

**Válasz Dr. Szabó Dóra intézetvezető egyetemi docens Asszony (az MTA doktora)
opponensi kérdéseire és kritikai megjegyzéseire**

Tisztelt Docens Asszony!

Először is szeretném megköszönni Önnek, hogy elvállalta Doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm a dolgozatról és a munkámról/munkánkról írt elismerő szavait.

Kérdéseire, felvetéseire az alábbi válaszokat tudom adni:

Válasz a formai megjegyzésekre:

1. *„A dolgozat 63 ábrát és 13 táblázatot tartalmaz. A jobb áttekinthetőség miatt érdemes lett volna, ha a jelölt Táblázatok és ábrák jegyzékét is csatolta volna a disszertációhoz.”*

Elfogadom a megjegyzését; elképzelhető, hogy a táblázatokról és az ábrákról lehetett volna külön jegyzéket csatolni, mely az áttekinthetőséget növelhette volna.

2. *„Az Escherichia coli-t nem a Rövidítések jegyzékébe kellett volna írni, elég lett volna a szövegben történt első megemlítése után automatikusan az általánosan elfogadott rövidítést alkalmazni.”*

Valóban, a bakteriológiával foglalkozó szakirodalom előszeretettel rövidítve használja a baktériumok neveit: mentségem legyen, hogy egy virológus szemszögéből az *E. coli* is egyfajta rövidítés.

3. *„Az anyagok és módszerek résznél egy kicsit lazább tördelés mellett könnyebben átláthatóbb lett volna a fejezet.”*

Igen, az Anyagok és Módszerek részben, az egyes alfejezetek között egy üres sort kihagyva valóban átláthatóbb lehetett volna a fejezet.

4. *„Általános megjegyzésem a táblázatokhoz és az ábrákhoz, hogy szerencsésebb lett volna - miután a dolgozat magyar nyelven íródott-, ha a táblázatok és ábrák felirata is egységesen mindenhol magyar..”*

A táblázatok és ábrák formai megjelenítésének kérdése az egyik dilemmám volt a munka elkészítése folyamán. Végül úgy döntöttem (felvállalva az esetleges rosszalló megjegyzést is az egységesség tekintetében), hogy azokat az ábrákat/táblázatokat, melyek megjelentek (akár angol, akár magyar nyelvű) közleményekben, publikációkban, változtatás nélkül eredetiben illeszttem a dolgozatba, ragaszkodva a megjelenés eredeti formai (és tartalmi) hűségéhez. Így ezek az ábrák valóban tartalmaznak angol nyelvű szavakat, megjegyzéseket. Bízom benne, hogy elfogadható, hogy az eredeti referenciák szöveghűsége érdekében feláldoztam az ábrák és táblázatok formai egységességének igényét.

5. *„Nem egységesen szerkesztettek az ábrák. A gyönyörűen szerkesztett színes ábrák között található gyengébb minőségű, illetve fekete-fehér ábra is, ahol a színek használata és a nagyobb ábrák segítették volna az áttekintést.”*

Mint ahogy a kérdés is, a válasz is összefügg az előző (4.) kérdéssel. A színes ábrák a többnyire újonnan készített, nem, vagy csak részben publikált ábrákat, a fekete-fehér ábrák pedig többnyire a publikált ábrákat jelentik (utóbbiak mérete illetve színtelensége összefügg a folyóiratok szerzői útmutatóiban megfogalmazott kívánalmaknak való megfelelésnek, illetve a publikációs költségek minimalizálásának igényével/kényszerével).

6. *„42. oldalon 13. ábra címe: A jelentett norovírus járványok havi száma (vastag vonal) és ezen belül a GII.4 genotípusú norovírus járványok (vékony vonal) különböző földrajzi régiókban. A jelentett összes norovírus és GII.4 norovírus járványok összes száma az országok nevei mellett szerepelnek - inkább az összefoglalás részhez, mint a saját eredményekhez tartozik, hiszen nemcsak a saját eredményeket, hanem a nemzetközi adatokat is tartalmazza összehasonlítás céljából.”*

Ebben az esetben is egy fekete-fehér színű, publikált ábráról van szó, mely 9 ország, köztük – saját - hazai adatokat is tartalmaz. Valóban lehetett volna az Összefoglalásban is szerepeltetni az ábrát, de szerettem volna, ha már az Eredmények részben alátámaszthatom, hogy a vizsgálataink eredményei mennyiségi és minőségi szempontból is megállják a helyüket a nemzetközi összehasonlításban, nem mellékesen ennek alapján hozzájárulhattunk mélyebb (nemzetközi) összefüggések feltárásához.

7. *„A fentebb említett 13. ábra és a 15. ábra – melynek címe A GII.4 variánsok prevalenciája különböző földrajzi régiókban 2001 és 2007 között nagyon sok azonos információt tartalmaz. Egy ábrában is be lehetett volna mutatni az eredményeket.”*

Ez esetben is elsősorban a forráshűség vezetett, hisz mindkét ábra a jelen formájában közlésre került. A 13. ábra az összes norovírus genotípus/GII.4 genotípus arányát, a 15. ábra a GII.4 genotípuson belül immár csak a GII.4 norovírus variánsok előfordulási arányát, időbeli változását mutatja, 9, illetve 10 országból. A két ábráról valójában minimum egy-egy fontos összefüggés leolvasható. A 13. ábráról, hogy a GII.4 norovírus genotípus a leggyakoribb genotípus világszerte, a 15. ábráról pedig, hogy a GII.4 norovírus genotípus az időben előrehaladva genetikailag változik.

Válasz a tartami megjegyzésekre, kérdésekre:

1. „39. oldal A jelölt 1998 és 2013. február között 984 járványból 5215 széklet mintát feldolgozva kórházi és időotthoni környezetben a GII.4 norovírus szignifikánsan gyakoribb előfordulását figyelte meg. Milyen fizikai-kémiai oka lehetett annak, hogy a GII.4 norovírus szignifikánsan gyakrabban terjedt közvetlen kontaktussal, mint a nem GII norovírus.”

Az elegendően nagyszámú és nemzetközi összehasonlító vizsgálataink világítottak arra rá az elmúlt egy évtizedben, hogy az eddig ismert 25 emberben előforduló prototípus norovírus genotípus közül 1) a GII.4 norovírus genotípust lehet a leggyakrabban (70-80%-ban) a norovírus járványokból világszerte kimutatni (a többi 24 emberi genotípus egyike sem éri el egyenként a 10%-os arányt); 2) jellegzetesen ez a genotípus okozza minden évben a téli-korai tavaszi hónapokban a norovírus járványok számának megemelkedését (azaz a „calicivírus”/norovírus szezon); 3) eddig csak erről a genotípusról bizonyított vizsgálataink által, hogy az antigén drift segítségével kiszelektált klónjai pandémiát (azaz több kontinensre kiterjedő járványt) is képesek okozni 2-4 évente; 4) és statisztikailag szignifikánsan gyakrabban terjednek közvetlen kontaktussal és okoznak járványt egészségügyi és szociális intézményekben (mint más genotípusok). E megfigyelések magyarázatával azonban adósak vagyunk, bár számos elmélet vetődött fel (például: a GII.4 genotípus hatékonyabb replikációja a sejtekben; a GII.4 nagyobb kópiaszáma a székletben; a GII.4 kisebb fertőző dózisa; a GII.4 stabilabb virion szerkezete és környezeti túlélése más genotípusokhoz képest stb.). Valójában nem tudjuk GII.4 genotípus sikerességének a pontos okát/okait. Valószínűleg nem önmagában a kórokozó, hanem a kórokozó-gazdaszervezet kapcsolata (egymásra hatása és evolúciója) és egyben együttes vizsgálata vihetne közelebb minket a megoldáshoz. Nagy hátrány, hogy 40 éves erőfeszítés ellenére mind a mai napig nem tudtuk az emberi norovírusokat *in vitro* körülmények között tenyészteni, vizsgálni. Megfigyelték, hogy a GII.4 genotípus kapszidjának immundomináns felszíne azonban – az erős immunszelekció ellenére – „széles hangterjedelemben képes játszani” az emberi szöveti és vércsoport antigéneken (histo-blood group antigen, HBGA), mint a legvalószínűbb receptorokon. Úgy néz ki, hogy a GII.4 virális kapszid szénhidrát-kötő doménjének változása (szelekciója) tág határok között tolerált, mert a mucosális sejtfelszíneken nagy számban vannak jelen a hasonló, de mégis különböző szénhidrát receptor variánsok is, ugyanakkor az immunrendszer a megváltozott kapszid antigént már nem ismeri fel, így a fertőzés továbbra is (vagy ismételt) eredményes marad. Nagyon hasonló a szituáció – a jobban ismert - influenza vírusok esetéhez. Itt a sokféle influenza vírus közül csak a már „humanizálódott” (azaz az emberi, a galaktóz 2,6 kötésű szíálsav (N-acetilneuraminsav) receptorhoz kötődő) influenza vírusok képesek eredményesen megbetegedést okozni és emberről-emberre terjedni, ezek pedig időről-időre élnek az antigén drift nyújtotta előnyökkel. Igazi izgalmas szemléletformáló áttörést jelenthet az eddigi/fenti nézethez képest, hogy 2014. novemberben a Science-ben (Jones et al., Science, 2014;346(6210):755-759.) amerikai kutatók arról számoltak be, hogy *in vitro* körülmények között az emberi B-sejtek norovírrussal (GII.4-Sydney 2012) fertőzhetők és ehhez szükség van a bélhuzam microbiota alkotó és szöveti és vércsoport antigéneket (HBGA) termelő enterális baktériumaira (*Enterobacter cloacae* H-típusú HBGA)! Az elmélet szerint a baktérium-carbohydrát-vírus komplex transcytózissal jut át az epiheliális sejteken és jut el a B-sejtekhez. *In vivo* egér kísérletben, pedig az egér norovírus replikáció csökkenthető volt – az intestinalis mikrobiotára ható - orális antibiotikum adásával. Ez nem csak azért izgalmas, mert a korábbi feltételezéssel szemben a norovírus célsejtje nem az epithelsejt, hanem a B-sejt, de azt is jelenti, hogy eddig nem felismert ko-operáció van a norovírusok és a bélbaktériumok között.

Azaz a bélbaktériumok szénhidrát-kötő doménjei szelektálhatnak a norovírusok között! (Miura et al., J Virol, 2013;87(17):9441-9451).

2. „A jelölt 2000. október-december hónapokban 72 széklet mintát vizsgált meg, melyek egyike sem tartalmazott sem bakteriális kórokozót, sem adeno- illetve rotavírust. Nem teljesen egyértelmű, hogy csak abban az esetben történt univerzális calicivírus primerekkel RT-PCR vizsgálat, ha a széklet a korábban említett kórokozókra negatív volt, vagy az összes hasmenéses rotavírus vizsgálatra beküldött székletből történt vizsgálat?”

Ebben a kísérletsorozatban csak akkor történt RT-PCR vizsgálat az univerzális calicivírus primerekkel, ha a mintából baktérium, rotavírus vagy adenovírus nem volt kimutatható. Így a 72 mintából 7-ből lehetett sapovírust kimutatni.

3. „Mi jelölt elképzelése, hogy hogyan lehetne kideríteni, hogy mi volt a kórokozó azokban az esetekben, ahol minden előbb említett vizsgálat negatív eredményt mutatott? Milyen további vizsgálatokat javasolna?”

A nemzetközi kontrollált vizsgálatok szerint a heveny gastroenteritis esetek kb. 50-70%-át vírusok, 10-15%-át baktériumok okozzák a mérsékelt égővben. A vírusok közül a szezonális hatásokat is figyelembe véve a calicivírusok (norovírusok és sapovírusok) az esetek kb. 30%-át, a rotavírusok a 20-30%-át, az astrovírusok a 2-5%-át (ez a leírt új humán astrovírus fajok miatt valószínűleg alábecsült), az enterális adenovírusok újabb 2-5%-át okozzák (természetesen tovább befolyásolja az arányokat, hogy a vizsgálatokat milyen betegcsoportban (például: életkor, súlyosság szerint minden beteg, a járóbetegek vagy csak a fekvőbetegek) körében végezzük. Minden vizsgálatban 15-40% között van a továbbra is ismeretlen kórokú gastroenteritisek száma és a legújabb publikációk pedig fegyelmeztetnek a társfertőzések (azaz egynél több kórokozó egyidejű) magas arányára is a székletben. Ezek alapján a 14 évvel ezelőtti vizsgálatunk nem tekinthető reprezentatívnak (célja is adott vírusok kimutatása volt és nem elsősorban az epidemiológia), hiszen csak 3 hónap időtartamot fed le, a laboratóriumba rotavírus vizsgálatra küldött székletmintákat vizsgálta járó és fekvőbeteg gyermekektől egyaránt és ellenőrzés nélkül elfogadtuk, hogy a beküldő orvos valóban tüneteket mutató betegről vette, méghozzá megfelelő időben a mintákat. Társfertőzést sem kerestünk. A kérdéssel kapcsolatban a rutin virológiai diagnosztikai laboratóriumi vizsgálatokat és a kutatást elkülöníteném. A mai rutin vizsgálati módszerek a rotavírus, enterális adenovírus fertőzésre megfelelőek és bizonyos esetekben a norovírus vizsgálatok is végezhetőek (megjegyezhető, hogy bár nem klasszikus virális gastroenteritisek, de bizonyos korállapotokban más vírusok – humán herpeszvírus, cytomegalovírus, HIV, influenza stb. – is okozhatnak hasmenést). A kutatásban az ismert legfontosabb gastroenteritist okozó virális ágensek (rotavírus, norovírus, sapovírus, enterális adenovírus, astrovírus) mellett megkísérélhető a feltételezhetően gastroenteritis okozó vírusok (kobuvírus, parechovírus, salivírus, cosavírus, recovírus, torovírus, picobi/(tri)navírus stb.) kimutatása is és minden bizonnyal vannak még szép számban felfedezésre váró további vírusok is. Ez utóbbiak esetében a metagenomikai, virális metagenomikai és új generációs szekvenáló a bioinformatikai adatfeldolgozó módszerek nyújthatnak segítséget.

4. „86.-87. oldal. A 2000 október és decembere között vizsgált 65 gyermek széklet mintákból, melyek mind bakteriális, mind rota-, adeno- és calicivírusokra negatívak voltak, egy esetben tudtak Aichi (kubuvírust) kimutatni. A betegnek az esetleírás szerint légúti tünetei – száraz köhögéssel járó obstruktív bronchitise illetve purulens conjunctivitise is volt. Megtörtént-e az Aichi vírus egyidejű kimutatása a beteg egyéb – például légúti vagy szemváladék mintáiból is, és ha igen milyen eredménnyel?”

Megemlíteném, hogy itt ugyanazokról, a 2. kérdésben is felvetett székletmintákról van szó. Azért 65 székletminta, mert a 72 baktérium, rotavírus vagy adenovírus negatív mintából 7-ből sapovírus volt kimutatható. Tehát itt is csak a továbbra is negatív, maradék 65 mintát vizsgáltuk tovább.

Jelenleg az Aichi vírus által okozott tünetek és megbetegedések skálája nem egyértelmű. Feltételezhető, hogy gastroenteritist okozhat, de a tanulmányok során sok esetben egyidejű társfertőzés is jelen van. A dolgozatban szereplő **retrospektív** vizsgálatban a székletmintából bakteriális kórokozót, rotavírust, adenovírust, calicivírust (norovírus, sapovírus) nem lehetett kimutatni. A betegnek a széklet mintavételezést megelőzően felső és alsó légúti tünetei majd a mintavételezéssel egy időben gastroenterális tünetei is voltak. A gastroenterális tünetek még három napig fennálltak és a mintavételezést követő második napon láz is jelentkezett. A hasmenéses tünetek talán köthetők az Aichi vírus fertőzéshez. A légúti- és szemtünetek inkább bakteriális eredetű fertőzésnek tarthatók, bár sajnos ilyen irányú mintavételezés és így vizsgálat sem történt.

5. „Mivel erősítették meg, hogy a klinikai tünetekért valóban az Aicho (kubuvírus) volt a felelős? Tudná-e ebben az esetben a Koch posztulátumokat alkalmazni?

A beteg anamnéziséből van-e háttér információ, hiszen a légúti illetve szemészeti tünetek hátterében akár bakteriális fertőzés is állhatott, tekintettel a conjunctivitis purulens voltára? Fontos információ lenne, hogy a beteg részesült-e antibiotikum kezelésben, hiszen a hasmenésének hátterében antibiotikum fogyasztás is állhatott?”

Az 5. kérdés összefügg a 4. kérdéssel. A **retrospektív** vizsgálat célja az Aichi vírus kimutatása volt 2000-ben gyűjtött mintákból. A vizsgálatra, az anamnézisre és a klinikai háttér összegyűjtésére csak 8-9 évvel később 2009-ben, a beteg kezelőorvosa Dr. Papp Gábor gyermekorvos segítségével történt (akinek ezúton is köszönetemet fejezem ki) az archivált kórrajzból. Az esettel kapcsolatos minden elérhető és összegyűjtött ismeretünket az alábbi közleményben közzétettük: Reuter et al., Arch Virol, 2009;154:1529-1532. A 3 éves gyermeknek 2000. október 2.-án pharyngitise kezdődött, mely október 20-ra obstruktív bronchitissé fejlődött hőemelkedéssel és száraz köhögéssel. A székletmintavétel napján október 23-án a gyermeknek rhinitise, purulens conjunctivitise és **hasmenése** alakult ki, láz nélkül. Két nap múlva, október 25-én 39,2°C-os láz és RTG vizsgálattal igazolt bronchopneumonia alakult ki 46mm/h vérsüllyedés értékkel. A hasmenés 3 napig tartott. Mivel légúti és konjunktív váladékvételezés nem volt ezekből bakteriális és egyéb vizsgálatok sem történtek. Ezért a közlemény diszkussziójában jeleztük, hogy nem zárhatjuk ki annak a lehetőségét, hogy virális/bakteriális ko- vagy szuperinfekcióról állunk szemben és az Aichi vírus székletben való ürülésével egyidőben jelentkező légúti-, illetve a szemtünetek oka nem tisztázott. Utóbbi esetben a gennyes elváltozás indirekt jele a bakteriális fertőzésnek. Ez az eset is felhívja a figyelmet a társfertőzések jelentőségére és differenciál diagnosztikai problémákra a betegellátás során. Az antibiotikus kezelésről nincsenek fellelhető adatok. A Koch-posztulátumokat lehetne alkalmazni. Annyi megjegyezhető, és erre a dolgozat 150-151.

oldalain kitérek, hogy bár a szórványos emberi gastroenteritisekben csak 0,9-2,2%-ban lehet Aichi vírust kimutatni RT-PCR módszerrel (Yamashita et al., 1995; Ambert-Balay et al., 2008), - a vizsgálataink alapján nálunk 1,5%-ban – de a vírussal gyakorlatilag mindenki találkozik. A szeropidemiológiai vizsgálatok alapján 30-40 éves életkorra már 80-95%-os szeropozitivitás figyelhető meg a legkülönbözőbb emberi populációkban (Yamashita et al., 1993; Oh et al., 2006; Goyer et al., 2008). Ez az eddig nem feloldott ellentmondás – azaz az alacsony kimutatási arány a gastroenteritisekben magas szeropozitivitás mellett – elméletileg többféleképpen magyarázható. Talán az Aichi vírusfertőzés többnyire tünetmentesen, vagy enyhe tünetekkel zajlik, vagy a fertőzés ugyan tünetekkel jár, de a vezető tünet nem a gastroenteritis és más kórképekhez társulva kellene a vírust keresni. Hogy a kobuvírusokról alkotott képünk koránt sem teljes, azt jól bizonyítja, hogy a 2011-ben kutyaiban (Li et al., 2011a; Kapoor et al., 2011) és egérben (Phan et al., 2011) talált kobuvírusok az Aichi vírushoz nagyon közeli rokonságot mutatnak (gyakorlatilag nagymértékű genetikai egyezőséget), mely az első bizonyíték lehet arra a feltételezésre (Reuter et al., 2011), hogy itt valójában egy faji határokat átlépő - ember esetében zoonótikus – fertőzésről is szó lehet.

6. „100. oldal Hepatitis E vírus kimutatása és epidemiológiája emberben A vizsgált időszakban 2001. január és 2006. június között – mi volt az oka, hogy több hepatitis E IgM vizsgálat történt, mint teljes HEV ellenanyag vizsgálat?”

Mint ahogy a 109. oldalon jeleztem, a nem hepatitis A-C vírus okozta heveny hepatitiszekből származó dél-alföldi minták hepatitis E vírus IgM és totál ellenanyag ELISA rutin vizsgálatai 2001. január és 2006. június között az ÁNTSZ Csongrád Megyei Intézete, Virologiai Laboratóriumában történtek, dr. Kátai Andrea Főorvos Asszony irányításával. Mint ahogy a 11. táblázat ábra aláírásában szerepel a 2001, 2002 és 2003 években a totál ellenanyagok vizsgálata nem, csak az IgM ellenanyagok vizsgálata volt rutinszerűen alkalmazott módszer a szegedi laboratóriumban, ebből fakad, hogy az elvégzett IgM és a totál ellenanyag vizsgálatok számadatai egymástól különböznek. Kátai Főorvos Asszony és munkatársainak érdemeit azonban ismételten ki kell emelni. Olyan évekről beszélünk, amikor az ország más laboratóriumában a hepatitis E vírus szerológiai vizsgálatáról, főleg rutin szerológiai vizsgálatáról nincs tudomásunk. Ezúton is köszönettel tartozom a Főorvos Asszonynak, hogy a kiszűrt hepatitis E vírusra IgM pozitív szérummintákat ráadásul archiválta is és később a molekuláris vizsgálataink céljára e kincseket a rendelkezésünkre bocsátotta.

(Megjegyzés: A kérdésre vonatkozó adatok/táblázat a 110. és nem a 100. oldalon található.)

7. „Mi lehet a magyarázata, hogy a hepatitis E vírus fertőzés a 40-49 éves korosztályban szignifikánsan gyakoribb a nők körében, illetve hogy a 60-69 éves korosztályban szignifikánsan több a pozitivitás a férfiak körében?”

Jelenleg egyik kérdésre sincsenek válaszok az irodalomban, bár ezek a megfigyelések csak a „fejlett” országok, az Európából származó tanulmányok, így a hazai vizsgálati eredményekre igazak. A trópusokon a megbetegedéssel járó fertőzések csúcsa a 15-40 éves korosztályt érinti, nemi különbségek nélkül. Ne felejtjük el, hogy a trópusokon, szubtrópusokon az 1-es genotípusú, Európában a 3-as genotípusú HEV fertőz. Előbbi az ivóvizek szennyeződésével kiterjedt vízjárványok formájában terjed (mint humán vírus), utóbbi pedig élelmiszer közvetítette zoonózis (állatokról-emberre, elsősorban a sertéshúskészítmények révén). Így az életkori sajátosságok még bonyolultabbak hepatitis E vírus fertőzések eseteiben. Felmerül az

eltérő expozícióból következő fertőző dózis különbségek lehetősége (nagyobb dózis esetén eredményesebb a fertőzés és tünetekkel járó megbetegedés is gyakoribb) és az 1-es genotípusú (humán) és a 3-as genotípusú (sertés eredetű) hepatitis E vírus közötti esetleges virulencia különbségek is (a 3-as genotípus attenuált vírus?). Az egy korcsoportot, a 40-49 éves nőket érintő túlsúly okára hipotézisem sincs, ennél talán egyértelműbb az 50 éven felüli férfi korcsoport túlsúlya. Itt ugyanis 3 korcsoportban is, az 50-59 éves, 60-69 éves és a 70-79 éves korcsoportokban is jelentősen több a férfi beteg, mint a nő. Ha figyelembe vennénk a hazai demográfia egyenlőtlenségeket is ezekben a korcsoportokban, azaz a férfiak korábbi elhalálozása miatt a nők túlsúlyát, akkor az eltérés még inkább kifejezett lehet. Ennek oka talán az lehet, hogy az életkor előre haladtával a májat érintő alapbetegségek száma és súlyossága növekszik (például: alkoholos májbetegségek) és a beszűkült funkciók már kevésbé tolerálhatók további noxákkal (ez a hasonló jelenség a hepatitis A vírus-fertőzés esetén ismert, hisz minél későbbi életkorban fertőzünk meg vele, annál valószínűbb a tünetekkel járó fertőzés és a halálozás is). Friss felismerés, hogy a hepatitis E vírus-fertőzés immunszuppresszált alapállapotokban (szervtranszplantáció, HIV fertőzés stb.) krónikussá (és súlyossá) válhat, cirrhózist is eredményezhet. Ez arra utal, hogy az életkor előre haladtával a normális élettani funkciók és az immunrendszer működésének szűkülése is hozzájárulhatnak a tünetekkel járó hepatitis E vírus-fertőzéshez. De lehet, hogy annak is szerepe van, hogy az 50 év feletti férfiak nagyobb dózissal fertőződnek, mert esetleg több disznótorost fogyasztanak el egyszerre? Nyilvánvalóan nem tudunk még eleget ahhoz, hogy a mérsékelt égövben a 3-as genotípusú hepatitis E vírus-fertőzések esetén észlelt életkori sajátosságokat megnyugtatóan megmagyarázzuk.

8. *„A jelölt új astrovírus szekvenciát írt le házi sertés és vaddisznó bélsár mintáiból. Miután a házi disznóval nem érintkező, 6-8 hetes klinikailag egészséges vadmalacok, bélsár mintáiból történt a vizsgálat, mi a jelölt véleménye, a vaddisznók, mint astrovírus rezervoár szerepéről?”*

A vizsgálataink egyik fontos célja önmagában egy-egy új vírus leírásán túl, hogy a bennünket körülvevő világ, az állatvilág ezen belül a házi és vadon élő állatok vírus-fertőzéseinek összefüggéseit megismerjük, a vírusok genetikai evolúciójának hiányzó láncszemeit megtaláljuk, a fajok közötti átvitel lehetőségét és bizonyítékait keressük. A vaddisznók több szempontból is ideális gazdaállatnak tekinthetők a vírusok szempontjából, ráadásul eddig kevésbé kerültek a kutatók látókörébe. A vaddisznó nagy területeket bejáró, ráadásul országhatárokat átlépő, csapatokban élő dúvad; dagonyázó, „piszkos” állat, ráadásul a házasított sertés csak a vaddisznó genetikai alfaja (nem külön faj), melyek közt gyakori a közeli - köztük akár szexuális - kapcsolat is. A házi sertés egyes szervei pedig akár emberi beültetésre is alkalmasak lehetnének, ha nem tiltanák éppen azért, mert nagy a kockázata a sertés vírusok közvetlen sikeres emberi átvitelére). A vaddisznók felsorolt életmódja és tulajdonságai elősegítik egyrészt, hogy a vaddisznók sokféle vírussal találkozzanak a környezetben (expozíció) és azt sikeresen továbbadhassák (transzmisszió). Először sikerült az irodalomban astrovírust vaddisznóból leírnunk, de feltételezhető, hogy vaddisznókban sem egyféle astrovírus lehet jelen. Ilyen összefüggések között tehát nem zárható ki, hogy a vaddisznók az astrovírusok, vagy egyes astrovírus típusok rezervoárjai is lehetnek (más ismert vírusokhoz, baktériumokhoz hasonlóan).

9. „Mi a jelölt véleménye arról, hogy az általa vizsgált burok nélküli, pozitív egyszálú RNS vírusok milyen szerepet játszhatnak a mikrobioma kialakításában a baktériumok mellett a bélflórában?”

A jelen tudásunk szerint a dolgozatban tárgyalt ismert, burok nélküli, pozitív, egyszálú RNS genomú vírusok (*Astroviridae*, *Caliciviridae*, *Hepeviridae* és *Picornaviridae*) heveny fertőzést okoznak a nem immunhiányos, egészséges emberi szervezetben, azaz csak napokig vagy néhány hétig vannak átmenetileg jelen a szervezetben, így a bélsejtekben (a norovírusok esetében a friss felfedezésnek köszönhetően talán a B-sejtekben) és a bélben is és elsősorban a széklettel ürülnek. E víruscsaládba tartozó vírusok közvetlen, például prokaryotákra való hatásáról nem tudok, de ez természetesen nem jelenti azt, hogy ilyen ne létezne. Azonban a jelenleg ismert 28 burok nélküli, pozitív, egyszálú RNS genomú víruscsalád közül egy (*Leviviridae*), mely bakteriofág, képes egyes enterobaktériumokat (például: *E. coli*) megfertőzni és jelen van a humán székletben is. Valamilyen mértékű indirekt befolyásoló hatás már most is valószínűsíthető a vizsgált fenti 4 víruscsalád esetében, bár a vírusok célsejtjei elsősorban a vékonybélben vannak, a mikrobiota egyéb ágensei (anaerob baktériumok, gombák, protozoonok, archaebaktériumok stb.) pedig elsősorban a vastagbél lakói. A heveny virális fertőzések következtében a gastrointestinális traktus epitheliális sejtjeinek károsodása, a barrier permeabilitásának, a béltartalom kémiai összetételének és jellemzőinek (például: pH) megváltozása azonban mindenképpen hat(hat) a normális baktérium flórára és befolyása lehet annak megváltozására, összetételére, eltolódására is. A jelen tudásunk azonban véges, hisz a nem beteg emberi test számszerűen 10-szer több baktériumot és 50-szer több vírust tartalmaz, mint humán sejtet és 1 humán génre 100 bakteriális gén jut a szervezetben. Az biztos, hogy a komplex mikrobiális közösség, a mikroba-mikroba és a mikroba-gazda interakciók napjaink egyik legizgalmasabb kutatási kérdései (Hill et al., *Front Aging Neurosci*, 2014;6:127; Yolken et al., *PNAS*, Published online before print October 27, 2014, doi: 10.1073/pnas.1418895111). Az eredmények pedig új megvilágításba helyezik az emberi egészséggel és betegséggel kapcsolatos ismereteinket és kérdéseinket is.

Még egyszer nagyon köszönöm a Docens Asszony munkáját és konstruktív kritikai észrevételeit! Reménykedem benne, hogy a bírálataira és kérdéseire adott válaszaimat el tudja fogadni.

Pécs, 2014. november 7.

Tisztelettel és Köszönettel,



Dr. Reuter Gábor