

KÍGYÓ-ADENOVÍRUS A PAPRIKÁSCSIRKÉBEN? AMIRŐL A VÍRUSGENOMOK ÁRULKODNAK*

Harrach Balázs

az MTA doktora, c. egyetemi tanár,
MTA Agrártudományi Kutatóközpont Állatorvos-tudományi Intézet
harrach.balazs@agrar.mta.hu

*Különleges adenovírusok felfedezése
hazai szarvasmarhákban*

A későbbi akadémikus, *Bartha Adorján* (1923-1996) állatorvos virológus az 1960-as évek elején a hazánkban akkor még újdonságnak számító, egyrétegű, primer sejtenyészetek használatával kezdte vizsgálni a háziállatok vírusait, amelyeket korábban csak állatról állatra történő oltással lehetett tanulmányozni. Az újonnan bevezetett módszerrel számos, korábban ismeretlen vírust, közöttük adeno- és herpeszvírusokat sikerült kimutatnia szarvasmarhákából, és elkülöníteni (izolálni) további vizsgálatokhoz (Bartha, 1969). Az adenovírusok közepes méretű, duplaszálú DNS-t tartalmazó vírusok, amelyek emberben és gerinces állatokban fordulnak elő. Rendszerint ártalmatlanok, vagy csak könnyű lefolyású, spontán gyógyuló betegségeket okoznak, de immunhiányos állapotú gazdában súlyos megbetegedések, esetenként halálos kimenetelű fertőzések is kialakulhatnak (Ben-

kő, 2008). Egyes szerzők a fejlett világ országaiban manapság szinte járványszerűen terjedő, kóros elhízás hátterében bizonyos adenovírusok oktani szerepét feltételezik, de ezt igazolni egyelőre még nem sikerült.

Barthának szintén volt egy, a maga idejében hihetetlennek tűnő felismerése, amelynek helyességét a későbbi vizsgálatok világosan bizonyították. Megfigyelte, hogy az ismert szarvasmarha-adenovírus törzsek nagyobb része, köztük három magyar izolátum, szerológiai tesztek alapján jól elkülönül az emberből, illetve más, emlősállatokból (például: kutyából, juhból, lóból) kimutatott adenovírusoktól, és több biológiai tulajdonosságban is markánsan eltér azoktól. A szarvasmarha-adenovírusok e csoportjára jellemző volt az általuk okozott magzárványok jellegzetes morfológiája, fokozott hőtűrő képességük, és az, hogy replikációjukhoz primer, fibroblaszt típusú sejtenyészetet igényeltek. Noha a vírusok rendszertana ekkor még gyermekcipőben járt, az emberben (emlősökben), illetve a madarakban talált adenovírusokat már két külön csoportba, későbbi nemzetségbe (*Mastadenovirus* vagy *Aviadenovirus* genusba) sorolták. Bartha az általa talált, kü-

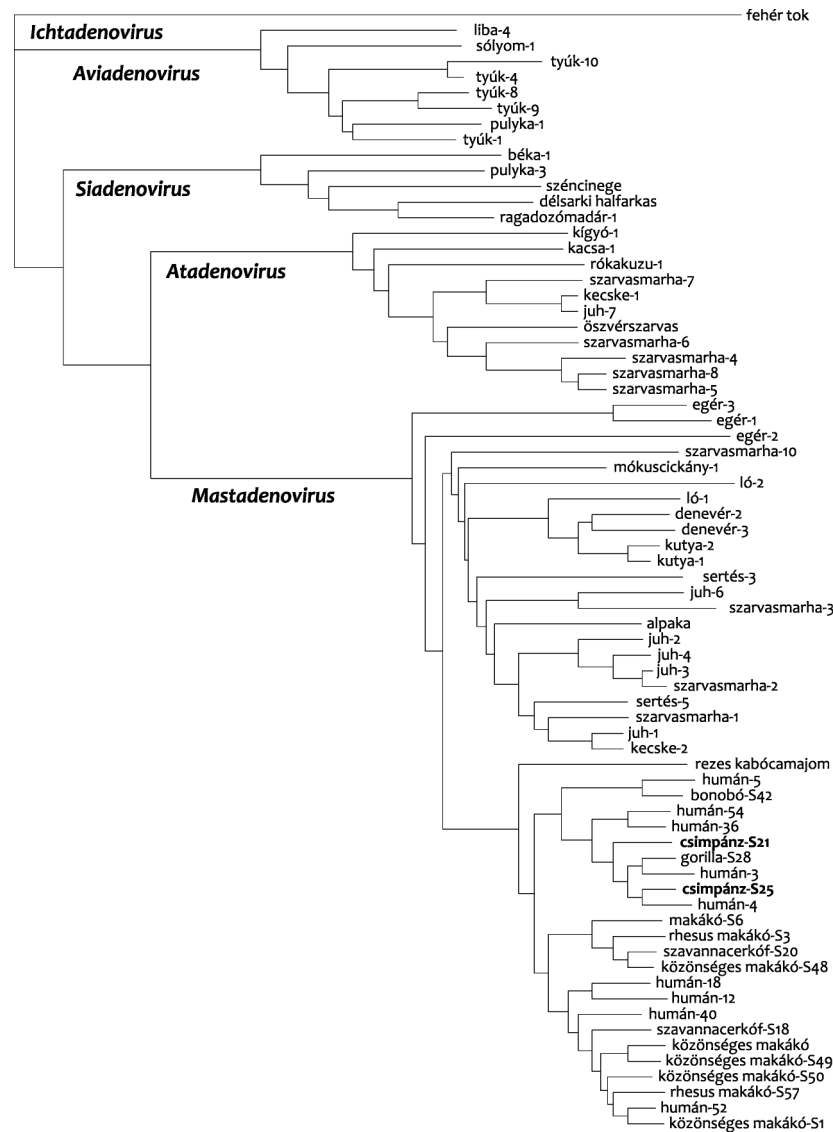
lönleges tulajdonságokkal jellemezhető típusokat annyira eltérőnek vélte, hogy javaslatot tett külön alcsoportba sorolásukra, sőt az összes többi emlős adenovírusától való elkülönítésükre (Bartha, 1969). Ezt a javaslatot azonban nem túl meglepő módon, a szinte kizárólag nyugati kutatókból álló rendszertani bizottság csak feltételesen, „további bizonyítékok” függvényében fogadta el. Fenntartásaikban nyilván szerepet játszott a vasfürgönyön túlról származó minden tudományos eredménnyel szembeni természetes gyanakvás, de a kételyeket fokozhatta az is, hogy a legalaposabban tanulmányozott gazdában, az emberben ilyen különleges adenovírusokat sosem találtak. Az adott kor technikájával valóban nem lehetett választ adni arra, hogy a megfigyelt eltérések mértéke csakugyan elegendő-e egy új genus létrehozásához. A közeli vírusok közötti különbségek szabatosan mérhetőek voltak a vírus-neutralizációs próbában adott keresztreakciók számszerűsített mértékével. A keresztreakció hiánya azonban értelemszerűen nem szolgáltatott kvantitatív adatokat. Arra viszont fény derült, hogy miért éppen egy szegény ország kutatója találja egymás után ezeket az új vírusokat. Eleinte ugyanis Barthának és a többi magyar virológusnak nem volt lehetősége a nyugati országokban már fokozatosan terjedő, „halhatatlanná tett” (elméletileg a végtelenségig szaporítható, azaz passzálható) sejtvonalakhoz hozzájutni. A hazai kutatók a hizlalásra szánt hím állatok ivartalanítása során eltávolított heréből vagy a vágóhidakról beszerzett, más belső szervekből készítették mindig friss, primer sejtenyészeteket, és a különleges (2. alcsoportba sorolt) szarvasmarha-adenovírusokat csak ezeken lehetett izolálni, de gyakran spontán sejtkárosodás is kialakult, ha a donor állat eleve fertőzött volt adenovírusal.

*A vírusok összehasonlító
genetikai vizsgálatának kezdetei*

A vírusok közötti különbségek mérhetőségével, illetve számszerűsítésével a molekuláris módszerek hazánkba érkezéséig kellett várni. Bartha (akkor még) fiatal munkatársa, *Benkő Mária* először a laboratórium törzsgyűjteményének vírusaiból kivont DNS restrikciós enzimekkel való kezelése után kapott genomtöredékek méreteinek összehasonlítása alapján (Benkő et al., 1988), majd később DNS-hibridizációs technikával már ki tudta mutatni, hogy az összes emlős adenovírusa jobban hasonlít egymáshoz, mint a szarvasmarha-adenovírusok két alcsoportjának tagjai, noha ezek azonos gazdából származnak (Benkő et al., 1990). Végül a DNS-szekvenálás és az ennek nyomán terjedő filogenetikai számítások (amit állati adenovírusok összehasonlítására elsőként magyar kutatók alkalmaztak) meggyőző és kvantitatív módon bizonyították, hogy az evolúciós távolság kellően nagy ahhoz, hogy ezek a különleges szarvasmarha-adenovírusok egy új nemzetségbe kerüljenek (*I. ábra*) (Harrach et al., 1997). Ráadásul egy roppant meglepő felfedezés is történt, amennyiben a tyúkokban és libákban jellegzetes betegséget okozó adenovírus (Ivanics et al., 2001), hivatalos nevén kacsá-adenovírus 1, állatorvosi nevén a tojáshozam-csökkenés szindróma (EDS) vírusa, távoli gazda-eredete ellenére is rokonnak bizonyult a különleges szarvasmarha-adenovírusokkal (Harrach et al., 1997). Kiderült továbbá, hogy egy időközben Ausztráliában felfedezett és analizált, hasonlóan különleges juh-adenovírus is ebbe az új genusba sorolható (Harrach et al., 1997; Benkő – Harrach, 1998).

De mi lehet a magyarázata annak, hogy a meglehetősen távoli evolúciós ágon fejlődő

* Az MTA Bioinformatikai Osztályközi Állandó Bizottság által, *A bioinformatika Magyarországon* címmel szervezett tudományos ülésen, 2012. május 15-én, Budapesten elhangzott előadás alapján készült szöveg.



1. ábra • Az adenovírusok törzsfajlódási fája távolsági mátrix számítással nyerve az eddig megismert teljes hexon (legfontosabb szerkezeti fehérje) aminosavszekvenciák alapján. Az adenovírus-nemzetségeket bejelöltük. (Nagy számuk miatt nem mutatjuk az összes ismert főemlős-adenovírust.) Általában jól látható a gazdákkal való közös evolúció (azonos állatfajból hasonló vírusokat lehet kimutatni), bár a humán adenovírusok erősen keverednek a majmok vírusaival. Néha nagyon eltérő vírusok is találhatók ugyanabban a gerinces állatfajban, amely kisszámú esetet a gerinces osztályok közti gazdaváltással magyarázunk. Megjegyzés: a délsarki halfarkas egy a Déli-sarkvidéken élő, a sirályok és társaik alrendjéhez (*Lari*) tartozó tengeri rablómadár.

madaraknak és kérődzőknek ennyire hasonló adenovirusaik is vannak, amelyek ugyanakkor jelentősen különböznek a madarakban (főként baromfiban), illetve az emlősökben általában talált, az egymástól is élesen elkülönülő *Aviadenovirus* vagy *Mastadenovirus* genusba sorolt vírusoktól? Ekkor született megint egy merész (és sokáig bizarrnak tekintett) magyar gondolat. Tétélezzük fel, hogy ezek a különleges adenovirusok egy harmadik gerinces osztály tagjaival végig együtt fejlődött leszármazási vonalat képviselnek, és azokba az állatfajokba, amelyek képviselőiben eddig felismertük e vírusokat, gazdaváltás útján kerültek!

Javaslat új vírusnemzetségek alapítására a renghagyó adenovirusok besorolásához

A különleges adenovirusok lehetséges eredete után kutatva meghatároztuk és elemeztük az egyetlen ismert béka-adenovirus genomjának teljes szekvenciáját. A munka meglepő eredményt hozott, ugyanis kiderült, hogy a békából származó adenovirus egy másik, „renghagyó” madár-adenovirus, a 3-as típusú pulyka-adenovirus, állatorvosi nevén a pulykák vérzéses bélgyulladásának (THE) vírusával áll nagyon közeli rokonságban (Davison et al., 2000). Az újonnan felismert vírusnemzetségnek, amelyet akkori hipotézisünk szerint a kétélűekkel együtt fejlődött vonalnak gondoltuk, a *Siadenovirus* nevet adtuk, utalva a csakis ezeknek az adenovirusoknak a genomjában kimutatott, szialidázszerű gén jelenlétére. A filogenetikai számítások során határozottan megkülönböztethető csoportokon belül az egyes vírusok génállománya is az adott csoportra jellemző volt (Davison et al., 2003).

Így tehát már négy jól elkülönülő vírusvonal létezését tártuk fel, de még mindig nem

tudtuk megmagyarázni a különleges szarvasmarha/juh/tyúk/kacska-adenovirus-vonal eredetét. Ezért feltételeztük, hogy a kérdéses kérődző/madár-vírusok, amelyeket genomjuk alacsony G+C-tartalma miatt AT-gazdag, azaz atadenovirusoknak neveztünk el (Benkő – Harrach, 1998), esetleg a hullók adenovirusai lehetnek (Harrach, 2000). Az akkoriban a világon egyetlen kígyó-adenovirus izolátum megszerzése Németországból hosszasan levelezést és éveket vett igénybe. Közben tudomást szereztünk egy feltételezett hal-adenovirus izolátum létezéséről is az Egyesült Államokban. Végül mindkét vírust elszaporítva a rendelkezésünkre bocsátották, de azok koncentrációja (titere) nagyon alacsony lehetett, mert a szokásos módszerekkel nehezen voltak vizsgálhatók. Az első szekvenciaadatokat PCR (polimeráz-lánreakció) segítségével sikerült kinyerünk (Benkő et al., 2002). A hal-adenovirus egy teljesen új, immár ötödik adenovirus-vonalnak bizonyult (Kovács et al., 2003). Ugyanakkor óriási meglepéssel nyugtáztuk, hogy a kígyó-adenovirus a törzsfákon valóban az atadenovirusok csoportjába került (*t. ábra*). A teljes szekvencia meghatározása és elemzése bizonyította, hogy a kígyó-adenovirus genom szerkezete alapján is az *Atadenovirus* nemzetségbe sorolható (Farkas et al., 2008). Amerikai kollégákkal további hulló- (kígyó- és gyík-) adenovirusokról bizonyítottuk be, hogy azok szintén az atadenovirusokkal közös, közeli őstől származnak (Wellehan et al., 2004). Német laboratóriumban vendégkutatóként dolgozó magyar diákjaink németországi gyík- és kígyótenyészetekben mutattak ki atadenovirusos fertőzöttséget (Papp et al., 2009). Később az Egyesült Államokban, Új-Zélandon és hazánkban is újabb atadenovirusok jelenlétét tárták fel különféle gyíkokban és kígyókban,

és azóta is folyamatosan nő azoknak az eredményeknek a száma, amelyek szerint ez a leszármazási vonal a pikkelyes hüllők saját, velük végig együtt fejlődő adenovírusainak felel meg.

Érdekes módon azonban a pikkelyes hüllőkben kimutatott atadenovírusok DNS-ének A+T-tartalmát nem magasnak, hanem általában kiegyensúlyozottnak találtuk. Úgy tűnik, hogy a magas A+T-arány a gazdaváltással lehet összefüggésben. Erre vonatkozóan egyelőre semmi bizonyítható feltételezésünk nincs, de tény, hogy például a macska AIDS kórokozója (*feline immunodeficiency virus*) esetében megfigyelték, hogy idegen gazdában (nevezetesen pumában) a vírus genomjában gyakori A→G mutáció következik be. Természetesen ezt a rendkívül variábilis RNS-vírusoknál megfigyelt jelenséget nem lehet a komplex genomszerveződésű, duplaszálú DNS-vírusokra közvetlenül vonatkoztatni, de a párhuzam elgondolkodtató, és a jelenség feltétlenül további vizsgálatra érdemes. Mindenesetre a nemzetség *Atadenovirus* neve így ma már kevésbé tetszik találnak, mert valójában csak a vírusvonal elsőként felismert és jellemzett tagjaira érvényes. A vírusrendszer-tanban helyesen alkalmazott szabály szerint azonban ilyen esetekben is célszerűbb a már elfogadott név megtartása. Hasonló helyzetet találunk más víruscsaládok esetében is, így például a parvovírusok *Dependovirus* nemzetségének ma már több olyan tagját is ismerjük, amely a genus nevével ellentétben önálló, azaz képes a helpervírus nélküli replikációra.

Annak ellenére, hogy adenovírusok jelenléte a pikkelyes hüllőkben általában gyakori, a többi hüllőrend tagjaiban egyelőre nem sikerült atadenovírust kimutatni. Ezért jelenlegi álláspontunk szerint az *Atadenovirus* nemzetség a pikkelyes hüllőkkel együtt fejlődött adenovírus leszármazási vonal lehet, és elképzelhető, hogy a hüllők többi rendjébe tartozó állatokban (például: krokodilok, teknősök) esetleg más, eddig ismeretlen leszármazási vonalhoz tartozó adenovírusok fordulnak elő.

Régebbi és újabb gazdaváltások feltételezése

Az Egyesült Államokban nemrégiben érdekes felfedezés született az országba illegálisan becsempészett és elkobzott teknősök tömeges megbetegedését követően. A beteg, illetve elhullott egyedekben PCR segítségével egy új siadenovírus DNS-ét tudták kimutatni, amelynek a békából és pulykából származó siadenovírusokhoz hasonlóan szintén magas A+T-tartalma volt. Az elkobzott teknősöket megfelelő karanténzás nélkül, több állatkertben, illetve rezervátumban helyezték el, és ezek némelyikében a későbbiekben egyéb teknősfajok képviselői is megbetegedtek. Ezekből a tapasztalatokból arra következtethetünk, hogy az újonnan felismert siadenovírus eredeti gazdája nem a teknősök között keresendő, de a béka-siadenovírus magas A+T-tartalma a kételtű-eredetet is cáfolja. Nem találtunk további siadenovírusokat kételtűekben, noha célzottan vizsgáltunk számos békából és farkos kételtűből származó mintát. Ugyanakkor, egyre gyarapszik a vad- és egzotikus (gyakran kedvencként tartott) madarakban felismert új siadenovírusok száma. A korszerű rendszer-tan szerint a madarak is hüllőknek tekintendők, tehát valószínűbb, hogy a siadenovírusok is eredetileg egy ősi hüllővonalban alakultak ki, és ezért viszonylag könnyebben történhet gazdaváltásuk teknősökre és madarakra.

Továbbra is úgy véljük, hogy az aviadenovírusok a madarakkal folyamatosan együtt fejlődő adenovírusok, és ennek bizonyítéká-

ul gondoljuk, hogy szinte minden alaposan vizsgált madárfaj képviselőiben ki tudjuk mutatni a fajjal feltehetően együtt kialakult, specifikus aviadenovírust. Jóval ritkábban és kevesebb madárfajban fordulnak elő siadenovírusok, és ezek általában erősebb kórokozó hatást mutatnak, mint az aviadenovírusok. Feltételezésünk szerint a fokozott megbetegítő képesség aránylag közeli gazdaváltásra utal. Úgy tűnik, hogy a madarakban előforduló harmadik adenovírus nemzetség tagjai, az atadenovírusok természetes körülmények között szinte csak az énekesmadarakban, kivételes esetekben a zsúfoltan tartott víziszarnyasokban, baromfiban és tenyésztett papagájokban bukkannak fel. Mint korábban kifejtettem, az atadenovírusok pikkelyes hüllő eredetét ma már bizonyítottan tekintjük, ezért választottam a jelen összefoglaló ismertetésnek a fenti, kissé bizarr címet. A háziatyánkban valóban előfordulhatnak kígyóktól (vagy más pikkelyes hüllőktől) eredő adenovírusok. E vírusok madarakra történő gazdaváltásának időpontját azonban nehéz megbecsülni. Elképzelhető, hogy nagyjából az után történhetett, hogy az énekesmadarak (*Passeriformes*) ága elkülönült a többi madárrétől, hiszen az előbbieken gyakran megtalálhatók és változatosak, míg az utóbbiakban (baromfi, bizonyos vízimadarak) csak ritkán, és rendszerint ugyanaz az atadenovírus fordul elő. Ez az előbbtől teljesen független, a legújabb időkben való gazdaváltásra utal. A háziatyánkban általában a kacsá-adenovírus 1-es izolátumra nagyon hasonlító változatokat lehet csak kimutatni. A vírus által okozott tojáshozam-csökkenéssel járó kórkép szinte azonos időben (1976-tól kezdve) jelentkezett világszerte, és nem zárható ki, hogy „oltási baleset” eredményeként, valamilyen általánosan használt vakcina közvetítésével terjedt el

mindenütt. A pikkelyes hüllőkről az emlősökre (kérődzőkre és a közönséges rókakuzura) való átjutás, majd a kérődzőkben megindult párhuzamos evolúció ideje már jobban beazonosítható. Ennek viszonylag régen, de a kérődzők elkülönülése után kellett bekövetkeznie, mert a többi emlősállatban nem található atadenovírusok, míg a kérődzőkben (szarvasmarhában, juhban, kecskében, szarvasokban) felismert adenovírusoknak mintegy a fele ide tartozik.

Megtörtént és várható változások a hivatalos vírusrendszer-tanban

Kezdetben hihetetlennek tartott eredményeket hosszas csatározások és sok-sok év után sikerült átvinnünk a köztudatba, és hivatalosan elfogadtatni a Nemzetközi Vírusrendszer-tani Bizottsággal (ICTV), amelynek Adenoviridae Munkacsoportját 1999 óta intézetünk kutatói vezetik. Munkánk alapján az *Adenoviridae* család eredeti két nemzetsége mellett további három létesítését hagyta jóvá az ICTV. Így a pillanatnyilag meglévő öt nemzetség a zárójelben említett gazdákból származó vírusokat tartalmazza: *Ichtadenovirus* (egyetlen hal-adenovírus), *Siadenovirus* (béka, Sulawesi-teknős és több madár), *Atadenovirus* (pikkelyes hüllők, kérődzők, egy ereszényes és madarak), *Aviadenovirus* (csak madarak) és *Mastadenovirus* (csak emlősök) (Harrach et al., 2011). Az egyes csoportok között a jelentős eltérések a genom két végén elhelyezkedő, úgynevezett korai régiók géneiben vannak, míg a DNS középső részének szerveződése az egész családra jellemző (Davison et al., 2003).

A *Siadenovirus* nemzetség eredete után kutatva amerikai kollégákkal szinte azonos időben egy újabb vírusvonal első képviselőit mutattuk ki ékszerteknősökben. A diagnosz-

tikai PCR-ek során alkalmazott primerek segítségével mindössze két, nagyon megőrzött gén egy-egy rövid részletének szekvenciáját sikerült meghatározunk, de a filogenetikai számítások már ezek alapján is egyértelműen mutatják, hogy a korábban ismert valamennyi adenovírusról jelentősen eltérő, külön csoport tagjait ismertük fel. Az ékszer teknősök mellett további, közeli rokon fajok egyedeiben hasonló vírusokat mutattak ki mások is. A vizsgált DNS-szakaszok A+T-tartalma kiegyensúlyozottnak bizonyult, és ennek alapján joggal feltételezhető, hogy az új víruscsoport a (testudinoid) teknősökkel együtt fejlődött leszármazási vonalnak felel meg. Annak bizonyítására, hogy amint a törzsfá-rekonstrukciók sugallják, ezek a vírusok valóban nemzetségszintű elkülönítést igényelnek, legalább egy mintából a vírus teljes genomsekvenciájának meghatározása lenne szükséges. Noha a vírus izolálására tett kísérleteink eddig eredménytelenek voltak, jól tervezett PCR-ek segítségével talán mégis sikerül majd a genom hosszabb részleteinek kinyerése is, és így megismerhetjük majd a genomvégeknek feltehetően az új nemzetségre specifikus tartalmát is.

Folyamatban lévő projektek, nemzetközi együttműködések, további tervek

Jelenlegi munkahipotézisünk további tesztelése érdekében folytatjuk széles körű felméréseinket, azaz valóságos „adenovírus- vadászatot” valósítunk meg a vadon élő, minél eltérőbb evolúciós vonalokhoz tartozó állatok körében. E célból számos ország kutatóival állunk együttműködésben. Részt vettünk egy németországi denevér-adenovírus izolátum jellemzésében és leírásában (Kohl et al., 2012), és hazai, valamint német mintákban nagyszámú új adenovírus jelenlétét bizonyítottuk.

A denevér-adenovírusok kitűnő példát szolgáltatnak a (gerinces osztályon belüli) lehetséges gazdaváltásokra. A vírusgenom változékonny régióinak összehasonlító elemzése alapján megállapítottuk, hogy az egyik legregébb óta ismert adenovírusos betegség, nevezetesen a kutyák fertőző májgyulladásának vírusa és a simaorrú denevérekben (Vespertilionidae) található adenovírusok igen közeli közös őstől származnak. Feltételezzük, hogy a kutyákban obligát patogénnek tekinthető, 1-es szerotípusú kutya-adenovírus nem túl régen, már a modern időkben kerülhetett át denevérből a ragadozókra (Carnivora), ezért nem látunk számottevő különbséget a kutya és a különféle egyéb gazdák (farkas, róka, sakál, bűzös borz, mosómedve, barna medve) adenovírusai között (Kohl et al., 2012). Egyik doktoranduszom mostanában járt Braziliában, hogy az Amazonas vidékéről gyűjtsön különleges vadállatokból mintákat. Az OTKA támogatásával közös kutatásokat indítunk a São Paulo-i Egyetemen dolgozó kollégákkal a Dél-Amerikában honos gerincesek, így újvilági majmok, vérszívó denevérek, vendégüzletesek (hangyász, lajhár, öves állat), kolibrik és más egzotikus madarak, hüllők stb. adenovírusainak felderítésére.

Érdekes módon, noha elektronmikroszkopos vizsgálatok alapján feltételezik krokodil-adenovírusok létezését is, krokodilféléből (*Crocodylia*) a mai napig nem sikerült adenovírus-szekvenciát nyernünk, így ezek molekuláris jellemzése még várat magára. Pedig ebben a madarakhoz igen közeli, gerinces vonalban esetleg előforduló adenovírusok nagy érdeklődésre tarthatnak számot. Elméletileg az sem zárható ki, hogy éppen a sádenovírusok bizonyulnak majd e hüllőrenddel együtt evolválódott vonalnak.

Potenciálisan a gyakorlatban is hasznosuló eredmények

Azt hiszem, kijelenthetjük, hogy az állati adenovírusok összehasonlító vizsgálata és rendszertana napjainkban valódi hungarikumnak tekinthető. Ezen a területen a magyar állatorvosok úttörő szerepét és több évtizedes, folyamatos vezető pozícióját világszerte ismerik és elismerik. Megtisztelő kötelességünknek tartjuk e jó hírnév terjesztését és fenntartását. Erre már csak azért is esélyünk van, mert mostanában, a még mindig romló gazdasági viszonyok között, sajnos több olyan európai laboratóriumot felszámoltak, ahol vadállatok kórokozóinak kutatása folyt. Adenovírusok kimutatásának igényével folyamatosan keresnek meg minket mind hazai, mind külföldi kollégák. Kiváltságosnak tartom magam, hogy alkalmam van olyan, izgalmas kutatásokat folytatni, amelyek számos szakdolgozóknak, TDK-munkát végző diáknak és doktoranduszoknak adtak és adnak lehetőséget az általuk legkedveltebb állatcsoport virológiai vizsgálatára.

Ugyanakkor ezeknek a tiszta (sőt esetleg haszontalan) alapkutatásnak tetsző vizsgálatoknak valójában gyakorlati jelentőségük lehet. Az adenovírusok ugyanis általában mind saját géneiket, mind pedig a genomjukba mesterségesen beültetett idegen géneket rendkívüli hatékonysággal képesek kifejezni, és ezért a génterápiás eszközök és új típusú, rekombináns vakcinák előállítására területén igen kedvelt, ha nem épp a legkedveltebb modellnek számítanak. Állatorvosi vonalon többek között a szarvasmarha, sertés, kutya és házi tyúk adenovírusaiból próbáltak különféle rekombináns vakcinákat előállítani egyéb virális kórokozók (például a veszettség vírusa) elleni immunizáláshoz.

Humán egészségügyi területen eleinte az emberi adenovírusok vektorként történő alkalmazásának lehetőségeit vizsgálták, de mivel a világ lakosságának nagy része természetes fertőzések következtében az adenovírusok egynél több szerotípusa ellen immunizálódik felnőtt korára, valós kockázat, hogy a majdan kezelendő páciensekben meglévő, specifikus ellenanyagok megghiúsíthatják a készítmények eredményes használatát. Ezért több laboratórium és vállalat kezdett kísérletekbe olyan állati adenovírusokkal, amelyekkel szembeni ellenanyagtól az emberi populáció biztosan mentes. Ritka előfordulása és különleges genomstruktúrája miatt az Ausztráliában felfedezett, 7-es szerotípusú juh-atadenovírust évek óta vizsgálják és manipulálják különféle daganatsejtek felismerése és célzott eliminálása céljából. A humán prosztatarák gyógyítására kifejlesztett, rekombináns vírussal már klinikai teszteket is végeztek. A világon először hazánkban Bartha Adorján által izolált atadenovírus, a 4-es típusú szarvasmarha-adenovírus genomjának teljes nukleotidsorrendjét mi határoztuk meg. A virion fiber nevű (antennaszerű) nyúlványának génszakaszát francia együttműködésben humán gyógyászati célra szánt (5-ös szerotípus) humán adenovírus genomjába építettük, hogy annak tropizmusát megváltoztassuk (Renaut et al., 2004). Mivel a vírus sejthez való elsődleges kapcsolódását a fiber közvetíti, e fehérjének további módosításával (megfelelő ligandok hozzákapcsolásával) természetesen választott sejtek specifikus felismerésére alkalmas vírusvektor állítható elő.

További különleges állati adenovírusok (vagy ezek egyes géneinek) használhatóságát a humán gyógyászatban vakcinázás, génpótlás, daganatos sejtek elpusztítása stb. céljából az elkövetkező években európai uniós támo-

gátásokkal kutathatjuk alaposabban olyan kutatóhálózatokban és konzorciumokban, amelyekben a brit, finn, francia, holland, spanyol, svájci és svéd résztvevők mellett egyedüli állatorvosi és kelet-európai laboratóriumként veszünk részt.

Támogatás: OTKA K72484, EU FP7-290002 ADVance Marie-Curie Initial Training Network.

Kulcsszavak: *adenovírus, evolúció, gazdaváltás, hiüllök, kérődzők, koevolúció, madarak*

IRODALOM

- Bartha Adorján (1969): Proposal for Subgrouping of Bovine Adenoviruses. *Acta Veterinaria Hungarica*. 19, 319–321.
- Benkő Mária (2008): Adenoviruses: Pathogenesis. In: Mahy, Brian W. J. – van Regenmortel, Marc H. V. (eds): *Encyclopedia of Virology*. Vol. 1. Third Edition. Elsevier, Oxford, 24–29.
- Benkő Mária – Harrach Balázs (1998): A Proposal for a New (Third) Genus within the *Adenoviridae* Family. *Archives of Virology*. 143, 829–837.
- Benkő Mária – Bartha A. – Wadell, G. (1988): DNA Restriction Enzyme Analysis of Bovine Adenoviruses. *Intervirology*. 29, 346–350.
- Benkő Mária – Élő P. – Ursu K. et al. (2002): First Molecular Evidence for the Existence of Distinct Fish and Snake Adenoviruses. *Journal of Virology*. 76, 10056–10059.
- Benkő Mária – Harrach B. – D'Halluin, J. C. (1990): Molecular Cloning and Physical Mapping of the DNA of Bovine Adenovirus Serotype 4: Study of the DNA Homology among Bovine, Human and Porcine Adenoviruses. *Journal of General Virology*. 71, 465–469.
- Davison, Andrew J. – Benkő M. – Harrach B. (2003): Genetic Content and Evolution of Adenoviruses. *Journal of General Virology*. 84, 2895–2908.
- Davison, Andrew J. – Wright, K. M. – Harrach B. (2000): DNA Sequence of Frog Adenovirus. *Journal of General Virology*. 81, 2431–2439.
- Farkas Szilvia L. – Harrach B. – Benkő M. (2008): Completion of the Genome Analysis of Snake Adenovirus Type 1, a Representative of the Reptilian Lineage within the Novel Genus *Atadenovirus*. *Virus Research*. 132, 132–139.
- Harrach Balázs (2000): Reptile Adenoviruses in Cattle? *Acta Veterinaria Hungarica*. 48, 485–490.
- Harrach Balázs – Benkő M. – Both, G. W. et al. (2011): Family *Adenoviridae*. In: King, Andrew M. Q. – Adams, M. J. – Carstens, E. B. – Lefkowitz, E. J. (eds.): *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier, San Diego, 125–141.
- Harrach Balázs – Meehan, B. M. – Benkő M. et al. (1997): Close Phylogenetic Relationship between Egg Drop Syndrome Virus, Bovine Adenovirus Serotype 7, and Ovine Adenovirus Strain 287. *Virology*. 229, 302–306.
- Ivanics Éva – Palya V. – Glávits R. et al. (2001): The Role of Egg Drop Syndrome Virus in Acute Respiratory Disease of Goslings. *Avian Pathology*. 30, 201–208.
- Kohl, Claudia – Vidovszky M. Z. – Mühlendorfer, K. et al. (2012): Genome Analysis of Bat Adenovirus 2: Indications of Interspecies Transmission. *Journal of Virology*. 86, 1888–1892.
- Kovács M. Gábor – LaPatra, S. E. – D'Halluin, J. C. – Benkő M. (2003): Phylogenetic Analysis of the Hexon and Protease Genes of a Fish Adenovirus Isolated from White Sturgeon (*Acipenser transmontanus*) Supports the Proposal for a New Adenovirus Genus. *Virus Research*. 98, 27–34.
- Papp Tibor – Fledelius, B. – Schmidt, V. et al. (2009): PCR-Sequence Characterization of New Adenoviruses Found in Reptiles and the First Successful Isolation of a Lizard Adenovirus. *Veterinary Microbiology*. 134, 233–240.
- Renaut, Laurence – Colin, M. – Leite, J. P. et al. (2004): Abolition of hCAR-Dependent Cell Tropism Using Fiber Knobs of Atadenovirus Serotypes. *Virology*. 321, 189–204.
- Wellehan, James F. X. – Johnson, A. J. – Harrach B. et al. (2004): Detection and Analysis of Six Lizard Adenoviruses by Consensus Primer PCR Provides Further Evidence of a Reptilian Origin for the Atadenoviruses. *Journal of Virology*. 78, 13366–13369.

Tudós fórum

Kedves Olvasóink!

Régi szokásunk, hogy az MTA új levelező tagjait a *Magyar Tudományban* körkérdésekre adott válaszaik segítségével mutatjuk be. Idén négy kérdésre kértünk választ.

1. Hogyan emlékszik vissza, mi volt a döntő mozzanat, pillanat az életében, amikor eldől – vagy eldöntötte –, hogy éppen ez a kérdés, probléma, tudományterület érdekli?
2. Mi az Ön eddigi legfontosabb tudományos eredménye?
3. Mi az a kérdés, probléma, ami az Ön tudományos területén ma nemzetközileg foglalkoztatja a kutatókat?
4. Kivel cserélne pályát? Akár egy másik tudományterületre, esetleg művészi pályára is gondolva...