 (25-54)	20/0	>400	14	0	4	1	1	0	20 ± 9**
AIDS beteg n=14	32 (21-50)	14/0	50-200	7	3	1	3	0	0	24 ± 9
Terminális AIDS beteg n=11	33 (26-43)	11/0	<50	5	3	2	1	0	0	20 ± 8

<sup>a</sup>0 = < 20, <sup>b</sup> savóhígítások reciproka és az átlag szórása,  
\*p < 0,01, \*\*p < 0,05 a kontroll csoporthoz viszonyítva

## *HHV-6A elleni IgG antitestek szintje HIV-fertőzöttek és nemi partnereik körében*

Csoport, esetszám	0 <sup>a</sup>	20 <sup>b</sup>	40	80	160	320	640	1280	Antitest titer átlagab	Alacsony aviditású IgG előford. %
	antitest titer									
	a vizsgálatok száma									
Kontroll n=10	4	1	1	2	2	0	0	0	54±20	0
HIV-negatív nemi partner n=10	4	0	0	0	0	2	1	3	512±179*	80
Tünetmentes HIV-pozitívak n=20	0	0	2	2	5	8	2	1	308±63*	15
AIDS beteg n=14	1	0	1	4	5	1	2	0	197±54	28
Terminális AIDS beteg n=11	0	0	1	1	2	6	1	0	244±55	27

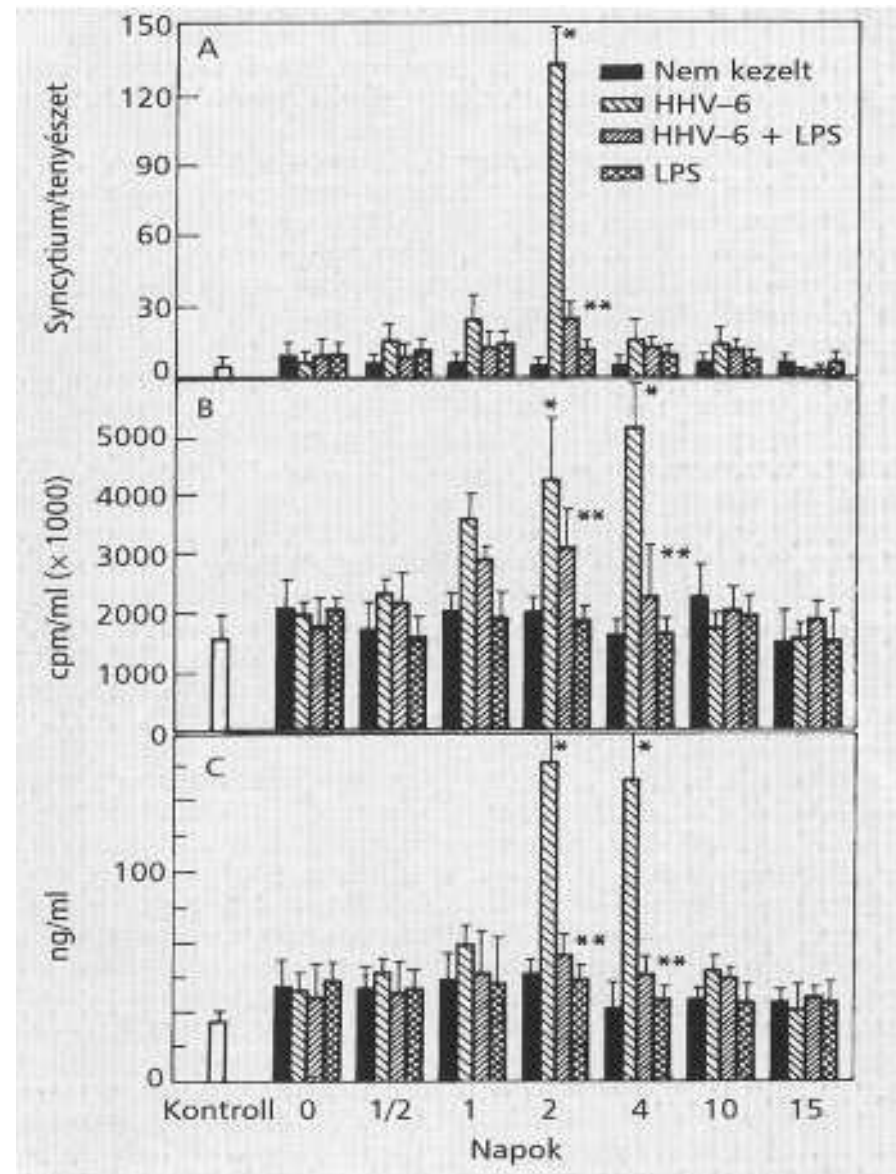
<sup>a</sup>0 = < 20, <sup>b</sup> savóhígítások reciproka és az átlag szórása,  
\*p < 0,01, a kontroll csoporthoz viszonyítva

# *A HHV-6A indirekt hatása a HIV-1 szaporodására*

**A:** Cytopathiás  
hatás változása

**B:** Reverz  
transzkriptáz  
aktivitás a  
felülúszóban

**C:** p24 vírusantigén  
mennyisége a  
felülúszóban





# *Gammaherpesvírusok kölcsönhatásai*

## **EBV**

- 1. EBV-immortalizált B-lymphocyták fogékonnyá válnak egyes HIV-1 törzsek iránt**
- 2. EBV gyakran fordul elő HIV fertőzéshez társult (30%) és agyi (100%) lymphomákban**
- 3. HIV-1 serkenti EBNA-2+ és LMP-1+ immunoblast képződést, EBV viraemiát, növeli egyes EBV antigének (VCA, MA, EA, EBNA-2) elleni antitestek szintjét, de az EBNA-1-ellenes antitestek szintjét csökkenti**
- 4. EBV BZLF1, BRLF1, BMLF1, EBNA-2, LMP → NF- $\kappa$ B aktiválás → HIV-1 LTR aktiválás**
- 5. EBV latencia során LMP kifejeződés → HIV-1 aktiválás !**
- 6. EBV fertőzés lerövidíti HIV-1 fertőzés lefolyását, segíti az AIDS kifejlődését**
- 7. HIV-1 nem aktiválja EBV-t**

## *A HHV-8 és a HIV-1 kölcsönhatásai*

---

1. Kettősen fertőzött egyénekben KS gyakoribb előfordulása



HHV-8 és HIV-1 kétoldalú kölcsönhatás

HHV-8+ BCBL1 sejtek + HIV-1 + ACH sejtfúzió → együttes vírusgén expresszió

2. HHV-8 KIE2 aktiválja a HIV-1 LTR-t,  
Tat-tal synergismusban is
3. HIV-1 Tat, Vpr fokozzák az intracelluláris HHV-8 expressziót
4. HIV-1 által indukált cytokinek a HHV-8 lytikus ciklusát indukálják  
Tat aktiválja VEGFR-t endothel sejtekben
5. HHV-8 CD40 stimulációja → CD4, CXCR4 expresszió  
B lymphocytaikon → T-sejt tróp HIV-1 fertőzés B sejtekben

## *Adenovírusok és retrovírusok kapcsolata*

---

HAdV-2 E1A 288AA transzaktivátor foszfoprotein → HTLV-I és II LTR aktiválása

HTLV-II Tax → HAdV-2 E3 promoter aktiválása

HAdV-2 E1A 288AA → HIV LTR 5-6x aktiválása (TATA box)

242AA → nem transzaktiváló hatású

E1A/E1B → HIV LTR aktiválás (Sp1 + TATA)

→ IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  → HIV-1 aktiválás

E3 (14,7, 10,4/14,5 kD géntermékek) anti-TNF- $\alpha$  hatás → HIV gátlás

HIV-fertőzött betegekben: halálos adenovírus gastroenteritis (20%), colitis, pneumonia, meningoencephalitis, hepatitis, nephritis

HIV-1 → gyengült Th1 rendszer → gyengült CTL →

több adenovírus típus egyidejű, idült perzisztenciája

rekombinánsok (átmeneti típusok, tipizálhatatlan törzsek)

HAdV-D ( $\geq 43$ . típus) vagy HAdV-C (pl. 1. típus) a székletben

HAdV-B (11, 34, 35. típus) a vizeletben, egyéb váladékokban

Felin adenovírus és felin immundeficiencia vírus: gyakori együttes szeropozitivitás

## *Humán papillomavírusok és a HIV kapcsolata*

---

HIV és magas rizikójú HPV típusok együttes fertőzése



Pikkelysejtes intraepitheliális léziók 50%-al gyakrabban alakulnak ki,  
mint csak HPV fertőzésben



HIV fertőzés → HPV perzisztencia fenntartása

Méhnyakrák HIV fertőzöttekben: AIDS kritérium

Bovin papillomavírus T antigén → HIV LTR aktiválás

# *Hepatitis vírusok és a HIV kapcsolata*

---

HIV és hepatitis vírus fertőzések együttesen →  
máj fibrosis/cirrhosis gyakoribb → májátültetés

## **HBV**

HIV fertőzöttek 80%-a HBV fertőzött

Ugyanazon fehérvérsejtekben együttes HIV + HBV fertőzés következménye:

HBV HBX → NF- $\kappa$ B → TNF- $\alpha$  → HIV LTR aktiválás

HBV polymeráz és core-protein C-terminális része: INF- $\beta$  gátlás → HIV replikáció fokozódik

# *Hepatitis vírusok és a HIV kapcsolata*

---

## **HCV**

**Anya HIV + HCV együttes fertőzése → magzat HCV fertőzése**

**20%-kal gyakoribb**

**(HIV fertőzés → CD4+ T helper sejtek gyengülése → HCV viraemia)**

**HCV core-protein a sejtmagban → NF-κB aktiválás → HIV LTR aktiválás**

**HCV → TNF-α + IFN-γ termelés fokozódása T sejtekben → HIV aktiválás**

**Opiátok (morfin) → HCV aktiválás → HIV aktiválás**

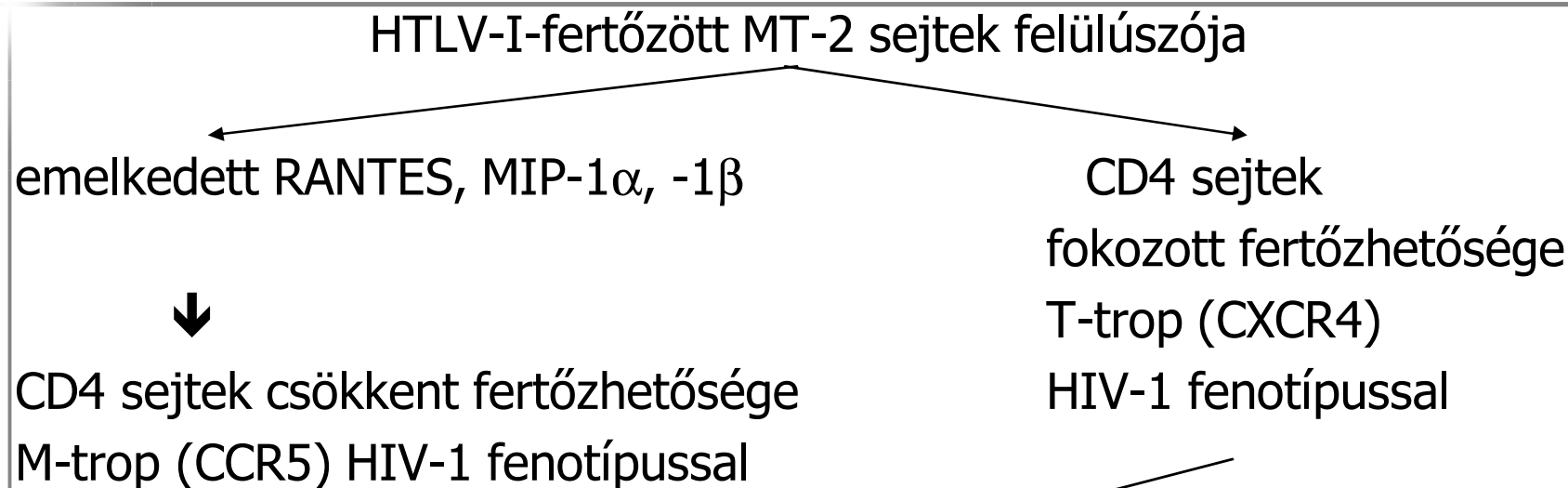
## **HGV**

**HGV → RANTES, MIP-1<sub>α</sub>, MIP-1<sub>β</sub>, SDF-1 CC chemokin expresszió**

**fokozódása → CCR5 és CXCR4 fenotípusú HIV-1 replikáció gátlása**

**IL-13 szint csökken, IL-12 és IL-18 szint fokozódik → HIV-1 gátlás**

# *HIV és HTLV kapcsolata*



AIDS progresszió gyorsul

HTLV Tax → HIV transzaktivátor

HTLV Tax + anti-CD3 → HIV Env mediálta sejtfúzió hatékonyabb

HTLV Tax + TCR szignál → T-sejtek cytokin termelése fokozódik →  
HIV aktiválás

Intravénás kábítószerelés: HIV és HTLV együttes terjedése

Macskában:

FelV → FIV aktiválás

# *HIV és HERV kölcsönhatásai*

HERV – K10 cORF ~ HIV Rev homológiája



**env expresszió fokozása**

## **HERV – K env elleni antitestek**

Véradók	3%
Terhesek	38%
HIV-1+ egyének	70%

SLE: magas szintű (1:2560) IgG termelés HERV-K Env ellen

→ ÁLPOZITÍV EREDMÉNYEK („ÁTMENETI”) HIV- SZŰRÉSKOR

HIV-1 VÍRUSANTIGÉNEK → HERV-K RNS TERMELÉS FOKOZÁSA

(CD8, U87 MG HIV-nonpermisszív sejtekben)

HIV-1 SZAPORODÁS → HERV-K FEHÉRJE TERMELÉS FOKOZÁSA

(CD4 HIV-permisszív sejtekben)

1. ABNORMÁLIS HERV-K FEHÉRJE TERMELÉS → HIV encephalopathia

2. INFEKTÍV HERV-K VIRIONOK TERMELÉSE → AIDS súlyosbodása,

autoimmun reakciók, daganatok

HAART: HERV-K érzéketlen, HIV gátlás → HERV-K aktiválás elmaradása

HIV-1 + PMA/ionomycin → synergista hatás HERV-K aktiválásában



## *HIV kölcsönhatása más vírusokkal*

---

Vakcinia vírus (Jurkat sejtekben) → HIV LTR 50x aktivitás

Humán parvovírus B19 NS1 fehérje → HIV LTR 4x aktivitás  
(egyidejűleg HIV TAR és TATA régiókhoz Tat és TFIID  
kötődés)

## *HIV pseudotípusok ?*

---

**Elvileg:** HIV + borítékkal rendelkező vírusok (CMV, HHV-6, EBV, HHV-8, VSV)

Env + boríték fehérjéinek keveredése →

Kibővült gazda/gazdasejt specifitás?

**In vitro:** HIV + xenotrop murin leukemia vírus

HIV + amphotrop murin leukemia vírus

MLV Env fehérje erősebben kötődik egyes sejtreceptorokhoz  
mint HIV gp10 → infektivitás fokozódhat

HIV + herpes simplex vírus → nem lymphoid sejtek fertőzése

HIV-1+ HTLV-II borítékfehérjék kölcsönös terjedése

Emberi és állati fúzionált/hybrid sejtekben spontán pseudotípusok

**In vivo:** FIV + FeLV → nem lymphoid sejtekben is, F-AIDS gyors, agresszív lefolyás

HIV fertőzött emberekben sosem találtak pseudotypusokat →  
nincs fenotípusos keveredés

# *TRANSZAKTIVÁLÁS ÉS OPPORTUNISTA FERTŐZÉSEK VISZONYA*

---

**HERPESVÍRUS TRANSZAKTIVÁLÁSI LÁNCOK**



**OPPORTUNISTA FERTŐZÉSEK**



**BOSZORKÁNY KÖR**



**HALÁLOS KOMPLIKÁCIÓK**

# *HIV-FERTŐZÉSEK ÉS AZ AIDS STÁDIUM BEOSZTÁSA (SERDÜLŐK, FELNŐTTEK KÖRÉBEN)*

*CDC (Atlanta, GA, USA) 1993*

## **KLINIKAI KATEGÓRIÁK**

<b>CD4+ T-sejtek száma (<math>\mu</math>l)</b>	<b>A Tünetmentes, akut (primér) HIV vagy PGL*</b>	<b>B Tünetek, de nem az A vagy C jellemzői</b>	<b>C AIDS-jelző állapotok</b>
<b>(1) <math>\geq 500</math></b>	<b>A1</b>	<b>B1</b>	<b>C1</b>
<b>(2) 200-449</b>	<b>A2</b>	<b>B2</b>	<b>C2</b>
<b>(3) <math>&lt; 200</math></b>	<b>A3</b>	<b>B3</b>	<b>C3</b>

**\*PGL= perzisztens generalizált lymphadenopathia**

# *HIV-FERTŐZÉSEK ÉS AZ AIDS STÁDIUM BEOSZTÁSÁNAK VÁLTOZATAI (SERDÜLŐK, FELNŐTTEK KÖRÉBEN)*

**KÖZÖS ALAPELV: A PROGRESSZIÓ IRREVERZIBILIS!**

**ADOTT STÁDIUMBAN (KATEGÓRIÁBAN) TARTOZÁS MINDEN ESETBEN  
A VALAHÁ MÉRT LEGALACSONYABB CD4 T LYMPHOCYTASZÁM  
ILLETVE "LEGROSSZABB" KLINIKAI TÜNET ALAPJÁN TÖRTÉNIK  
--- ESETLEGES JAVULÁS ELLENÉRE IS!!**

**USA**

**HIV POZITÍV SZEMÉLYEK KATEGÓRIÁI**

<b>KATEGÓRIA</b>	<b>CD4 SEJTSZÁM/<math>\mu</math>l</b>	<b>BEOSZTÁS</b>
<b>1</b>	<b><math>\geq 500</math></b>	<b>Tünetementes</b>
<b>2</b>	<b>200-499</b>	<b>AIDS-related complex (ARC)</b>
<b>3</b>	<b><math>&lt; 200</math></b>	<b>AIDS</b>

**AIDS: CD4 SEJTSZÁM SZERINT: minden HIV pozitív személy  $< 200/\mu$ l CD4  
sejtszámmal !**

**KLINIKAI TÜNETEK SZERINT: 2-10 pontértékek összeadása után ha  $> 10$**

**USA 3. KATEGÓRIA = WHO OSZTÁLYOZÁS 3. és 4. KLINIKAI SZAKASZ**

**AFRIKA: SPECIÁLIS AIDS MEGHATÁROZÁSOK (pl. egyszerűsített)**

**15 ÉVESNÉL FIATALABB GYERMEKEK SZÁMÁRA SPECIÁLIS  
MEGHATÁROZÁSOK**

# *A HIV FERTŐZÉS ELSŐ SZAKASZÁNAK JELLEMZŐI*

---

**USA: „A” KATEGÓRIA**

**WHO: 1. KLINIKAI STÁDIUM**

**FELTÉTELEK:**

- A CD4 T SEJTEK SZÁMA SOSEM CSÖKKENT 500/ $\mu$ l ALÁ**
- A KÉSŐBBI KATEGÓRIÁKRA/KLINIKAI ÁLLAPOTOKRA JELLEMZŐ TÜNETEK SOSEM JELENTKEZTEK MÉG**

**1. TÜNETMENTES FERTŐZÉS**

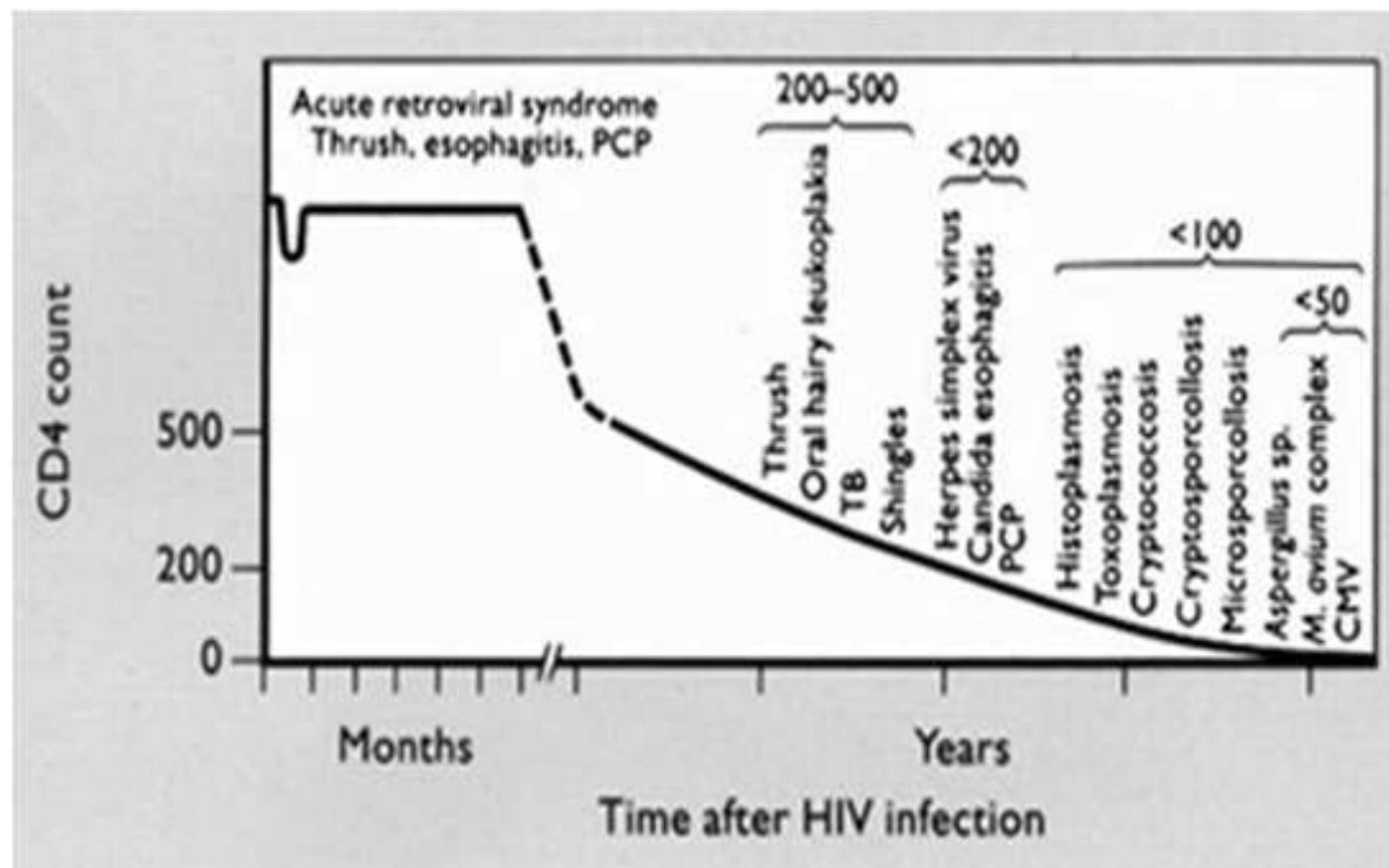
**2. PERZISZTÁLÓ GENERALIZÁLT LYMPHADENOPATHIA (PGL)**

**3. AKUT (PRIMÉR) RETROVÍRUS (HIV) FERTŐZÉS TÜNETEI**

**WHO: +**

**4. AZ EGYÉN ÁLLAPOTA: TÜNETMENTES, NORMÁLIS AKTIVITÁS**

## *AIDS: OPPORTUNISTA FERTŐZÉSEK KIALAKULÁSA*



# *A HIV-FERTŐZÉS MÁSODIK SZAKASZÁNAK JELLEMZŐI*

## **A BETEGSÉG KEZDETI, NYILVÁNVALÓ TÜNETEI, NEM ÉLETVESZÉLYESEK**

### **USA: „B” KATEGÓRIA (ARC)**

**Bacilláris angiomatosis**

**Candidiasis: oropharyngeális és vulvovaginális (gyakori, therápia resistens)**

**Cervicális dysplasia (közepes, súlyos), *in situ* méhnyakrák**

**>1 hónap: láz (>38,5 °C), hasmenés**

**Szájban “hairy leukoplakia”**

**Herpes zoster (≥2 epizód, >1 dermatoma)**

**Idiopathiás thrombocytopeniás purpura**

**Listeriosis**

**Kismedencei gyulladásos betegségek, különösen petevezeték és petefészek abscessus**

**Környéki neuropathia**

### **WHO: 2. KLINIKAI SZAKASZ**

**Fogyás, testsúly <10% -ának elvesztése**

**Bőr-, nyálkahártya fertőzések (pl. dermatitis, prurigo, körömgombásodás, cheilitis)**

**Herpes zoster az előző 5 évben**

**Ismétlődő felső légúti fertőzések**

**AZ EGYÉN ÁLLAPOTA: TÜNETEK, KÖZEL TELJESEN AMBULÁNS ELLÁTÁSSAL**



# *AIDS MEGHATÁROZÓ KRITÉRIUMOK*

## *CDC (Atlanta, GA, USA) 1993*

---

**1. CD4 T SEJTEK SZÁMA:  $<200/\mu\text{l}$  és vagy**

**2. TÜNETEK:**

**Általános tünetek**

**Encephalopathia (HIV-fertőzéshez társuló)**

**Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)**

**Fogyás (wasting syndrome) HIV-fertőzéssel összhangban**

## *AIDS: OPPORTUNISTA FERTŐZÉSEK*

---

**Bakteriális (nem Mycobacterium vagy Pneumocystis) eredetű ismétlődő tüdőgyulladások**

**Candidiasis (bronchusok, trachea, tüdők; oesophagus)**

**Coccidiomycosis (disseminált vagy extrapulmonáris)**

**Cryptococcosis (extrapulmonáris)**

**Cryptosporidiosis (krónikus intestinális, >1 hónap)**

**Cytomegalovírus betegség (nem a májban, lépben, nyirokcsomókban)**

**Cytomegalovírus retinitis (látás elvesztése)**

**Herpes simplex (krónikus fekélyek >1 hónap, bronchitis, pneumonitis, oesophagitis)**

**Histoplasmosis (disseminált vagy extrapulmonáris)**

**Isosporiasis (krónikus intestinális >1 hónap)**

**Kaposi sarcoma**

**Lymphomák (Burkitt -, immunoblastos-, non-Hodgkin-, agyban primér)**

**Méhnyakrák (invazív)**

**Mycobacterium avium complex vagy M. kansasii (disseminált vagy extrapulmonáris)**

**Mycobacterium tuberculosis, bármely helyen (tüdőben vagy extrapulmonáris)**

**Mycobacterium, más vagy azonosítatlan faj (disseminált vagy extrapulmonáris)**

**Pneumocystis carinii pneumonia (PCP)**

**Salmonella septicaemia, recurrent**

**Toxoplasmosis agyban**

# *HIV FERTŐZÉS / AIDS KLINIKAI OSZTÁLYOZÁSA WHO SZERINT*

---

## **3. KLINIKAI STÁDIUM**

**Súlyvesztés (> 10%)**

**Idült hasmenés (> 1 hónap)**

**Állandó vagy intermittáló láz (> 1 hónap)**

**Szájüregi candidiasis**

**Orális "hairy leukoplakia"**

**Tüdő tuberculosis a megelőző évben**

**Súlyos bakteriális fertőzések**

**Vulvovaginális candidiasis**

**A BETEG ÁLLAPOTA: A NORMÁLISNÁL TÖBB, DE MÉG <50% IDŐ  
BETEGÁGYBAN A MEGELŐZŐ HÓNAPBAN**

# *HIV FERTŐZÉS/AIDS OSZTÁLYOZÁSA A WHO SZERINT*

---

## **4. KLINIKAI STÁDIUM**

**Gyors fogyás (wasting syndrome)**

**Pneumocystic carinii pneumonia (PCP)**

**Toxoplasmosis agyban**

**Cryptosporidiosis hasmenéssel, >1 hónap**

**Isosporiasis hasmenéssel, > 1 hónap**

**Cryptococcosis, extrapulmonáris**

**CMV betegség szervekben (de nem a májban, lépben, nyirokcsomókban)**

**Herpes simplex fertőzés a bőrön és nyálkahártyákon**

**Progressiv multifocalis leukoencephalopathia**

**Mycosis szóródása (pl. histoplasmosis)**

**Candidiasis nyelőcsőben, légcsőben, hörgőkben, tüdőben**

**Atipikus, disszeminált mycobacteriosis**

**Salmonella septikaemia (nem hastífusz eredetű)**

**Extrapulmonáris tuberculosis**

**Lymphoma**

**Kaposi sarcoma**

**HIV encephalopathia**

**A BETEG ÁLLAPOTA: NAPPAL IS IDEJE >50%-BAN ÁGYHOZ KÖTÖTT**

# *AIDS*

## *BŐRTÜNETEKEL JÁRÓ OPPORTUNISTA VÍRUSFERTŐZÉSEK, DAGANATOK*

---

**Molluscum contagiosum: nagyszámú, kiújulásra hajlamos**

**Humán papillomavírus 6,11 perianalis szemölcsök > intraepitheliális cc**

**7: nyelven**

**Herpes simplex vírus 1, 2: vesiculák, fekélyek, verrucosus**

**Varicella-zoster vírus: varicella progressiva,**

**herpes zoster = első jel, szóródás: több dermatomán, necrosis**

**Cytomegovírus: vasculitis, ulceratiók perianalisan, indurált pigmentált**

**csomók**

**Epstein-Barr vírus: lymphomák**

*(orális: hairy leukoplakia)*

**Humán herpesvírus 8: Kaposi sarcoma**

*(Bőrtünetek nélkül: HHV-6A, HHV-6B, adenovírusok, CMV retinitis,*

*HPV 16, 18: méhnyakrák)*

# *MÁS VÍRUSFERTŐZÉSEKHEZ TÁRSULÓ, HSV-1 ÉS HSV-2 ÁLTAL OKOZOTT OPPORTUNISTA FERTŐZÉSEK*

**FELTÉTEL: CELLULÁRIS IMMUNITÁS GYENGESÉGE**

**HIV-fertőzéshez társult progresszív gáttáji fekélyesedés  
oesophagitis, colitis, pneumonia (AIDS meghatározó  
állapot)  
tünetmentes vírusürítés  
+/- CMV**

**Sézary-syndroma (HTLV ?), pemphigus, ekzéma (HHV-6 ?)**

**Szervátültetés (+ CMV ?, + HHV-6B ?)**

**Tünetmentes HSV-1, HSV-2 ürítés nyálban, toroköblítő folyadékban hetekig  
Ritkán tracheobronchitis, tüdőgyulladás, oesophagitis, hepatitis**

**KEZELÉS: ACYCLOVIR  
(ritkán acyclovir rezisztens mutánsok,  
kimutathatók: PCR)**

# *BÁRÁNYHIMLŐ – ÖVSÖMÖR MINT MÁS VÍRUSFERTŐZÉSEKHEZ TÁRSULT OPPORTUNISTA KÓRKÉPEK*

---

**BÁRÁNYHIMLŐ:** csontvelő átültetés után (+ CMV, + HHV-6B)  
első 9 hónapban: 80%  
egy évben további 20%

**ÖVSÖMÖR:** HIV fertőzötek 8-11%-ában (ARC meghatározó állapot)  
HIV-fertőzött gyermekekben  
kiütések folyamatosan keletkezhetnek, verrucosus formában  
több dermatomában, haematogén szóródás  
retinitis, heveny retina elhalás,  
krónikus progresszív encephalitis  
bakteriális felülfertőzések  
Lymphoproliferatív kórképekben (+ EBV, + HHV-6B)

**KEZELÉS: ACYCLOVIR**  
(Ritkán acyclovir rezisztens mutánsok,  
kimutathatók: PCR)

# *MÁS VÍRUSFERTŐZÉSEKHEZ TÁRSULÓ OPPORTUNISTA CYTOMEGALOVÍRUS FERTŐZÉSEK*

---

## **HIV-FERTŐZÉS, AIDS**

**Latens CMV fertőzés aktiválódása**

**AIDS progresszióval párhuzamosan CMV aktivitás fokozódik**

**AIDS-related complex (ARC): CMV viraemia gyakori**

**AIDS: retinitis → látászavar, vakság**

**oesophagitis, colitis**

**interstitiális penumonia**

**hepatitis, cholecystitis, pancreatitis**

**epididymitis, oophoritis**

**meningoencephalitis, radiculopathia, myelopathia**

**AIDS 40%: dementia complex**

**CMV kitenyészthető, más herpesvírus species nem**

## **IMMUNSZUPPRESSZÁLTAK**

**Transzplantáltak körében "CMV betegség"**

**Ehhez társulhat HHV-6B, HHV-7 reaktiválódás**

**Bakteriális, gombás fertőzések veszélye növekszik**



# *HHV-6 ÉS HHV-7 MINT MÁS VÍRUSFERTŐZÉSEKHEK TÁRSULT OPPORTUNISTA FERTŐZÉSEK KÓROKOZÓI*

---

## **HHV-6A**

**HIV FERTŐZÉS, AIDS**

**HHV-6A → HIV AKTIVÁLÁS → HHV-6A FERTŐZÉS GENERALIZÁLÓDÁSA**

**HHV-6A LEGTÖBB SZERVBŐL KIMUTATHATÓ, NINCS SPECIFIKUS TÜNET  
BOSZORKÁNYKÖR**

**HIV FERTŐZÉSHEZ TÁRSULT AGYI LYPHOMÁKBAN ( + EBV)**

**LYMPHOPROLIFERATÍV KÓRKÉPEKBEN ( + EBV)**

**Hodgkin-, nem-Hodgkin lymphomák, angioimmunoblastos  
lymphadenopathia**

**(HHV-6A vagy B)**

## **HHV-6B**

**Szerv-, csontvelő átültetés = IMMUNSZUPPRESSZIÓ: CMV aktiválódás**

**Krónikus fáradtság tünetegyüttes ( + EBV, + CMV, + kanyaróvírus ?)**

**Sclerosis multiplex (oligodendrocytákban, retrovírussal együtt)(+ HSV-1,  
+kanyaróvírus?)**

**Kesztű-zokni betegségben (+ humán parvovírus B19 )**

**Myocarditis (+ humán parvovírus B19)**

## **HHV-7**

**Szervátültetés = IMMUNSZUPPRESSZIÓ: "CMV betegség"**

**Kesztyű-zokni betegségben ( + humán parvovírus B19): Gyors gyógyulás**