

dc_704_13
MTA doktori értekezés tézisei

**A burok nélküli, pozitív, egyszálú RNS (+ssRNS)
genomú vírusok sokszínű világa**

Dr. Reuter Gábor Kamilló

Pécs, 2013

TARTALOMJEGYZÉK

BEVEZETÉS	3
CÉLKITŰZÉSEK	5
ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	6
EREDMÉNYEK	10
<i>CALICIVIRIDAE</i>	10
<i>Norovirus</i> nemzetség	10
Norovírusok emberben	10
Norovírusok állatokban	13
<i>Sapovirus</i> nemzetség	13
Sapovírusok emberben	13
Sapovírusok állatokban	14
<i>Nebovirus</i> nemzetség	15
<i>PICORNAVIRIDAE</i>	15
<i>Enterovirus</i> nemzetség	15
<i>Hepatovirus</i> nemzetség	17
<i>Kobuvirus</i> nemzetség	18
<i>Parechovirus</i> nemzetség	19
<i>Teschovirus</i> nemzetség	20
Potenciális nemzetségalkotó, új picornavírus fajok	20
<i>HEPEVIRIDAE</i>	22
Hepatitis E vírusok emberben és állatokban	22
<i>ASTROVIRIDAE</i>	23
Astrovírusok emberben és állatokban	23
Új, dicistronos +ssRNS genomú vírus kimutatása és meghatározása	23
ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	24
AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK	28
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	37

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CI	confidence interval (megbízhatósági intervallum)
EV	enterovírus
EVENT	Enteric Virus Emergence – New Tools
FBVE	Foodborne Viruses in Europe
G	genocsoport
HAV	hepatitis A vírus
HEV	hepatitis E vírus
HPeV	humán parechovírus
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses
IGR	intergenic region (intergenetikus régió)
IRES	internal ribosomal entry site (belső riboszóma kötő hely)
OR	odds ratio (esély arány)
PBS	phosphate buffered saline (foszfáttal puffertelt sóoldat)
PEV	porcine (sertés) enterovírus
PTV	porcine (sertés) teschovírus
RT-PCR	reverz transzkripció-polimeráz láncreakció
UTR	untranslated region (nem kódoló régió)
VP	viral protein (vírus fehérje)

BEVEZETÉS

A vírusok világa szám, méret, forma és összetétel szerint igazi kavalkádot mutat. A virális genom replikációban mutatott természete szerint a jelenleg ismert vírus családok 3 csoportba (RNS, RNS/DNS és DNS) sorolhatók. Jelen tudásunk szerint az egyszálú, RNS genomú vírusok, ezen belül az evolúciós szinten prokaryota mRNS molekulákat utánzó – és talán igen ősi – pozitív, egyszálú RNS genomú („positive, single-stranded” RNS = +ssRNS) vírusok csoportja a legnépesebb.

A 27 +ssRNS víruscsalád közül az *Astroviridae*, *Caliciviridae*, *Hepesviridae* és *Picornaviridae* családokba tartozó vírusok burokkal (peplon) nem rendelkeznek, emlősöket fertőzhetnek, számos közös virológiai, biológiai és klinikai tulajdonsággal jellemezhetők. E vírusok genomjának hasonló felépítése és moduláris szerveződése (nem kódoló-kódoló régiók elrendezése), az egyes régiókban található esszenciális nukleotid és aminosav motívumok (elsősorban a 2C-helikáz, 3C-proteáz és 3D-polimeráz régiókban) jelenléte „ujjlenyomat”-szerűen alkalmas a vírusok azonosítására és új, rokon vírusok keresésére is.

Az új burok nélküli, pozitív, egyszálú RNS genomú vírusfajok, nemzetségek és családok száma gyorsan növekszik, melyet a korszerű metagenomikai és bioinformatikai módszerek nagymértékben elősegítenek. Szaporodnak az ismeretek egy-egy vírusfaj valós gazdafaj spektrumáról is. Feltételezhető, hogy minden gazdafajnak (például állatfajnak) megvannak az adott vírusnemzetségbe sorolható saját parazita vírusfajai, azaz a lehetséges vírusfajok száma a négy víruscsaládban elérheti az állatfajok számát. Ehhez hozzászámolandó még a gazdafajok közötti vírusátvitel lehetősége is. A négy RNS víruscsalád közös evolúciós eredete, biokémiai, biofizikai hasonló tulajdonságai, a hasonló genom szerveződés, az esszenciális konzervatív gén- és aminosav motívumok jelenlétével, kiegészítve az elméletileg kalkulálható potenciálisan előforduló vírusfajok

számával a különböző gazdafajokban alapozták meg azt, hogy érdemes szisztematikus munkát végezni e vírusok keresésére. Mind a már ismert vírúsfajok molekuláris epidemiológiai szerepének feltárása, mind új vírúsfajok leírása reális célnak tűnik.

A vizsgálatokat elősegítették, hogy az elmúlt években a bioinformatika látványos fejlődésen ment (és megy) keresztül. Az új molekuláris biológiai módszerek mellett elérhetővé váltak a nagy mennyiségű adat/információ feldolgozására, elemzésére alkalmas eszközök (pl.: szuperszámítógépek) és számítógépes programok a genetika és a molekuláris biológia területén. Ezek a módszerek korábban elképzelhetetlenül nagy adattömeg elemzésére alkalmasak és általuk az „egységnyi kutatóidőre” számított elérhető eredmények megsokszorozódását látjuk a virológiai kutatásokban is, melyek eredménye jelentősen befolyásolja a vírusok világról eddig alkotott képünket. A szekvencia független amplifikáció és a szekvenálás új elveivel dolgozó kereskedelmi forgalomban megjelent módszerek (pl.: pyroszekvenálás) segítségével, korábban nem ismert vírusok sokaságát lehet azonosítani (virális metagenomika) gyakorlatilag bármilyen kiindulási mintából. Vizsgálatainkban támaszkodtunk a már hagyományosnak számító és a legkorszerűbb, nemzetközi szinten is újdonságnak számító módszerek és eszközök nyújtotta előnyökre is.

CÉLKITŰZÉSEK

A vizsgálatok célja az volt, hogy a burok nélküli, pozitív, egyszálú RNS (+ssRNS) genomú vírusokról (calicivírusok, picornavírusok, hepatitis E vírus és astrovírusok) szóló virológiai, epidemiológiai, járványügyi és klinikai ismeretek bővüljenek, a korszerű molekuláris epidemiológiai módszerek segítségével komplexebb képet kapjunk róluk. Közvetlen cél volt a humán calicivírusok (norovírusok, sapovírusok), a hepatitis A vírus és a hepatitis E vírus okozta fertőzések, járványok első hazai, prospektív molekuláris epidemiológiai vizsgálata. Általános cél volt, hogy a vizsgálatok kevésbé az orvosi és állatorvosi virológia által húzott mesterséges határokat követve, hanem inkább – az alkalmazott korszerű módszerek lehetőségeiből is adódóan - a vírusok evolúciós szintű hasonlóságaiból és közös jellegzetességeiből kiindulva történjenek, így valószínűsőbb képet kaphassunk egyes +ssRNS vírusok gyakoriságáról, sokszínűségéről, valószínűsőbb gazdaszervezeti spektrumáról és akár a fajok közötti átvitel és a zoonózis/humanózis lehetőségeiről is. Cél volt a horizontális nézőpont (vírusfajok száma, lehetőség szerint új vírusfajok és vírus nemzetségek azonosítása és molekuláris meghatározása, epidemiológia, klinikum, gazdafaj spektrum stb.) szélesítése mellett a vertikális nézőpont elmélyítése is; azaz a vírusok, lehetőleg teljes genomjának meghatározását követően, az alkotó és átíródó molekulák szerkezeti felépítésén, változásán keresztül azok funkcionális/biológia szerepének keresése, megismerése is. E célokat röviden úgy lehetne összefoglalni, hogy a széles látószögű nézőpont a burok nélküli, pozitív, egyszálú RNS genomú vírusok vizsgálata körében a „molekuláktól az epidemiológiáig” tartott.

dc_704_13

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Humán és állati vizsgálati minták, epidemiológiai és klinikai adatgyűjtés

A humán vizsgálatok a beteg ember (gastroenteritis, hepatitis, légúti fertőzés) különböző mintáiból (széklet, szérum, garatmosó folyadék, szövettenyészet) történtek, melyek szórványos vagy járványos megbetegedésekből származtak. Az állati minták (fécesz, vér, bél) házi (sertés, szarvasmarha, juh, kecske, nyúl, ló, pulyka, csirke) és vadon élő (őz, vaddisznó, denevér, galamb, fűrj, szalakóta és ponty) elsősorban fiatal életkorú, klinikailag egészséges és tüneteket mutató állatoktól is gyűjtöttük. Az esetek epidemiológiai-klinikai háttéradatai is összegyűjtésére kerültek.

Nukleinsav izolálás

A virális ribonukleinsav (RNS) extrakciója minden esetben 0,1M PBS-sel 25-40%-ra hígított széklet-, bélsár-szuszpenzióból történt TRIzol R (Invitrogen, Carlsbad, USA) felhasználásával. Szérum és garatmosó folyadék esetén TRIzol LS-t (Invitrogen, Carlsbad, USA) használtunk.

Hagyományos RT-PCR

A virális RNS genom kimutatására reverz transzkripció-polimeráz láncreakció (RT-PCR) alpmódszerét használtuk. A reverz transzkripció (RT) 37-42°C között zajlott egy órán keresztül. A PCR reakció az RT teljes térfogatát felhasználva 100 µl végtérfogatban történt. Az annealing hőmérsékleti érték meghatározásánál alkalmaztuk a primer olvadáspont (T_m)-maximum 5°C szabályt. A PCR ciklus 1 perc 94°C-os elő-denaturációból, 40 ciklusszámú reakcióból (94°C 30 másodperc, primer T_m-maximum 5°C 30 másodperc, 72°C 1 perc) és 10 perc 72°C-os végső elongációból állt. Az egyes reakciók esetében azonban – a körülményektől függően - az alapprotokolltól (ciklusszám, hőmérséklet, T_m hőmérséklet és reakció idők) eltértünk.

Teljes virális genomok meghatározása 5' és 3' RACE, Long-range PCR és „genome walking” módszerekkel

Az RNS vírusok teljes genomjának meghatározása érdekében alkalmaztuk a „genome walking” módszert (<1500 nt-nál rövidebb szekvenciákra), mely során az adott vírus ismert nukleotid szekvenciáira vagy ennek ismerete hiányában lehetséges rokon vírusok ismert konzervatív régióira tervezett primerekkel a genom

részeket lépésről-lépésre összekötve határoztuk meg az ismeretlen nukleotid sorrendet. A nagyobb (>1500 nt-nál hosszabb) genom hiányok áthidalása érdekében a Long-range PCR módszert (Long PCR Enzyme Mix, Fermentas, Vilnius, Litvánia) alkalmaztuk Pfu DNS-polimeráz enzim (Fermentas, Vilnius, Litvánia) alkalmazásával az RNS szál RNaseH enzimmel (Fermentas, Vilnius, Litvánia) történt emésztésével. Az 5' és 3' genomvégeket RACE („rapid amplification of cDNA ends”) módszerrel (5'/3' RACE kit, Roche, Mannheim, Németország) alapján határoztuk meg.

Szekvencia, faj, nemzetség és konzervatív génszakaszokra tervezett szűrő, specifikus, „univerzális” és degeneratív primerek

A virális RNS kimutatására a szekvencia-specifikus primerek mellett, faj- és nemzetség, valamint család(ok)ra jellemző konzervatív genomszakasz-specifikus primereket terveztünk és használtunk. Előbbi esetében egy adott vírushajba, vagy nemzetségbe tartozó vírusokra jellemző nukleotid sorrend képezte a primerek alapját, utóbbi esetben a cél az volt, hogy az elméletileg lehetséges nukleotid variációk figyelembe vételével tervezzünk degeneratív primereket esszenciális, ezért konzervatív virális aminosav motívumokra. A vírusok kimutatásához és meghatározásához több mint 2500 féle primerrel dolgoztunk.

Agaróz-gélelektroforézis

A PCR termékeket 0,7-1,5%-os agaróz gélben (NuSieve 3:1 Agarose, Lonza, Rockland, ME, USA) választottuk el.

Szekvenálás (Sanger)

A PCR termékek alkoholos tisztítása vagy agaróz gélből való extrakciója után BigDye Terminator kittel (v. 1.1, PE Applied Biosystems, Warrington, Egyesült Királyság) mindkét irányból direkt szekvenálást végeztünk, amelyet 2005-ig Hollandiában (RIVM, Bilthoven), majd ezt követően Laboratóriumunk automata kapilláris szekvenátorán (ABI PRISM 310 Genetic Analyzer, Applied Biosystems, Stafford, USA) futtattunk.

Szekvencia-független virális nukleinsav amplifikáció és 454-pyroszekvenálás

A PBS-ben hígított mintákat 0,45 µm-es steril szűrőn szűrtük, majd centrifugáltuk, a filtrátumot nukleázok (DNase, RNase) keverékével kezeltük, hogy a kapsziddal védett virális nukleinsavakon kívül a mintában lévő minden egyéb

nukleinsavat elbonttuk. A virális nukleinsav izolálása után az RNS és DNS könyvtárakat szekvencia független random primerekkel (5' vég-20 ismert nukleotid +N₈-3' vég) párhuzamosan RT-PCR és PCR amplifikációkkal készítettük, majd pyroszekvenáltuk (454 GS FLX Titanium, Roche). A pyroszekvenálás során leolvasott, illetve összeillesztett szekvencia darabokat erre a célra fejlesztett szoftver és a Stanford Egyetem szuperszámítógépe (Stanford University, Stanford, CA, USA) segítségével hasonlítottuk össze a GenBank nukleotid és fehérje adatbázisaival a BLASTn és BLASTx keresők felhasználásával. A meghatározott virális nukleotid és aminosav szekvenciákat a GenBankban (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) helyeztük el.

Szekvencia és filogenetikai elemzés

A nukleotid, illetve aminosav szekvenciákat Clustal X program segítségével illesztettük és GeneDoc programmal elemeztük. A filogenetikai vizsgálatokhoz MEGA programot használtunk. A filogenetikai ágrajzok megrajzolásához UPGMA, neighbor-joining, maximum-likelihood módszereket és Jones-Taylor-Thornton (JTT) és Whelan and Goldman (WAG) szubsztitúciós modelleket alkalmaztunk. A norovírus szekvenciák genotípusba sorolása a NoroNet Sequence typing tool web-alapú adatbázisa alapján történt.

Az RNS másodlagos szerkezetének elemzése

A +ssRNS vírusok genomjának 5'UTR, 3'UTR és IGR régiói lehetséges termodinamikailag stabil másodlagos szerkezetének felrajzolását a „thermodynamic folding energy minimization” algoritmus alapján az Mfold program predikciói segítették, a manuális kiigazítás mellett.

Rekombináció elemzés

A vírusgenomok és genomrészek hasonlósági elemzésekor a nukleinsav szekvenciákat rekombináció vizsgálatának is alávetettük, melyet SimPlot (similarity plot), valamint RDP (bootscanning elemzés) számítógépes elemző programok segítségével végeztük el.

Nukleotid összetétel elemzés („Nucleotide Composition Analysis” - NCA).

Az elemzés arra a – jelenleg még nem megmagyarázott - megfigyelésre épül, hogy az egyes vírusok gazdafajok szerint hasonló dinukleotid gyakorisággal jellemezhetőek. Például az emlős eredetű egyszálú RNS vírusok CpG és UpA

alulreprezentációval és CpA felülreprezentációval rendelkeznek. Az NCA elemzés összesen 352 reprezentatív, a picorna-szerű vírusok különböző fajába, nemzetségébe és családjába tartozó pozitív, egyszálú RNS genomú vírus komplett vagy 3000 nukleotidnál hosszabb nukleotid szekvenciájának felhasználásával történt. Minden vírus szekvencia család, nemzetség és gazdafaj szerint be lett sorolva. A mono- és dinukleotid gyakoriság az egyes szekvenciáknál "Composition Scan" (SSE version 1.0) programmal lett meghatározva. Minden egyes dinukleotid eltérés meghatározása a 16 dinukleotid (pl.: UA, UG, UC stb.) megfigyelt gyakoriságának és a két mononukleotid alapelem elvárt gyakoriságának aránya alapján történt az egyes vírusoknál. NCA-hoz az elkülönítő elemző programot ("discriminant analysis program") használtuk a SYSTAT statisztikai programcsomagból. A vírus-szekvenciákat 4 gazdaszervezeti kategória szerint osztottuk el: emlős (n=117), ízeltlábú (n=63), növény (n=167) és hal (n=5) eredetű vírus. A csoportok vírusainak mono- és dinukleotid gyakoriságának eloszlását használtuk fel egy-egy új vírus lehetséges gazdaszervezetének meghatározásához.

Polyprotein vágási helyek elemzése

A transláció során keletkező picornavírus polyprotein lehetséges vágási helyeinek meghatározásához és ellenőrzéséhez, a referencia szekvenciák GeneDoc programban való összeillesztése („alignment”) mellett a NetPicoRNA program predikcióit is figyelembe vettük.

Új picornavírus nemzetség definíciója

Egy új picornavírus taxonómiai besorolásakor az ICTV *Picornaviridae* Study Group definícióit alkalmaztuk: http://www.picornastudygroup.com/definitions/genus_definition.htm.

Vírustermesztés

A vizsgálati mintákat (széklet, liquor, garatmosó folyadék), az általános vírustenyésztésre leggyakrabban alkalmazott Vero (African green monkey kidney; ATCC CRL1586), GMK (Green monkey kidney) és „293” (human embryonic kidney) sejt kultúrára fertőztük. A tenyészetet naponta fénymikroszkóppal ellenőriztük. Egyes esetekben 12 napos inkubációt követően a tenyészetet továbboltottuk. A tenyésztés végén a tenyészeteket lefagyasztottuk/olvasztottuk és RNS izolálás céljára -80°C-on tároltuk.

EREDMÉNYEK

Az eredményeket öt részre osztottam. Ezek közül négy egy-egy ismert +ssRNS víruscsaládhoz (*Caliciviridae*, *Picornaviridae*, *Hepeviridae* és *Astroviridae*) kapcsolható vírusok leírásáról szól (kimutatás, új fajok, új nemzetségek, molekuláris-epidemiológiai-klinikai jellegzetességek stb.), az utolsó rész egy jelenleg taxonómiailag bizonytalan besorolású új, dicistronos +ssRNS genomú vírus bemutatását tartalmazza.

CALICIVIRIDAE***Norovírus* nemzetség****Norovírusok emberben****• Norovírus járványok**

A „calicivírusok” hazai jelenlétének molekuláris vizsgálata és cirkulációjának járványügyi monitorizálása a diagnosztika megteremtésével kezdődött, mely a kezdetektől (1999) fogva nemzetközi együttműködésben történt. 1998. november és 2013. február között összesen 984 nem bakteriális, ismeretlen etiológiájú hazai gastroenteritis járványból 5215 székletmintáit (5,3 minta/járvány) vizsgáltuk, melyből 928 (94%) járványból sikerült norovírust kimutatni. 2001 óta a norovírus vezető kórokozóvá lépett elő a gastroenteritis járványokban hazánkban, melyek körében a részesedése évről-évre folyamatosan nőtt. Összesen 6 féle GI (6,6%) genocsoportú (GI.1, GI.2, GI.3, GI.4, GI.6 és GI.d) és 11 féle GII (93,4%) genocsoportú (GII.1, GII.2, GII.4, GII.5, GII.7, GII.8, GII.12, GII.15, GII.17, GII.b és GII.g) norovírust azonosítottunk. A vizsgált időintervallumban a járványok döntő többségét (76%) a GII.4 genotípusba tartozó norovírusok 2-4 évente megjelenő klonális genomvariánsai (GII.4-1996, GII.4-2002, GII.4-2004, GII.4-2006b, GII.4-2010) okozták és jellegzetesen a téli-tavaszi hónapokban a járványok számának

megemelkedését (szezón) idézték elő. A GII.4-2006b vírushoz köthető hazánk eddig legnagyobb vízjárványa (Miskolc, 2006) is, mely jelentősen befolyásolta a hazai norovírus járványügyi folyamatokat. Az antigén drift mutáns GII.4 mellett a rekombináns norovírusok [GII.b (7%) és GII.g (5%)] leírása és járványügyi jelentősége emelendő ki.

A megbetegedési arány átlagosan 24,6% volt (6,2-83%; N=449 genotipizált járvány körében). A vezető tünetek a hasmenés (73,1%), hányás (62,2%), hasi fájdalom (49,8%), a hőemelkedés (19,9%; <37,5°C) és láz (17%; >37,5°C) voltak. Ezen kívül hányinger, izomfájdalom, fejfájás és elesettség társulhat a kórképpel. Gyermekkorban (18 év alatt) a hányás szignifikánsan gyakoribb (85%), mint a felnőttkorban (51%) ($\chi^2= 27$; $P<0,001$), viszont a hasmenés ezzel éppen ellentétes, felnőttkorban gyakoribb (91%), gyermekkorban ritkább (35%) volt ($\chi^2= 67$; $P<0,001$). A norovírus járványok leggyakoribb helyszínei a kórházak, egészségügyi intézmények (45%), majd a gyermekközösségek (16%) és idős és szociális otthonok lakói (12-12%) voltak. Kórházi környezetben a belgyógyászati (38%), ápolási-rehabilitációs (10%), neurológiai (9%), több kórházi osztály (9%) és pszichiátriai (7%) osztályok voltak leginkább érintve, melyek közvetlen kontaktussal terjedő nozokómiális járványoknak tekinthetők, átlagosan 2 hét lefolyási idővel.

A norovírus járványügyi vizsgálatok adatait a „Foodborne Viruses in Europe” (FBVE) és az „Enteric Virus Emergence – New Tools” (EVENT) európai Konzorciumok (13 partner ország) által működtetett integrált, web-alapú epidemiológiai-virológiai adatbázisban is elemeztük. 2001 és 2006 között az európai adatok 15,6%-a származott hazánkból (ez Hollandia - 28,6% - után a második legtöbb). Az 5 éves periódus alatt a GII.4 Európában is domináns volt minden szezónban és szignifikánsan összefüggött október és március között a norovírus járványok számának megszorodásával. A GII.4 genotípuson belül a GII.4 variánsok (GII.4-

1996, GII.4-2002, GII.4-2004, GII.4-2006a és GII.4-2006b) Európában is megkülönböztethetők. A jelentett norovírus járványok 88%-ban (N=4429) az átvitel közvetlen kontaktussal történt, 10%-ában (N=506) élelmiszer eredet, 2%-nál (N=76) pedig víz eredetű volt a fő átviteli út. Azokban a norovírus járványokban, ahol a genotípus is ismertté vált (N=1317) ugyancsak a közvetlen kontaktus (83%) volt a fő átviteli út. Ha a norovírus járvány átviteli módját a norovírus genotípussal vetjük össze, akkor azt látjuk, hogy a GII.4 norovírus szignifikánsan gyakrabban terjed közvetlen kontaktussal (OR, 6,3; 95% CI, 3,8-46,6; P<0,001), a nem GII norovírus (azaz GI) pedig élelmiszerrel. A norovírus járványok 72%-a (N=4710) egészségügyi-szociális intézményekben történt (idősek otthona N=2383; kórház N=2327). Azokban a norovírus járványokban, ahol a genotípus is ismertté vált (N=1641) ugyancsak ezek a helyszínek (70%) voltak a legfontosabbak. Ha a norovírus járvány helyszínét a norovírus genotípussal vetjük össze, akkor a kórházi és idős otthoni környezetben a GII.4 norovírus szignifikánsan nagyobb kockázattal fordul elő (OR, 11,8; 95% CI, 7,0-1086,6; P<0,001) más genotípusokhoz képest. Összefoglalva a helyszínt, az átviteli módot és a szezonálitást és ezt multivariációs logisztikus regressziós modellben vizsgálva az tapasztalható, hogy az egészségügyi-szociális intézményekben 9-szer nagyobb az esélye annak, hogy norovírus járványt nem más genotípus, mint a GII.4 okozza. Annak pedig 2-szeres az esélye, hogy egy közvetlen kontaktussal terjedő norovírus járványt a GII.4 norovírus okoz.

A NoroNet - mely a domináns GII.4 variánsok járványadatait (N=3098) egyesítette, 5 kontinens 15 laboratóriumából (2001-2007) - retrospektív elemzése alapján 4 globálisan nagymértékben elterjedt, GII.4 klont (GII.4-1996, GII.4-2002, GII.4-2004, GII.4-2006b) azonosított. A vizsgálat először bizonyította, hogy egy-egy norovírus GII.4 klón világszerte elterjedve képes pandémiát okozni, viszonylag rövid időn belül.

Norovírusok állatokban

● Bovine (szarvasmarha) norovírus

Két telepről származó 47 szarvasmarha bélsár mintából 4-ből (8,5%) tudunk bovine norovírust kimutatni. Mind a négy norovírus egy farmról, fiatal életkorú állatoktól származtak. Három szarvasmarha (két 1-9 napos és a 6-7 hónapos) mintája 2-es genotípusú (GIII.2, Newbury2 vírus) egy 1-9 napos szarvasmarha mintája 1-es genotípusú (GIII.1, Jena vírus) szarvasmarha norovírust tartalmazott. A GIII.2 vírus a farmról 6 évvel az első mintavételt követően ismételtelen kimutatható volt.

● Porcine (sertés) norovírus

Két telepről származó 17 sertés bélsár mintából 1-ből (5,9%) lehetett sertés norovírust (GII.11) kimutatni, egy 4 hónapos sertésből. Az ismert állati norovírusok közül a sertés (porcine) norovírusok állnak genetikailag a legközelebb a humán norovírusokhoz.

Sapovírus nemzetség

Sapovírusok emberben

● Szórványos sapovírus esetek

2000. október és december között 72 székletmintát vizsgáltunk Baranya megyéből, melyek 2 hetes és 11 év 10 hónapos (átlagos életkor: 2 év 4 hónap) életkor közötti, ismeretlen eredetű hasmenésben szenvedő gyermekektől származtak. A 72 székletmintából 7-ben (9,7%) lehetett RT-PCR módszerrel sapovírust kimutatni, melyek mindegyike a sapovírusok GII genocsoportjába (GII.1) tartozott. A kórokozók egymással közeli rokonságban állnak, molekuláris epidemiológiai szempontból 3 csoportra oszthatók lakóhely szerint.

● Sapovírus járvány hazánkban

Sapovírus járványt 1999 és 2008 között közel 800 nem bakteriális gastroenteritis járvány vizsgálata során nem sikerült igazolni. 2008.

szeptemberében azonban egy közép-magyarországi szociális otthon lakói és gondozói körében jelentkezett ismeretlen eredetű – feltehetően nozokómiális - enterális megbetegedésből GI.2 típusú sapovírust azonosítottunk. A járványt klasszikus epidemiológiai módszerekkel is leírtuk. Az észlelés egybevágott azzal, hogy 2008-ban a GI.2 sapovírus okozta járványok számának szokatlan emelkedése volt megfigyelhető Európában („Foodborne Viruses in Europe”, FBVE).

Sapovírusok állatokban

• Porcine (sertés) sapovírus

Előzetesen két baranyai sertésfarmról 2005. márciusában gyűjtött 17 sertés fécesz mintából 2-ből (11,8%) lehetett genetikailag egyező sertés sapovírust (GIII) RT-PCR módszerrel kimutatni 10-12 napos állatoktól, ugyanarról a farmról. A vizsgálatok az EVENT pályázat (Enteric Virus Emergence–New Tools, FP6 SP22-CT-2004-502571) keretében teljeseztek ki, melynek során 6 európai országból (Dánia, Finnország, Magyarország, Olaszország, Szlovénia és Spanyolország) 2004 és 2007 között, 88 sertéstelepről származó összesen 1050 sertés féceszt vizsgáltunk RT-PCR módszerrel. Az 1050 mintából 117-ben (11,1%) lehetett porcine sapovírust kimutatni, melyek közül 80 esetben a nukleotidsorrend meghatározás is megtörtént (7 esetben kettős sapovírus fertőzés igazolódott). A 88 vizsgált sertésfarmból 39-ben (44,3%) lehetett a porcine sapovírus endémiás jelenlétét igazolni. A porcine sapovírus szekvenciák 6 genocsoportba különíthetők el: a sertésekben klasszikusan ismert, vizsgáltunkban leggyakoribb GIII (N=41, 50,6%) genocsoport és a feltételezett GVI (N=1, 1,2%), GVII (N=11, 13,6%) és GVIII (N=6, 7,4%) genocsoportok mellett további két új sapovírus genocsoport is azonosítható, a GIX (N=8, 9,9%) és a GX (N=14, 17,3%). Az elemzés alapján a GIII genocsoport két genetikai vonalra (GIIIA és GIIIB) oszlik. Mind a 6 genocsoport kimutatható volt

dán sertésekből, a GIII sapovírusok jelenléte pedig 5 országban volt igazolható (kizárólag a 3 hónapnál fiatalabb állatokban). A sertés és humán sapovírusok nukleotid és aminosav sorrendjének összehasonlítása során a legnagyobb szekvencia hasonlóság (maximálisan 66% aminosav szinten) a GVIII és a humán GIV sapovírus genocsoport között látható.

Nebovírus nemzetség

Két, ismeretlen eredetű hasmenéses, elhullott (2011. április) itatásos szarvasmarha borjútól származó bélsárminta egyikéből virális metagenomikai módszerrel nebovírust lehetett kimutatni. A vírus teljes genomjának meghatározását követően a Newbury-1-szerű vírusok (lineage 1) közé tartozik.

PICORNAVIRIDAE

Enterovírus nemzetség

• Porcine (sertés) enterovírus 14 (EV-G3) és 15 (EV-G4)

2008. novemberben, 45 fecesz és 45 vérszérum mintát gyűjtöttünk párban, egészségesnek látszó 10 napos (N=15/15), 4 hetes (N=15/15) és 3 hónapos (N=15/15) sertésektől (*Sus scrofa domestica*) egy kelet-magyarországi sertés farmról (Ebes). A humán enterovírusok 5'UTR régiójára tervezett primerekkel 6 (40%), tíz napos állat fecesz mintájából lehetett – genetikailag 99%-ban egyező - enterovírust kimutatni. Egy enterovírus teljes genomját meghatároztuk, mely a szekvencia és filogenetikai elemzések alapján egy új (PEV14, 2013. februártól Enterovírus G3) sertés enterovírus (PEV) geno(szero)típust képvisel.

2011. áprilisában, 10 fecesz mintát gyűjtöttünk egészségesnek látszó, 6-8 hetes vaddisznóktól (*Sus scrofa*) egy délnyugat-magyarországi állatparkból (Bószénfa). A humán enterovírusok 5'UTR régiójára tervezett primerekkel 5 (50%) állat fecesz mintájából lehetett – genetikailag 99%-

ban egyező - enterovírust kimutatni. Egy enterovírus teljes genomját meghatároztuk, mely a szekvencia és filogenetikai elemzések alapján egy új (PEV15, 2013. februártól Enterovírus G4) sertés enterovírus (PEV) geno(szero)típust képvisel.

● **Ovine (juh) enterovírus (EV-G5)**

2009. márciusában és 2010. áprilisában, 8-8 fécesz mintát gyűjtöttünk egészségesnek látszó, 3 hetes bárányoktól (*Ovis aries*) egy közép-magyarországi birkafarmról (Tárnok). A non-humán enterovírusok 5'UTR régiójára tervezett primerekkel 7 (44%) mintából lehetett enterovírust kimutatni. Egy enterovírus teljes genomját meghatároztuk, mely a szekvencia, filogenetikai és rekombinációs elemzések alapján egy természetes, fajok közötti (interspecies) rekombináns enterovírus (OEV-1, 2013. februártól Enterovírus G5): az 5'UTR a bovine enterovírusokhoz, a kódoló és 3'UTR régiók a porcine enterovírusokhoz áll közelebb. A rekombináció lehetséges töréspontja az 5'UTR és a VP4 régió határán a legvalószínűbb.

● **Humán enterovírus C109**

92 nasopharyngeális aspirátumot vizsgáltunk - előbb UNIV-kobu R/UNIV-kobu F, majd az EV-C109-re specifikus VP1 primerekkel (123F/363R) RT-PCR módszerrel 10 éven aluli alsó és felső légúti fertőzésben szenvedő gyermekektől (Kaposi Mór Oktató Kórház Pulmonológiai Osztály, Mosdós), 2 légúti szezonban (2005/2006 és 2006/2007) október és május között. Egy 2,5 éves fiú, lázzal (38,1°C), köhögéssel (bronchitis), orrfolyással járó, pneumóniával szövődött megbetegedéséből lehetett EV-C109-et kimutatni 2007. januárjában. A vírus teljes genomját meghatároztuk, melynek rekombinációs mintázata (EV-A a nem kódoló régióban és EV-C a kódoló és a 3'UTR régióban) egyezik a 2010-ben leírt prototípus EV-C109-el.

Hepatovírus nemzetség

Hepatitis A vírus

2003. január és 2013. február között összesen 358 szerológiai módszerrel (HAV IgM ELISA) hepatitis A vírus(HAV)-fertőzésnek igazolt heveny hepatitisben szenvedő beteg szérummintáját vizsgáltuk az ország különböző részéből (endémiás és endémiásnak nem tekinthető területről), járványokból és szórványos (importált és utazáshoz nem köthető) esetekből. A 358 szérum mintából 249-ből (69,6%) sikerült a virális nukleinsav kimutatása RT-PCR módszerrel (130 szórványos eset és 14 járvány), mely mindegyike I-es genotípusú HAV volt. A 14 járvány közül 11-et IA, míg 3-at IB genotípusú HAV okozott. A Dunától keletre csak IA genotípusú HAV-t lehetett kimutatni. A szekvencia elemzés alapján jól elkülöníthető egy IA genotípusú endémiás HAV Észak-Kelet Magyarországon, mely a szórványosnak tekintett megbetegedések mellett időről-időre járványokat is okoz a térségben (illetve onnan szóródva az országban). Az IA genotípuson belül egy dél-alföldi HAV ág is elkülöníthető volt 2004 és 2007 között. A külföldről importált HAV megbetegedések a hazai esetektől jól megkülönböztethetők: Brazíliából (IA), Ukrajnából (IA), Egyiptomból (IB), Spanyolországból (IB) és Romániából (IB) importált HAV fertőzéseket azonosítottunk. Az IB genotípusú HAV-ok között jól elkülöníthető vonalat képvisel az Egyiptomból, turisták által importált hazai (és ezzel egyidőben európai) esetek. Az IB egy másik ága Romániából került be hazánkba igazolhatóan két alkalommal, melyek közül az egyik szóródva kiterjedt járványt okozott - a fogékony populációban - a Dél-Dunántúlon (2006). Ez utóbbi járványt – „real-time” - klasszikus és molekuláris epidemiológiai módszerekkel részletesen feldolgoztuk és elemeztük, mely számos új járványügyi tanulság levonását és ajánlás megfogalmazását tette lehetővé.

Kobuvírus nemzetség**Porcine (sertés) kobuvírus**

Miközben sertések fécesz mintáiból calicivírusokat kerestünk RT-PCR módszerrel, az egyik kelet-magyarországi farm (Ebes) mintáiból aspecifikus, de konzekvens méretű PCR-termékek nagy számára (35%; 21/60 minta) lettünk figyelmesek. A szekvenciák a legközelebbi nt/aa azonosságot az Aichi vírushoz (79%/70%) és a bovine (szarvasmarha) kobuvirushoz (73%/69%) mutattak. A porcine (sertés) kobuvírus (S-1-HUN/2007/Hungary; 2003. februártól elfogadott új vírusfaj: *Aichivirus C*) teljes genomját meghatároztuk és részletesen elemeztük. Az ismert két kobuvírus fajhoz képest lényeges eltérés az 5'UTR (IV-es típusú IRES) és a 2B (2x90 nt/2x30 aa hosszú tandem ismétlődés) régiókban található.

Az Aichi vírus, a bovine kobuvírus és a porcine kobuvírus egyidejű kimutathatósága érdekében egy „univerzális” pirmerpárt (UNIV-kobu-F és UNIV-kobu-R) terveztünk. Ennek segítségével a vizsgált sertésfarmról 2007. februárjában gyűjtött 60 fécesz mintából 39-ben (65%) lehetett kobuvírust kimutatni. Korcsoportonként: a 10 napnál fiatalabbak körében 100% (15/15), a 3 hetesek körében 93,3% (14/15), a 3 hónaposak körében 20% (3/15) és a 6 hónaposak körében 46,7% (7/15). 2008. novemberében a sertésfarmon megismételtük a mintavételt és az újabb 60 fécesz minta mellett párban 60 savót is gyűjtöttünk. A második mintavétel során a féceszből 53,3%-ban a szérumból 26,6%-ban sikerült kobuvírust kimutatni. A természetes, gazdaközi, in vivo mutációs ráta (8.84×10^{-3}) jó vírus-gazda közötti adaptációra utal.

A porcine kobuvírust 6-8 hetes vaddisznók (100%; 5/5) fécesz mintáiból is kimutattuk. A teljes vírusgenom alapján a nukleotid azonosság a vaddisznó és a sertésekben talált kobuvírusok között 90%.

Bovine (szarvasmarha) kobuvírus

2002. februárban 32, 2008. februárban 26 fécesz mintát gyűjtöttünk egy közép-magyarországi szarvasmarha telepen (Aba) elsősorban 20 napnál fiatalabb, egészséges szarvasmarháktól (*Bos taurus*). Az UNIV-kobu-R/UNIV-kobu-F primerpárral 2 (6,25%; 2/32) esetben sikerült bovine kobuvírust RT-PCR módszerrel kimutatni 1 éves életkorú állatoktól 2002-ből.

2009. márciusban 8 fécesz mintát gyűjtöttünk 3 hétnél fiatalabb, egészséges birkáktól (*Ovis aries*) egy közép-magyarországi (Tárnok) telepről. Az UNIV-kobu-R/UNIV-kobu-F primerpárral 5 (62,5%; 5/8) esetben sikerült – a teljes genom meghatározása alapján - bovine kobuvírust RT-PCR módszerrel kimutatni.

Aichi vírus (kobuvírus emberben)

2000. október és december között 65 székletmintát gyűjtöttünk ismeretlen eredetű, szórványos gastroenteritisben szenvedő 2 hét és 12 év közötti életkorú (átlagosan 28 hónapos) gyermekektől. Az UNIV-kobu-R/UNIV-kobu-F primerpárral 1 (1,5%; 1/65) esetben sikerült Aichi vírust RT-PCR módszerrel kimutatni egy 3 éves életkorú leány széklet mintájából. 2001 és 2008 között az ismeretlen eredetű (nem bakteriális, rota-, adeno-, és calicivírus), 75 hazai járványos gastroenteritisből az Aichi vírus nem volt kimutatható.

Parechovírus* nemzetség*Humán parechovírusok**

Retrospektív vizsgálatokkal humán parechovírusokat (HPeV) tudunk azonosítani RT-PCR módszerrel a Laboratóriumunkban 1990 és 2000 között archivált „enterovírus”-szerű cytopathiás hatást mutató – enterális gyermekkori megbetegedésekből származó - székletminta tenyészetekben (13,6%; 9/66), illetve a Szent László Kórház, különböző életkorú 4

betegből (gastroenteritis, stomatitis aphtosa, encephalitis és ataxia cerebellaris acuta). Tíz minta HPeV1-t, 2 HPeV4-et tartalmazott (egy mintából a vírust nem sikerült meghatározni). Az izolálás éve szerint 3 HPeV1 klasztert (1990/1991; 1992/1995 és 1998) figyeltünk meg a baranya megyei mintákból.

***Teschovírus* nemzetség**

Porcine (sertés) teschovírus vaddisznókban

2011. áprilisában, 10 fécesz mintát gyűjtöttünk egészségesnek látszó, 6-8 hetes vaddisznóktól (*Sus scrofa*) egy délnyugat-magyarországi állatparkból (Bószénfa). Virális metagenomikai és RT-PCR módszerrel 7 (70%) mintából lehetett porcine (sertés) teschovírust (PTV) kimutatni. Egy mintából a vírus teljes genomját is meghatároztuk, mely valószínűsíthetően új geno(szero)serotípus (PTV-13).

Potenciális nemzetségalkotó, új picornavírus fajok

”Unassigned” nemzetség

• Quail (fűrj) picornavírus

2010. júliusában egy házi fűrj (*Coturnix coturnix*) fécesz mintát vizsgáltunk, egy 2 éven aluli, 20 egyedet számláló délkelet-magyarországi családi farmról. Az UNIV-kobu-R/UNIV-kobu-F primerpárral kobuvírusra jellemző méretű PCR-terméket kaptunk RT-PCR módszerrel. A vírus (quail (fűrj) picornavírus) teljes genomját meghatároztuk: a P1, P2 és P3 régiók csak 43%, 39% és 47% aminosav azonosságot mutatnak az avian sapelovírushoz. Az 5'UTR IV-es típusú IRES-t formáz, szerkezeti eltérésekkel a III-as doménben, melynek apikális részén egy 20 nt-ből álló konzervatív, „8”-ast formáló, – ismeretlen funkciójú - szerkezet található (ez további 4 picornavírusban is fellelhető). Az L-protein cysteinben gazdag és egy 34 aa-ból álló ismétlődő szekvencia is megfigyelhető. A

mintavételt 2011. áprilisban megismételtük a farmon. A 10 fécesz mintából 3 (30%) esetben lehetett a quail (fűrj) picornavírust RT-PCR módszerrel azonosítani. A vírust kereskedelmi forgalomban kapható fűrjtojások (N=12) tojáshéjának külső felszínéről RT-PCR módszerrel nem sikerült kimutatni.

„Gallivírus” nemzetség

• Turkey (pulyka) picornavírus

2011. áprilisában egy fécesz mintát gyűjtöttünk húsa miatt kereskedelmi forgalomba szánt, fejlődésben visszamaradott („stunting” szindróma) pulykától (*Meleagris gallopavo*), egy észak-nyugat magyarországi pulykafarmon (Bögöte). A mintából egy új picornavírus (turkey (pulyka) gallivírus) volt azonosítható virális metagenomikai módszerekkel. A teljes genom meghatározását követően a P1, P2 és P3 csak 18%, 32% és 45% aa szekvencia azonosságot mutat a turdivírus 1-hez. Az 5'UTR II-es típusú IRES-t alkot, rokon szerkezeti elemekkel az encephalomyocarditis vírushoz. A turkey (pulyka) gallivírust további 7 farm, egészséges és különböző kórképekben szenvedő beteg pulykáiból (8/10) is ki lehetett mutatni RT-PCR módszerrel.

„Hunnivírus” nemzetség

• Bovine (szarvasmarha) hungarovírus és ovine (juh) hungarovírus

Az UNIV-kobu-R/UNIV-kobu-F kobuvírus primerpárral új, egymással rokon picornavírusokat (bovine és ovine hungarovírus) sikerült azonosítani – majd teljes genomjukat meghatározni - az eredetileg kobuvírusok kimutatása érdekében összegyűjtött egészséges szarvasmarha (15%; 4/26) és juh (25%; 4/16) fécesz mintákban. A hungarovírusok genomjának kódoló régiója a porcine (sertés) teschovírusokhoz (*Teschovirus* nemzetség), II-es típusú IRES-e pedig a humán parechovírusokhoz (*Parechovirus* nemzetség) áll közelebbi rokonságban.

HEPEVIRIDAE**Hepatitis E vírusok emberben és állatokban**

Klinikailag fertőző hepatitisben szenvedő betegek (2001-2006, Szeged, Dél-Alföld) szérumból, házi (sertés, szarvasmarha) és vadon (vaddisznó, őz) élő állatoktól gyűjtött fécesz, máj és bél mintákat vizsgáltunk a hepatitis E vírus (HEV) fertőzés jelenlétét keresve RT-PCR és szerológiai módszerekkel. Az 1203 humán szérumból 116 (9,6%) esetén lehetett HEV IgM ellenanyagokat kimutatni. A fertőzések 82% és 64%-a 30, illetve 50 év felett történt, az 50-70 éves korcsoportban pedig szignifikánsan ($P \leq 0,05$) több férfi betegedett meg. Hat fertőzés családi volt. A fertőzések április-júniusban és decemberben halmozódtak. Disznóólásból származó hús és kolbászáru, illetve részlegesen kisütött fiatal malac fogyasztása szerepelhetett a fertőzések forrásául. Az 53 megvizsgált HEV IgM-pozitív szérumból, 13-ból (24,5%) a HEV közvetlenül is kimutatható volt RT-PCR módszerrel, egy esetet részletesen felderítettünk. Összesen 321 mintát vizsgáltunk RT-PCR módszerrel 290 állattól: 154 házi sertés (3 hét és 40 hónap közötti életkorúak 30 sertés farmról), 32 őz, 74 vaddisznó és 30 szarvasmarha. Összesen 62 (19%) minta volt RT-PCR-pozitív: 42 sertés minta (bél: 22,7%, 30/132; máj: 30,8%, 12/39) 6 és 10 hetes (14-47kg) közötti életkorú állatoktól 12 (40%) sertés-farmról; 11 őz májminta (34,4%; 11/32) és 9 vaddisznó májminta (12,2%; 9/74). Egy Indiából importált emberi 1-es genotípusú HEV fertőzésen kívül minden meghatározott HEV szekvencia ($n=37$) a 3-as genotípusba (3a, 3e és 3f) tartozik. A filogenetikai elemzés és a HEV-ok európai molekuláris epidemiológiája szerint a HEV-ok földrajzi rézionként (országoként) jól elkülöníthetők; adott vidékről származó HEV-ok filogenetikailag közeli rokonságban állnak egymással, míg az izolálás eredete (gazdaszervezet) szerint ez az elkülönülés nem figyelhető meg.

ASTROVIRIDAE**Astrovírusok emberben és állatokban****• Humán astrovírus okozta gastroenteritis járvány**

Egy komárom-esztergom megyei bölcsődében 7 (24,1%) gyermek betegedett meg a hasmenéssel, egy esetben hányással is járó ismeretlen eredetű gastroenteritisben 2010. júniusában. A gyermekek székletmintájából 1-es genotípusú humán astrovírust sikerült RT-PCR módszerrel kimutatni, majd teljes genomját meghatározni.

• Új, állati eredetű astrovírus fajok

Egy esetben hagyományos RT-PCR reakció aspecifikus termékének megszekvenálásával, két esetben pedig virális metagenomikai és pyroszekvenálás módszerekkel új astrovírusokat (porcine (sertés) astrovírus 4; ovine (juh) astrovírus 2; wild boar (vaddisznó) astrovírus 1) sikerült azonosítani és genomjukat meghatározni házi sertés (*Sus scrofa domestica*), juh (*Ovis aries*), illetve vaddisznó (*Sus scrofa*) bélsármintákból. Az astrovírus vaddisznókban még nem volt ismert. A 2011. áprilisában 6-8 hetes vaddisznóktól (Bőszénfa) gyűjtött 10 mintából, 5-ből (50%) lehetett astrovírust kimutatni.

Új, dicistronos +ssRNS genomú vírus kimutatása és meghatározása

A burok nélküli, pozitív, egyszálú RNS genomú vírusok keresése közben egy potenciálisan új, dicistronos vírusra akadtunk RT-PCR módszerrel a nem humán enterovírusok 5'UTR régiójára tervezett szűrő-primerekkel, halastóból kifogott pontyok (*Cyprinus carpio*) bélsár mintáiból. A Halastavi árva RNS vírusnak nevezett vírus teljes genomja – egyes konzervatív aminosav motívum jelenlétén kívül - az ismert +ssRNS vírusokkal közeli rokonságot nem mutat, jelenleg ismeretlen besorolású a *Picornavirales* rendben. A nukleotid összetétel elemzés nem zárja ki, hogy a Halastavi árva RNS vírus gazdaszervezete a ponty lehet.

ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Calicivírusok

▶ A humán calicivírusok (norovírusok, sapovírusok) hazai diagnosztikájának megteremtése, a norovírusok prospektív, folyamatos, országos, molekuláris epidemiológiai nyomon követése az ismeretlen eredetű, nem bakteriális gastroenteritis járványok körében hazánkban 1998 és 2013 között. A norovírus járványok epidemiológiai, klinikai jellegzetességeinek elemzése, leírása, vezető szerepének igazolása a hazai gastroenteritis járványok és a kórházi járványok körében. A norovírusok genotipizálása, gyakorisága, a norovírusok, ezen belül a domináns, drift mutáns GII.4 norovírus és rekombináns norovírusok evolúciójának nyomon követése hazánkban. A norovírus járványok molekuláris epidemiológiai összefüggéseinek (trendek, epidemiológia, a genotípusok és átvitel, genotípus és helyszín, élelmiszer eredetű fertőzések kapcsolatának) vizsgálata nemzetközi (Európa, + 4 kontinens) adatfeldolgozás keretében. A norovírus (GII.4) pandémiás szerepének igazolása.

▶ Állati eredetű norovírusok (szarvasmarha norovírus, sertés norovírus) első hazai kimutatása és elemzése molekuláris biológiai módszerekkel szarvasmarhákból és sertésekből.

▶ Sapovírusok első hazai kimutatása és molekuláris epidemiológiai jellemzése szórványos gyermekkori gastroenteritisekből és gastroenteritis járványból hazánkban. A sertés sapovírusok prevalenciája, molekuláris epidemiológiai vizsgálata hazánkban és Európában. Új sertés sapovírus genocsoportok leírása.

▶ A nebovírus első hazai kimutatása, molekuláris vizsgálata és teljes genomjának meghatározása szarvasmarhából.

Picornavírusok

- ▶ Két új sertés enterovírus genotípus (EV-G3 és EV-G4) kimutatása és teljes genomjának meghatározása sertésekből és vaddisznókból.
- ▶ Az első természetes, állatfajok közötti (interspecies) rekombináns enterovírus - bovine/porcine enterovírus (EV-G5) - kimutatása, teljes genomjának meghatározása és nyomon követése bárányokból.
- ▶ A rekombináns humán enterovírus C109 (EV-C109) második (Európában első) kimutatása és teljes genomjának meghatározása gyermekkori, súlyos légúti fertőzésből.
- ▶ A hepatitis A vírus (HAV) első molekuláris epidemiológiája hazánkban, 2003 és 2013 között. A hepatitis A vírus genotipizálása és összehasonlító elemzése szórványos, endémiás, importált és járványos megbetegedésekből. Egy hepatitis A járvány kialakulásának és kiterjedésének molekuláris nyomon követése, új epidemiológiai és járványügyi következtetések levonása.
- ▶ Egy új – az ICTV által elfogadott - kobuvírus faj, a sertés kobuvírus (ma *Aichivirus C*) leírása sertésekből, a vírus teljes genomjának meghatározása, elemzése, a vírus egyedi, evolúciós szempontból jelentős 5'UTR/IRES másodlagos szerkezetének meghatározása. A sertés kobuvírus molekuláris epidemiológiája, nyomon követése, endémiás jelenléte és evolúciója sertések körében. A kobuvírus virémia első leírása. A sertés kobuvírus kimutatása és teljes genomjának meghatározása vaddisznókból.
- ▶ A szarvasmarha kobuvírus (*Aichivirus B*) első európai kimutatása szarvasmarhákból és első kimutatása juhokból. A vírus teljes genomjának meghatározása birkából.
- ▶ Az Aichi vírus (*Aichivirus A*) kimutatása gyermekkori gastroenteritisből hazánkban.

► A humán parechovírusok első kimutatása, meghatározása és molekuláris epidemiológiája gyermekkori gastroenteritisekből, központi idegrendszer érintő betegségekből származó mintákból hazánkban. A humán parechovírusok kimutatása új életkori csoportokban és klinikai kórképekben.

► Egy új, sertés teschovírus (PTV-13) első kimutatása és teljes genomjának meghatározása vaddisznókból.

► Egy új picornavírus faj/nemzetség („Unassigned”) kimutatása, teljes genomjának és 5'UTR/IRES részének meghatározása fürjeből. A fürj picornavírus molekuláris epidemiológiája fürjekben.

► Egy új picornavírus faj/nemzetség („Gallivírus”) kimutatása, teljes genomjának és 5'UTR/IRES részének meghatározása pulykákból. A pulyka gallivírus molekuláris epidemiológiája, endémiás jelenléte különböző pulykafarmokon élő klinikai tünetet mutató és klinikailag tünetmentes pulykáknál.

► Egy új picornavírus faj/nemzetség („Hunnivírus”) két tagjának kimutatása, teljes genomjainak és 5'UTR/IRES részeinek meghatározása, elemzése szarvasmarhákból és juhokból. A hungarovírusok molekuláris epidemiológiája szarvasmarháknál és juhoknál.

Hepevírusok

► A hepatitis E vírus (HEV) első hazai kimutatása, genetikai elemzése, prevalenciája és molekuláris epidemiológiája hazánkban és összehasonlító elemzése Európában. A hepatitis E vírus fertőzés igazolása hepatitisben szenvedő betegekből, sertések, vaddisznók és őzek mintáiból. A hepatitis E vírus 3-as genotípusának endémiás, élelmiszer közvetítette zoonotikus terjedésének hazai bizonyítása. A hepatitis E vírus okozta fertőzések klinikai és epidemiológiai jellegzetességének leírása.

Astrovírusok

- ▶ Humán astrovírus okozta gastroenteritis járvány első hazai igazolása, a járvány klinikai és epidemiológiai jellegzetességeinek leírása, a vírus teljes genomjának meghatározása.
- ▶ Három új, állati eredetű astrovírus kimutatása és teljes genomjainak meghatározása sertés, juh és vaddisznó mintákból.

***Picornavirales* rend**

- ▶ Egy új, dicistronos +ssRNS genomú vírusfaj/nemzetség („Halastavi árva RNS vírus”) kimutatása, teljes genomjának meghatározása és elemzése édesvízi pontyok bélsár mintáiból.

AZ EREDMÉNYEK ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

1. **Reuter G**, Kátai A, Kálmán M, Szücs Gy: Humán calicivírus fertőzés első magyarországi igazolása.
Orvosi Hetilap. 2000. 38, 2071-2074. (IF: 0)
2. **Reuter G**, Szücs Gy: Humán calicivírusok - az akut virális gastroenteritis megbetegedések és járványok gyakori kórokozói.
Infektológia és Klinikai Mikrobiológia. 2000. 3-4, 93-99. (IF: 0)
3. **Reuter G**, Kucsera S, Somogyi Gy, Lencsés Gy, Szücs Gy: Humán calicivírus-járvány kórházi osztályon.
Orvosi Hetilap. 2001. 9, 459-463. (IF: 0)
4. **Reuter G**, Farkas T, Berke T, Jiang X, Matson DO, Szücs Gy: Sapporo-szerű vírusok ismeretlen kórereditű szórványos gastroenteritisekben.
Orvosi Hetilap. 2002. 7, 351-354. (IF: 0)
5. Szücs Gy, **Reuter G**: Mit kell tudni a humán calicivírusokról?
Magyar Orvos 2002. 2. 49-50. (IF: 0)
6. Farkas T, Berke T, **Reuter G**, Szücs Gy, Matson DO, Jiang X: Molecular detection and sequence analysis of human caliciviruses from acute gastroenteritis outbreaks in Hungary.
Journal of Medical Virology 2002. 67, 567-573. (IF: 2,629)
7. **Reuter G**, Szücs Gy: Humán calicivírusok ("Norwalk-szerű vírusok") okozta gastroenteritis járványok gyermekközösségekben Magyarországon, 1998-2001.
Gyermekgyógyászat 2002. 53, 427-435. (IF: 0)
8. **Reuter G**, Farkas T, Berke T, Jiang X, Matson DO, Szücs Gy: Molecular epidemiology of human calicivirus acute gastroenteritis outbreaks in Hungary, 1998 to 2000.
Journal of Medical Virology 2002. 68, 390-398. (IF: 2,629)
9. **Reuter G**, Szücs Gy: Új eredmények a hazai és nemzetközi humán calicivírus kutatásban.
Therapia Antimicrobialis 2002. 10, 11-15. (IF: 0)
10. **Reuter G**, Szücs Gy: "Norwalk-szerű vírusok" kimutatására alkalmas EIA kitek.- Összehasonlító vizsgálatok és első tapasztalatok.
Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2003. 1, 27-28. (IF: 0)
11. **Reuter G**, Jiang X, Szücs Gy: A norovírusok vezető kóroki szerepe a kórházi (nosocomialis) gastroenteritis járványokban Magyarországon.
Orvosi Hetilap 2003. 33, 1611-1616. (IF: 0)
12. Lopman B, Vennema H, Kohli E, Pothier P, Sanchez A, Negrodo A, Buesa J, Schreier E, Reacher M, Brown D, Gallimore C, Bottiger B, Svensson L, Hedlund K-O, Thorven M, von Bonsdorff C-H, Maunula L, Poljsak-Prijatelj M, **Reuter G**, Szücs Gy, Melegh B, van Duynhoven Y, Koopmans M: Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant.
The Lancet 2004. 363, 682-688. (IF: 21,713)
13. **Reuter G**: Calicivírus járványok Magyarországon, 1998-2002.
Epinfo 2004. 9, 81-88. (IF: 0)
14. **Reuter G**, Szücs Gy: Endémiás hepatitis E fertőzések a fejlett országokban? – Szaporodó ismeretek a hepatitis E víusról és a hepatitis E fertőzésről.

- Orvosi Hetilap* 2004. 51, 2555-2561. (IF: 0)
15. **Reuter G**, Vennema H, Koopmans M, Szűcs Gy: Új, rekombináns norovírus (GGIIb/Hilversum) megjelenése és kimutatása nem-bakteriális gastroenteritis járványokban hazánkban.
Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2004. 2, 55-59. (IF: 0)
 16. **Reuter G**, Krisztalovics K, Vennema H, Koopmans M, Szűcs Gy: Evidence of the etiological predominance of norovirus in gastroenteritis outbreaks – emerging new-variant and recombinant noroviruses in Hungary.
Journal of Medical Virology 2005. 76, 598-607. (IF: 2,52)
 17. **Reuter G**: Hepatitis E vírus és hepatitis E fertőzés.
Infekció és Infekciókontroll 2005. 2, 133-142. (IF: 0)
 18. Szűcs Gy, **Reuter G**, Matson DO: Norovírusok (humán calicivírusok) kórházakban és ápolási intézményekben.
Magyar Epidemiológia 2005. 2, 135-146. (IF: 0)
 19. **Reuter G**, Juhász Á, Kosztolányi L, Lefler É: Hepatitis A vírusok molekuláris kimutatása és elemzése két 2004 évi észak-kelet magyarországi járványból.
Orvosi Hetilap 2005. 146 (44), 2257-2262. (IF: 0)
 20. Fodor D, Kátai A, **Reuter G**, Maszárovics Z, Menyhárt É: Endémiás hepatitis E megbetegedések Csongrád megyében.
Orvosi Hetilap 2005. 146 (45), 2311-2315. (IF: 0)
 21. **Reuter G**, Fodor D, Kátai A, Szűcs Gy: Hepatitis E vírus molekuláris kimutatása nem importált heveny hepatitisből – A hepatitis E vírus potenciálisan új, humán genetikai vonalának azonosítása Magyarországon.
Orvosi Hetilap 2005. 146 (47), 2389-2394. (IF: 0)
 22. **Reuter G**, Vennema H, Koopmans M, Szűcs Gy: Epidemic spread of recombinant noroviruses with four capsid types.
Journal of Clinical Virology 2006. 35, 84-88. (IF: 2,63)
 23. **Reuter G**, Fodor D, Kátai A, Szűcs Gy: Identification of a potential novel hepatitis E virus strain in Hungary.
Journal of Clinical Virology 2006. 36, 100-102. (IF: 2,63)
 24. **Reuter G**, Bíró H, Szűcs Gy: Sertés enterális calicivírus (PEC) kimutatása molekuláris módszerrel Magyarországon.
Magyar Állatorvosok Lapja 2006. 8, 486-491. (IF: 0,155)
 25. **Reuter G**, Juhász Á, Kosztolányi L, Lefler É, Fekete Zs: Co-circulation of genotype IA and new variant IB hepatitis A virus in outbreaks of acute hepatitis in Hungary – 2003/2004.
Journal of Medical Virology, 2006. 78, 1392-1397. (IF: 2,779)
 26. **Reuter G**, Juhász Á, Kosztolányi L, Lefler É, Fekete Zs: Hepatitis A vírusok molekuláris kimutatása és elemzése két 2004. évi észak-kelet magyarországi járványból.
Focus Medicinæ 2006. 2, 3-8. (felkért másodközlés) (IF: 0)
 27. **Reuter G**, Fodor D, Kátai A, Szűcs Gy: Hepatitis E vírus molekuláris kimutatása nem importált heveny hepatitisből – A hepatitis E vírus potenciálisan új, humán genetikai vonalának azonosítása Magyarországon.
Focus Medicinæ 2006. 2, 9-13. (felkért másodközlés) (IF: 0)

28. Fodor D, **Reuter G**, Kátai A, Maszárovics Z, Menyhárt É: Hepatitis E fertőzések és a hepatitis E vírus molekuláris genetikai azonosítása Magyarországon.
Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2006. 2, 45-48. (IF: 0)
29. Krisztalovics K, Böröcz K, **Reuter G**: A calicivírus cirkuláció erősödése 2006 novemberében Magyarországon.
Epinfo 2006. 47, 610-611. (IF: 0)
30. Kroneman A, Vennema H, Harris J, **Reuter G**, von Bonsdorff C, Hedlund K, Vainio K, Pothier P, Koch J, Koopmans M, Schreier E, Böttiger B, Jackson V. Increase in norovirus activity reported in Europe.
Eurosurveillance, 2006. 11(12), E061214.1 (IF: 0)
31. Krisztalovics K, **Reuter G**, Szűcs G, Csohán Á, Böröcz K. Increase in norovirus circulation in Hungary in October – November 2006.
Eurosurveillance, 2006. 11(12), E061214.2 (IF: 0)
32. **Reuter G**, Bíró H, Szűcs Gy: Enteric caliciviruses in domestic pigs in Hungary.
Archives of Virology, 2007. 152, 611-614. (IF: 1,839)
33. **Reuter G**, Pankovics P, Stefler D, Löveyné Móricz Á, Varga E, Kiss G, Szűcs M, Fekete Zs, Szűcs Gy: Hepatitis A-járvány a Dél-Dunántúlon: molekuláris összefüggések, epidemiológiai következtetések – 2006.
Orvosi Hetilap, 2007. 148, 1023-1031. (IF: 0)
34. Haagsman A, **Reuter G**, Duizer E, Nagy Gy-né, Herremans T, Koopmans M, Szűcs Gy: Seroepidemiology of hepatitis E virus in non-A, non-B, non-C hepatitis in Hungary.
Journal of Medical Virology, 2007. 79, 927-930. (IF: 2,831)
35. Kroneman A, Harris J, Vennema H, Duizer E, van Duynhoven Y, Gray J, Itturiza M, Böttiger B, Molbak K, Johnsen C, von Bonsdorff CH, Maunula L, Kuusi M, Pothier P, Gallay A, Schreier E, Koch J, Szűcs Gy, **Reuter G**, Kisztalovics K, Lynch M, McKeown P, Foley B, Coughlan S, Ruggeri FM, Di Bartolo I, Vainio K, Isakbaeva E, Poljsak-Prijatelj M, Hocevar Grom A, Bosch A, Buesa J, Sanches Fauquier A, Hernández-Pezzi G, Hedlund KO and Koopmans M: Data quality of 5 years of central norovirus outbreak reporting in the European Network for Foodborne Viruses.
Journal of Public Health, 2008. 30, 82-90. (IF: 1,109)
36. Verhoef L, Depoortere E, Boxman I, Duizer E, van Duynhoven Y, Harris J, Johnsen C, Kroneman A, LeGuyader S, Lim W, Maunula L, Meldal H, Ratcliff R, **Reuter G**, Schreier E, Seibenga J, Vainio K, Vennema H, Varela C, Koopmans M: Norovirus outbreaks on cruise ships associated with the emergence of new variants: a summer prediction of a high winter epidemic.
Emerging Infectious Diseases, 2008. 14, 238-243. (IF: 6,449)
37. **Reuter G**: Hepatitis A vírus-fertőzés.
Orvosi Hetilap, 2008. 149: 360-362. (felkért összefoglaló) (IF: 0)
38. **Reuter G**, Pankovics P, Szűcs Gy: Genetic drifts of norovirus genotype GII4 in 7 consecutive epidemic seasons in Hungary.
Journal of Clinical Virology, 2008. 42, 135-140. (IF: 3,32)
39. **Reuter G**, Pankovics P, Egyed L: Szarvasmarha-norovírusok (calicivírus) molekuláris kimutatása hazánkban.

Magyar Állatorvosok Lapja, 2008. 7, 387-390. (IF: **0,088**)

40. Kroneman A, Verhoef L, Harris J, Vennema H, Duizer E, van Duynhoven Y, Gray J, Iturriza M, Böttiger B, Falkenhorst G, Johnsen C, von Bonsdorff CH, Maunula L, Kuusi M, Pothier P, Gallay A, Schreier E, Höhne M, Koch J, Szücs G, **Reuter G**, Krisztalovics K, Lynch M, McKeown P, Foley B, Coughlan S, Ruggeri F, Di Bartolo I, Vainio K, Isakbaeva E, Poljsak-Prijatelj M, Hocevar Grom A, Zimsek-Mijovski J, Bosch A, Buesa J, Sanchez Fauquier A, Hernández-Pezzi G, Hedlund KO, Koopmans M: Analysis of integrated virological and epidemiological reports of norovirus outbreaks collected within the Foodborne Viruses in Europe network from 1-7-2001 to 30-6-2006.
Journal of Clinical Microbiology, 2008. 46, 2959-2965. (IF: **3,945**)
41. **Reuter G**, Pankovics P, Szücs Gy: A GII4 genotípusú norovírus genetikai evolúciója (drift) és pandémiás potenciálja – Hét hazai járványszegont felölelő tanulmány a calicivírus járványok epidemiológiájának molekuláris szintű megértéséhez.
Infektológia és Klinikai Mikrobiológia, 2008. 15, 43-47. (IF: **0**)
42. **Reuter G**, Boldizsár Á, Kiss I, Pankovics P: Candidate new species of *Kobuvirus* in porcine hosts.
Emerging Infectious Diseases, 2008. 12, 1968-1970. (IF: **6,449**)
43. **Reuter G**, Boldizsár Á, Pankovics P: Complete nucleotide and amino acid sequences and genetic organization of porcine kobuvirus, member of a new species in genus *Kobuvirus*, family *Picornaviridae*.
Archives of Virology, 2009. 154, 101-108. (IF: **1,909**)
44. **Reuter G**, Fodor D, Forgách P, Kátai A, Szücs Gy: A hepatitis E vírus molekuláris epidemiológiája hazánkban: endémiás, élelmiszer közvetítette zoonózis.
Orvosi Hetilap, 2009. 150(9), 415-421. (IF: **0**)
45. **Reuter G**. Új, gyorsdiagnosztikus vizsgálati módszer megjelenése és szerepe a norovírus-járványok diagnosztikájában.
Epinfo, 2009. 6, 59-60. (IF: **0**)
46. **Reuter G**, Fodor D, Forgách P, Kátai A, Szücs Gy: Characterization and zoonotic potential of endemic hepatitis E virus (HEV) strains in humans and animals in Hungary.
Journal of Clinical Virology, 2009. 44, 277-281. (IF: **3,124**)
47. **Reuter G**, Pankovics P, Egyed L: Molecular detection of genotype 1 and 2 bovine noroviruses in Hungary.
Veterinary Record, 2009. 165, 537-538. (IF: **1,504**)
48. **Reuter G**, Egyed L: Bovine kobuvirus in Europe.
Emerging Infectious Diseases, 2009. 15, 822-823. (IF: **6,794**)
49. **Reuter G**, Boldizsár Á, Kiss I, Kecskeméti S, Pankovics P: Sertés kobuvírus: egy új vírusfaj leírása a *Picornaviridae* család *Kobuvirus* nemzetségében.
Magyar Állatorvosok Lapja, 2009. 131, 459-461. (IF: **0,2**)
50. Siebenga J, Vennema H, Zheng DP, Vinjé J, Lee B, Pang X-L, Ho E, Lim W, Choudekar A, Broor S, Helperin T, Banu N, Hewitt J, Greening G, Miao J, Duan Z-J, Lucero Y, O’Ryan M, Hoehne M, Schreier E, Ratcliff R, White P, Iritani N, **Reuter G**, Koopmans M: Norovirus illness is a global problem: emergence and spread of norovirus GII.4 variants, 2001-2007.

- Journal of Infectious Diseases*, 2009. 200, 802-812. (IF: **5,865**)
51. Verhoef LP, Kroneman A, van Duynhoven Y, Boshuizen H, van Pelt W, Koopmans M; Foodborne Viruses in Europe Network (The Netherlands, the UK, Finland, Denmark, Sweden, France, Spain, Hungary (**Reuter G**), Slovenia, Italy, Germany, Ireland and Norway). Selection tool for foodborne norovirus outbreaks.
Emerging Infectious Diseases, 2009. 15, 31-38. (IF: **6,794**)
 52. Pankovics P, Kugler Z, Kátai A, **Reuter G**: Sapovírus (GI2) okozta gastroenteritis járvány első hazai igazolása – nemzetközi epidémia részjelensége?
Orvosi Hetilap, 2009. 150, 1223-1229. (IF: **0**)
 53. **Reuter G**, Boldizsár Á, Papp G, Pankovics P. Detection of Aichi virus shedding in a child with enteric and extraintestinal symptoms in Hungary.
Archives of Virology, 2009. 154, 1529-1532. (IF: **1,909**)
 54. Forgách P, Nowotny N, Erdélyi K, **Reuter G**, Szücs Gy, Bakonyi T. Detection of hepatitis E virus in samples of animal origin collected in Hungary.
Veterinary Microbiology, 2010. 143, 106-116. (IF: **3,256**)
 55. **Reuter G**, Zimšek-Mijovski J, Poljšak-Prijatelj M, Di Bartolo I, Ruggeri FM, Kantala T, Maunula L, Kiss I, Kecskeméti S, Halaihel N, Buesa J, Johnsen C, Hjulsager CK, Larsen LE, Koopmans M, Böttiger B. Incidence, diversity and molecular epidemiology of sapoviruses in swine across Europe.
Journal of Clinical Microbiology, 2010. 48, 363-368. (IF: **4,22**)
 56. **Reuter G**, Kecskeméti S, Pankovics P. Evolution of porcine kobuvirus infection, Hungary.
Emerging Infectious Diseases, 2010. 16, 696-698. (IF: **6,859**)
 57. Boros Á, Új M, Pankovics P, **Reuter G**. Detection and characterization of human parechoviruses in archived cell cultures in Hungary.
Journal of Clinical Virology, 2010. 47, 379-381. (IF: **4,023**)
 58. **Reuter G**, Boros Á, Pankovics P, Egyed L. Kobuvirus in domestic sheep, Hungary.
Emerging Infectious Diseases, 2010. 16, 869-870. (IF: **6,859**)
 59. Verhoef L, Vennema H, van Pelt W, Lees D, Boshuizen H, Henshilwood K, Koopmans M, collaborators: Böttiger B, Mølbak K, Johnsen C, von Bonsdorff KH, Maunula L, Kuusi M, Pothier P, Balay K, Kaplon J, Belliot G, Le Guyader S, Schreier E, Stark K, Koch J, Höhne M, Szücs G, **Reuter G**, Krisztalovics K, Lynch M, Foley B, McKeown P, Coughlan S, Duizer E, Kroneman A, van Duynhoven Y, Vainio K, Nygard K, Kapperud G, Poljšak-Prijatelj M, Barlic-Maganja D, Hocevar Grom A, Ruggeri F, Di Bartolo I, Bosch A, Dominguez A, Buesa J, Sanchez Fauquier A, Hernández-Pezzi G, Hedlund KO, Andersson Y, Thorhagen M, Lysén M, Hjertqvist M, Brown D, Adak B, Gray J, Harris J, Iturriza M. Use of norovirus genotype profiles to differentiate origins of foodborne outbreaks.
Emerging Infectious Diseases, 2010. 16, 617-624. (IF: **6,859**)
 60. Forgách P, Boncz A, Erdélyi K, Lőrincz M, Molnár B, Zentai J, Szücs Gy, **Reuter G**, Bakonyi T. A hepatitis E vírus – irodalmi áttekintés és hazai

- helyzet állatorvos szemmel/Hepatitis E virus – literature review and situation in Hungary from veterinary point of view.
Magyar Állatorvosok Lapja, 2010. 132, 237-248. (IF: **0,3**)
61. Drobeniuc J, Meng J, **Reuter G**, Green-Monfort T, Khudyakova N, Dimitrova Z, Kamili S, Teo C-G. Serologic assays specific to IgM antibodies against hepatitis E virus: pan-genotypic evaluation of performances.
Clinical Infectious Diseases, 2010. 51(3), e24-27. (IF: **8,186**)
62. **Reuter G**, Pankovics P, Boros Á. Identification of a novel astrovirus in domestic pig in Hungary.
Archives of Virology, 2011. 156, 125-128. (IF: **2,111**)
63. Pankovics P, Boros Á, Rovács M, Nagy E, Krisztián E, Vollain M, **Reuter G**. Humán astrovírus okozta gastroenteritis járvány első hazai igazolása.
Orvosi Hetilap, 2011. 152(2), 45-50. (IF: **0**)
64. **Reuter G**, Boros Á, Pankovics P. Kobuviruses – a comprehensive review.
Reviews in Medical Virology, 2011. 21, 32-41. (IF: **7,2**)
65. Yilmaz H, Kocazeybek B, Ozkul AA, Turan N, **Reuter G**, Bostan K, Yilmaz A, Altan E, Uyunmaz G, Karaköse AR, Muratoglu K, Elevli M, Helps C. Frequency and phylogeny of norovirus in diarrheic children in Istanbul, Turkey.
Journal of Clinical Virology, 2011. 51(3), 160-164. (IF: **3,969**)
66. Boros Á, Pankovics P, **Reuter G**. Characterization of a novel porcine enterovirus in domestic pig in Hungary.
Infection, Genetics and Evolution, 2011. 11, 1096-1102. (IF: **3,128**)
67. **Reuter G**, Új M, Pankovics P, Kolozsi T, Mihály I, Liptai Z, Boros Á. A humán parechovírusok klinikai jelentősége és első hazai azonosítása.
Orvosi Hetilap, 2011. 152(25), 1007-1012. (IF: **0**)
68. Boros Á, Pankovics P, Simmonds P, **Reuter G**. Novel positive-sense, single-stranded RNA (+ssRNA) virus with di-cistronic genome from intestinal content of freshwater carp (*Cyprinus carpio*).
PLoS One, 2011. 6(12), e29145 (IF: **4,092**)
69. **Reuter G**, Pankovics P, Delwart E, Boros Á. Identification of a novel species of astrovirus in domestic sheep in Hungary.
Archives of Virology, 2012. 157, 323-327. (IF: **2,03**)
70. Pankovics P, Boros Á, **Reuter G**. Novel picornavirus in domesticated common quail (*Coturnix coturnix*) in Hungary.
Archives of Virology, 2012. 157, 525-530. (IF: **2,03**)
71. Boros Á, Nemes Cs, Pankovics P, Bíró H, Kapusinszky B, Delwart E, **Reuter G**. Characterization of a novel porcine enterovirus in wild boars in Hungary.
Archives of Virology, 2012. 157, 981-986. (IF: **2,03**)
72. **Reuter G**, Nemes Cs, Boros Á, Kapusinszky B, Delwart E, Pankovics P. Astrovirus in wild boars (*Sus scrofa*) in Hungary.
Archives of Virology, 2012. 157(6), 1143-1147. (IF: **2,03**)
73. Boros Á, Pankovics P, Knowles NJ, **Reuter G**. Natural interspecies recombinant bovine/porcine enterovirus in sheep.
Journal of General Virology, 2012. 93, 1941-1951. (IF: **3,127**)
74. Boros Á, Nemes C, Pankovics P, Kapusinszky B, Delwart E, **Reuter G**. Porcine teschovirus in wild boars in Hungary.

- Archives of Virology*, 2012. 157, 1573-1578. (IF: **2,03**)
75. Pankovics P, Boros Á, Szabó H, Székely Gy, Gyurkovits K, **Reuter G**. Human enterovirus 109 (EV109) in acute paediatric respiratory disease in Hungary.
Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica, 2012. 59(2), 285-290. (IF: **0,646**)
76. Boros Á, Nemes C, Pankovics P, Kapusinszky B, Delwart E, **Reuter G**. Identification and complete genome characterization of a novel picornavirus in turkey (*Meleagris gallopavo*).
Journal of General Virology, 2012. 93, 2171-2182. (IF: **3,127**)
77. **Reuter G**, Pankovics P, Knowles NJ, Boros Á. Two closely related novel picornaviruses in cattle and sheep in Hungary from 2008 to 2009, proposed as members of a new genus, in family *Picornaviridae*.
Journal of Virology, 2012. 86 (24), 13295-13302. (IF: **5,076**)
78. **Reuter G**, Nemes C, Boros Á, Kapusinszky B, Delwart E, Pankovics P. Porcine kobuvirus in wild boars (*Sus scrofa*)
Archives of Virology, 2013. 158, 281-282. (IF: **2,03**)
79. Pankovics P, Boros Á, Nemes C, Delwart E, **Reuter G**. Nebovírus (*Caliciviridae*) első hazai kimutatása hasmenéssel járó bélsármintájából/First detection of nebovirus (*Caliciviridae*) in fecal sample of diarrhoeic cattle calf in Hungary.
Magyar Állatorvosok Lapja, 2013. 135, 12-17. (IF: **0,146**)
80. Boros Á, Nemes C, Pankovics P, Kapusinszky B, Delwart E, **Reuter G**. Genetic characterization of a novel picornavirus in turkeys (*Meleagris gallopavo*) distinct from turkey gallivirus and megrivirus and distantly related to the members of the genus *Avihepatovirus*.
Journal of General Virology, 2013. 94, 1496-1509. (IF: **3,127**)
81. Boros Á, Kiss T, Kiss O, Pankovics P, Kapusinszky B, Delwart E, **Reuter G**. Genetic characterization of a novel picornavirus distantly related to the marine mammal-infecting aquamaviruses in a long-distance migrant bird species, European Roller (*Coracias garrulus*)
Journal of General Virology, 2013. 94, 2029-2035. (Impakt faktor: **3,127**)
82. Phan TG, Vo NP, Boros Á, Pankovics P, **Reuter G**, Wang C, Deng X, Poon LLM, Delwart E. The viruses of wild pigeon droppings.
PLoS One, 2013. 8(9):e72787 (Impakt faktor: **3,73**)

EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

1. Palya V, Glávits R, Dobos-Kovács M, Ivanics É, Nagy E-né, Bányai K, **Reuter G**, Szűcs Gy, Dán Á, Benkő M: Reovirus identified as cause of disease in young geese.
Avian Pathology 2003. 32, 129-138. (IF: **1,271**)
2. Palya V, Glávits R, Dobos-Kovács M, Ivanics É, Nagy E-né, Bányai K, **Reuter G**, Szűcs Gy, Dán Á, Benkő M: Növendék ludak reovírus okozta betegsége.
Magyar Állatorvosok Lapja 2003. 125, 406-414. másodközlés (IF: **0,089**)

3. Bányai K, Jakab F, **Reuter G**, Bene J, Új M, Meleg B, Szűcs Gy: Sequence heterogeneity among human picobirnaviruses detected in a gastroenteritis outbreak.
Archives of Virology 2003. 148, 2281-2291. (IF: **1,876**)
4. **Reuter G**, Szabó H, Székely Gy, Gyurkovits K, Szűcs Gy: Humán metapneumovírus első hazai kimutatása gyermekkori légúti fertőzésből.
Orvosi Hetilap 2006. 48, 2299-2302. (IF: **0**)
5. **Reuter G**, Meleg E, Kiss G, Albert N, Fekete Zs, Szűcs Gy: Adenovírus 8-as típusa okozta járványos keratoconjunctivitis molekuláris diagnosztikája.
Orvosi Hetilap, 2007. 148, 1311-1315. (IF: **0**)
6. Pankovics P, Szabó H, Székely Gy, Gyurkovits K, **Reuter G**: A légúti óriássejtes vírus A és B típusának molekuláris kimutatása és epidemiológiája gyermekkori légúti fertőzésekben/Molecular detection and epidemiology of respiratory syncytial virus types A and B in childhood respiratory infections.
Orvosi Hetilap, 2009. 150, 121-126. (IF: **0**)
7. Pankovics P, Szabó H, Székely Gy, Gyurkovits K, **Reuter G**: Detection and molecular epidemiology of respiratory syncytial virus type A and B strains in childhood respiratory infections in Hungary.
Clinical and Experimental Medical Journal, 2009. 3, 87-97. (IF: **0**)
8. **Reuter G**. A XXI. század első influenza pandémiája – virológiai háttér.
Magyar Epidemiológia, 2010. 7(2-3), 69-81. (IF: **0**)
9. Burián Zs, Szabó H, Székely Gy, Gyurkovits K, Pankovics P, Farkas T, **Reuter G**. Detection and follow-up of Torque teno midi virus (“small anelloviruses”) in nasopharyngeal aspirates and other three human secretes in children.
Archives of Virology, 2011. 156, 1537-1541. (IF: **2,111**)
10. Tuzankina AI, Tóth B, Kobeleva YM, Erdős M, Kiseleva NN, Bolkov MC, **Reuter G**, Maródi L. Neuronal injury mediated by CD8+ T lymphocytes in patients with X-linked agammaglobulinemia and progressive neurodegenerative disease.
Allergy (European Journal of Allergy and Clinical Immunology), 2011. 66(12), 1617-1618. (IF: **6,271**)
11. Horváth KB, Pankovics P, Battyáni Z, Kálmán E, **Reuter G**. Merkel-sejtes polyomavírus, mint a Merkel-sejtes carcinoma valószínű kóroka/Probable etiological role of Merkel cell polyomavirus in Merkel cell carcinoma.
Orvosi Hetilap, 2013. 154, 102-112. (IF: **0**)
12. **Reuter G**, Boros Á, Delwart E, Pankovics P. Novel seadornavirus (family *Reoviridae*) related to Banna virus in Europe.
Archives of Virology, 2013. 158, 2163-2167. (IF: **2,03**)

KÖNYVFEJEZETEK

1. **Reuter G**, Jakab F, Bányai K, Szűcs Gy: Gastroenterist okozó vírusok. Humán astrovírusok. Humán enterális adenovírusok. Humán calicivírusok (norovírusok, sapovírusok). Rotavírusok. Feltételezeten gastroenterist

- okozó egyéb vírusok. Orvosi Molekuláris Virologia. Szerkesztő: Berencsi György, Convention Budapest Kft., 2005. 22-39.
2. **Reuter G:** *Caliciviridae* - Humán calicivírusok: norovírusok, sapovírusok. Klinikai és Járványügyi Virologia. Szerkesztő: Takács Mária, Vox Medicina Kiadói Kft., Budapest, 2011. 233-238. ISBN: 9789639740204
 3. **Reuter G:** *Picobirnaviridae*; Picobirnavírusok. Klinikai és Járványügyi Virologia. Szerkesztő: Takács Mária, Vox Medicina Kiadói Kft., Budapest, 2011. 423-424. ISBN: 9789639740204
 4. **Reuter G:** *Picornaviridae*. Kobuvírusok. Klinikai és Járványügyi Virologia. Szerkesztő: Takács Mária, Vox Medicina Kiadói Kft., Budapest, 2011. 443-444. ISBN: 9789639740204
 5. **Reuter G:** *Picornaviridae*. Parechovírusok. Klinikai és Járványügyi Virologia. Szerkesztő: Takács Mária, Vox Medicina Kiadói Kft., Budapest, 2011. 445-446. ISBN: 9789639740204
 6. **Reuter G:** Orthomyxovírusok, Influenza vírusok. Az Orvosi Mikrobiológia Tankönyve. Szerkesztő: Pál Tibor, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2012. 223-228. ISBN: 9789632263533
 7. **Reuter G:** Calicivírusok és egyéb gastrointestinális vírusok. Humán calicivírusok (norovírus és sapovírus); Astrovírus, Enterális adenovírusok, Feltételezeten gastroenteritist okozó egyéb vírusok. Az Orvosi Mikrobiológia Tankönyve. Szerkesztő: Pál Tibor, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2012. 253-255. ISBN: 9789632263533
 8. **Reuter G:** Hepatitis E vírus. Az Orvosi Mikrobiológia Tankönyve. Szerkesztő: Pál Tibor, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2012. 255-256. ISBN: 9789632263533
 9. **Reuter G,** Knowles N. Chapter 32, Porcine astroviruses. Diseases of Swine, 10th edition, Editors: Zimmerman J, Karriker L, Ramirez A, Schwartz K, Stevenson G. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, USA 2012. pp 487-489. (*English*) ISBN: 9780813822679
 10. Knowles N, **Reuter G.** Chapter 34, Porcine caliciviruses. Diseases of Swine, 10th edition, Editors: Zimmerman J, Karriker L, Ramirez A, Schwartz K, Stevenson G. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, USA 2012. pp 493-500. (*English*) ISBN: 9780813822679
 11. **Reuter G,** Németh K, Tompity T, Ember I. A fertőző betegségek részletes epidemiológiája. Népegészségügyi Orvostan, Szerkesztők: Ember István, Kiss István, Cseh Károly, Dialóg Campus Kiadó, Budapest 2013. 227. XII. 2.1. ISBN: 9789636425111

dc_704_13
KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Doktori értekezésemet mesteremnek, Dr. Szücs György egyetemi magántanár, osztályvezető főorvos Úrnak ajánlom. Iskolás kíváncsiságom a vírusok rejtélyes világának megismerésére a Főorvos Úr kezei között formálódott át és érett meg arra, hogy a tudományos kutató lehessen. Köszönettel tartozom a 15 éves önzetlen segítségéért, töretlen támogatásáért, a szakmai ismeretek és a könyvekből nem megtanulható szemlélet és gyakorlati fogások átadásáért és a megelőlegezett belém vetett bizalomért. Köszönettel tartozom, hogy világos igazodási pontokat határozott meg a számomra, melyek minden körülmény között megkönnyítik a helyes út megtalálását.

Köszönettel tartozom azoknak a hazai és külföldi Kollégáknak, számuk 220-250 között lehet - akikkel a kutatások során összehozott a sors és közvetlen szakmai kapcsolatba kerülhettem. Köszönöm, hogy fantáziát láttak az együttműködésekben és hittek a közös munka - néha talán távolinak tűnő - gyümölcseiben. Név szerint köszönöm Dr. Új Mária, Dr. Bíró Hunor, Dr. Kecskeméti Sándor, Dr. Kiss István, Dr. Farkas Tibor, Dr. Berke Tamás, Dr. Krisztalovics Katalin, Dr. Fodor Domonka, Dr. Kátai Andrea, Dr. Egyed László, Dr. Nemes Csaba, Dr. Forgách Petra, Dr. Kapusinszky Beatrix, Dr. Vollain Mária, Dr. Blenda Böttiger, Dr. Erwin Duizer, Dr. Joukje Siebenga, Dr. Linda Verhoef, Dr. Nick Knowles és Dr. Peter Simmonds együttműködését. Külön köszönöm azoknak a Kollégáknak a segítségét, akikkel egy kézirat társ-szerzőségéig nem jutottunk el, de mégis fontos rész szerepet tölthettek be egy-egy munka elkészítésében.

Köszönöm aktív külföldi tanulmányútjaim senior kutatóinak a lehetőséget, hogy befogadtak Laboratóriumukba, és a munkáimhoz biztosították a szükséges és igen drága infrastruktúrát. Köszönöm Dr. David Matson és Dr. Xi Jiang (CPR, Norfolk, USA), Dr. Marion Koopmans, Dr. Harry Vennema (RIVM, Bilthoven, Hollandia) és Dr. Eric Delwart (BSRI és UCSF, San Francisco, USA) segítségét.

Az értekezésben bemutatott kutatómunkában tanítványaim és jelenlegi kollegáim fontos szerepet tölthettek be. Szorgalmas, odaadó és kitartó munkájukért külön köszönettel tartozom időrendben Pankovics Péternek, Boldizsár Ákosnak és Dr. Boros Ákosnak. Köszönöm a Laboratórium munkatársnőinek - Bosnyákné Vörös Andrea (Andi), Elekes Károlyné (Olga), Glöckler Józsefné (Gertrúd), Krikler Vilmosné (Csilla) és Dr. Mestyánné Szentmiklósi Zsuzsanna (Zsuzsa) - hogy évtizedes tapasztalataikra építve, szorgalmas munkájukkal nap, mint nap biztos vállon viszik a rutin laboratóriumi diagnosztikai munka dandárját a közvetlen betegellátás szolgálatában, és így lehetőséget adtak a számomra a kutatói kalandozásokra.

Végül köszönöm szüleimnek a lehetőséget és a támogatást, feleségemnek, Dr. Reuterné Török Tímeának, és gyermekeimnek, Reuter Rékának és Reuter Ákosnak, a megértést és türelmet, hogy elviselik, hogy a kutatómunka nem délután 16:00h óráig tart ...