

A HPV (humán papillomavírus) ábécéje

Bősze Péter dr.

BEVEZETÉS A HPV-fertőzések és következményeik molekuláris eseményeinek megértéséhez elengedhetetlen a vírusokkal kapcsolatos általános alapfogalmak felfrissítése, a régen tanultak kiegészítése az új ismeretekkel. Ennek szellemében, többek kérésére született néhány fogalom és meghatározás összefoglalása.

VÍRUS A vírus egy kódoló nukleinsavból (vírusnukleinsav) – DNS vagy RNS – és a nukleinsavat körülvevő fehérjeburokból (kapszid) álló parányi (20 – 10 000 nm), életjelenséget mutató genetikai egység. A vírusoknak sejtmagja, kromoszómája nincs – a DNS/RNS tehát kromoszómán kívüli – és mindig csak egyféle nukleinsavat tartalmaznak; alapvetően ennek alapján osztályozzuk őket: DNS-vírusok és RNS-vírusok. A vírusok élősdiek: csak élő, fogékony sejtekben képesek megmaradni, sejten kívül elpusztulnak. Nukleinsavuk néhány ezer bázispárból áll (7 – 400 gén), változó alakú (egy- vagy kétszálú, egyenes, körkörös, tagolt stb.), és képes másolódni (sokszorozódás, replikáció), de csak az élő, fogékony sejtekben. A vírus nukleinsavát közvetlenül körülvevő, beburkoló fehérjék (vírusburok) az egyes vírusokra jellemző alkati egységekből („téglákból”, kapszomerek) épülnek fel. A burok belső felén lévő fehérjék állnak közvetlen kapcsolatban a nukleinsavval – belső (core) fehérjék –, köztük enzimek is találhatóak. A burok külső falán lévő fehérjék a fehérjebontó enzimekkel szemben ellenállóak – védik a nukleinsavat, pl. a nukleázok hatásától –, antigén tulajdonságúak, és ezek kapcsolódnak a fogékony sejtek jelfogóihoz (receptoraihoz). A nukleinsavat és fehérjeburkát nukleokapszidnak is hívják. Egyes vírusoknál még egy fehérjeburok (peplon, envelope, vírusboríték, víruspalást) is kapcsolódik a sejtől kiszabaduló vironok burkához, amely többnyire a gazdasejt fehérjéiből épül fel, de vírusfajlagos fehérjeegységeket (nyúlványok, peplomerek) is tartalmaz. A vírusfehérjékre jellemző, hogy többféle folyamatban is részt vesznek. A nagyobb, összetettebb vírusokban még lipidek és szénhidrátok is vannak. A vírusok szerkezete lehet helikális (csőszerű, pálca alakú, ritkán gömbszerkezetű ví-

rusok) vagy kubikális, egy-egy vírusfajtaban azonban mindkét szerkezeti forma felismerhető.

Azokat a vírusokat, amelyeknek nincs borítéka (külső burka) – nem szerencsésen és pontatlanul – burok nélküli vírusoknak is nevezik, holott a nukleinsavat közvetlenül körülvevő fehérjeburkuk, az ún. kapszid, megvan. Az angol nyelvű irodalomban az „enveloped” és a „non-enveloped” vírusok kifejezések használatosak. Magyarul is helyesebb lenne a „borítékos” és „boríték nélküli” vírusok megjelölés használata.

VÍRION Életjelenséget (kódolás, fehérjeképződés, szaporítás stb.) nem mutató vírus. A virion a vírus, fehérjeburokkal (kapszid) körbevett, genetikai üzenetet hordozó nukleinsavából (DNS vagy RNS) áll, meghatározott fizikai és kémiai szerkezetű. A vírussal fertőzött sejtől a sejtthártyán keresztül jut ki. A sejtten kívül virionok fordulnak elő, vírusok nem, mert életjelenség csak a sejteken belül – a gazdasejt fehérjéinek felhasználásával – lehetséges. A virion a nukleinsavában kódolt genetikai üzenetet – megfelelő körülmények között – hónapokig, évekig is megőrizheti, és a fogékony sejteknek át tudja adni.

A virion szót „vírusrészecské” kifejezéssel is szokták magyarázni, ami nem teljesen megfelelő, mert tulajdonképpen szerkezetileg a vírussal azonos elemekből épül fel. A „virion” és „vírus” kifejezéseket gyakran egymással átfedve, felváltva használják; a kettő között gyakorlatilag nem tesznek különbséget.

VÍRUSFERTŐZÉS A vírusok okozta fertőzéseket is alapvetően négy szakaszra osztjuk:

- a) a vírus behatolása a szervezetbe;
- b) terjedése a szervezetben (Megjegyzés: a fertőzések lehetnek helyiek is, amikor a fertőzés nem terjed tovább.);
- c) sejtkárosító hatás
- d) a vírusűrités.

A vírusok a szervezetbe a bőrön, a nyálkahártyákon és a szem kötőhártyáján keresztül hatolhatnak be, és általában nyirok- és vérerek, valamint az idegek mentén terjedhetnek. A véráramba került virionok (viraemia) először a reticulom endothelialis rendszer sejtjeiben szaporodnak és ezekből kiszabadulva – másodlagos viraemia – okoznak általános fertőzést. A véráramból egyes virionok a hajszálérréseken keresztül – pl. a chorioid plexusban – jutnak ki, másokat az

Levelezési cím:

Prof. Dr. Bősze Péter
Fővárosi Szent István Kórház
Nőgyógyászati Osztály
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.
Telefon: (36-1) 275-2172 Távmásoló: (36-1) 398-0288
E-posta: bosze@t-online.hu

endothelsejtek vagy a fehérvérsejtek juttatnak a környező szövetekbe. Az idegek mentén a vírusok a központi idegrendszerbe kerülhetnek.

A vírusfertőzés megnyilvánulása a sejtkárosító hatástól függ. A vírusok csak azokat a sejteket tudják károsítani, amelyekbe bejutnak, és amelyekben sokszorozódni képesek. A károsított sejtek fajtája és elhelyezkedése határozza meg a fertőzés formáját (tropizmus).

A vírusűritésnek a fertőzés továbbadásában van szerepe, amely sokféle képen – közvetlen érintkezés, cseppfertőzés, vizelet, széklet, nemi szervi váladék, anyatej stb. – lehetséges. A virionok átjuthatnak a magzatba is a méhlepényen – ritkábban az amnionon – keresztül (veleszületett vírusfertőzés), aminek következtében súlyos fejlődési rendellenességek jöhetnek létre.

A vírusfertőzés lehet heveny (a tünetek viszonylag rövid idő alatt kialakulnak), idült (a betegség hosszantartó, a vírus megmarad, folyamatosan kimutatható) és rejtett (látens). Az utóbbinak két formája van: 1) a heveny fertőzés után a vírus megbújik – nem mutatható ki –, és később újabb fertőzést válthat ki, 2) a fertőzésnek kezdetben nincsenek tünetei – nincs heveny szakasz –, a vírus rejtve megbújik és csak hosszú évek után károsodnak a sejtek, jelennek meg a tünetek. Amikor a vírusok rejtve megbújva léteznek a szervezetben, fennmaradó ((persistens) fertőzésről beszélünk. A vírusok rejtett fennmaradásának három feltétele van: a) a vírus ne okozzon lényeges sejtkárosítást, a gazdasejtet ne pusztítsa el, b) a vírusok DNS/RNS-e maradjon meg, azt az osztódó sejtek adják tovább, és c) a szervezet védekező folyamatait – immunválasz – védje ki, kerülje el. A vírusfertőzések nemcsak gyulladást, hanem daganatképződést is eredményezhetnek.

A VÍRUSOK SOKSZORÓZÓDÁSA A virionok mindig csak a neki megfelelő sejtekbe képesek bejutni. A sejthártyához kapcsolódott virion különböző folyamatok (lefűződés, virionburok-sejthártya összeolvadás stb.) vagy a sejtek felületén keletkezett ún. mikrobarázdák – molekuláris szintű járatok – keresztül kerülnek a sejtplazmába, miközben fehérjeburokukat rendszerint elvesztik. A fehérjeburok szétesik, s a nukleinsav szabaddá válik (dekapszidáció). A sejtplazmában tehát már a szabad vírus-DNS vagy -RNS található.

A vírusnukleinsav átíródása a DNS-vírusokban jellegzetesen kétszakaszos folyamat. A korai génátíródás alatt a viru-

sok szaporodásához szükséges fehérjék kódolódnak (korai vírusfehérjék), míg a késői átíródás eredményeként a szerkezeti (kapszid) fehérjék (késői vírusfehérjék) képződnek. Az RNS-vírusoknál a két folyamat közel egyidejűleg zajlik, mert a fehérjeburok elvesztése után az RNS azonnal, csaknem teljesen átíródik.

A vírusnukleinsav-másolás első lépése a korai vírusfehérjék képződése. Ezek a korai fehérjék nem épülnek be az új vírusba, hanem irányítanak, szabályoznak. Egyrészt enzimeik – polimerázok – segítségével közvetlenül is részt vesznek a nukleinsav másolásában, másrészt kapcsolatba lépnek a gazdasejt fehérjéivel, anyagcsere folyamataival, és megváltoztatják a gazdasejt működését úgy, hogy az a vírusok sokszorozódásához megfelelő legyen; e nélkül a vírus-DNS vagy -RNS másolása, sokszorozódása nem következhet be.

A vírusfehérjéket a gazdasejt fehérjéképző rendszere képezi a gazdasejt energiájának felhasználásával. Ehhez a vírusnak olyan mRNS-t kell képeznie, amelyet a sejt fehérjéképző rendszere felismer, és róla – a sejtplazmában vagy a riboszómákon – fehérjét képez. A vírus-mRNS képződését a legtöbb vírusról a vírus saját enzimeit irányítják, más vírusoknak ehhez a gazdasejt enzimeire is szükségük van. Az utóbbi esetben a mRNS általában a sejtmagban képződik. A pozitív szálú RNS-vírusoknál a vírus saját RNS-e szolgál ilyen mRNS-ként – ezért fertőző maga a nukleinsav is. A negatív szálú RNS-vírusok nukleinsava mRNS-é kell átíródjon: a negatív szálú RNS-ek váltakozva szolgálnak mintafelületként a nukleinsav átíródásához, illetve másolódásához.

A késői fehérjék főleg az újonnan képződött nukleinsavakról íródnak át – sokkal nagyobb mennyiségben, mint a korai fehérjék –, és egyrészt az új vírusok szerkezetébe épülnek be (szerkezeti fehérjék), másrészt, mint enzimek, a vírusok kialakítását, a nukleinsav-fehérjeburok összeépülését szabályozzák. A vírusokba csak a nukleinsavakkal együtt képződő késői fehérjék képesek beépülni.

A vírusok sokszorozódása alatt a gazdasejt működése átalakul, elégtelenné válhat, és a sejt szétesik, a benne lévő vírusok, mint virionok kiszabadulnak, s újra fertőznek. Egyes vírusok képződésük utolsó szakaszában összekapcsolódnak a sejthártya fehérjéivel és bimbózással – RNS(-) vírusok – jutnak ki a sejtől, mások, például a sejtmagban képződő vírusok (herpesvírus stb.), kis hólyagocskákba (vesiculákba) zárva kerülnek ki a sejtől. Egy-egy sejtben több ezres vírus is képződhet.