

AZ IDÜLT HERPESZVÍRUSFERTŐZÉSEK SZEREPE AZ AUTOIMMUN BETEGSÉGEK KÓRFEJLŐDÉSÉBEN

Módy J.

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem
Klinikai Biokémiai és Immunopatológiai Tanszék

A herpeszvírusok hattagú családjába (Herpesviridae) sorolt vírusok önálló, de közös fertőzések útján is gyakran betegítienek meg embereket (*Cajal* 5, *Garfield* 15, *Zachariae* 49), a bőrön és a nyálkahártyákon fellépő egyszerű gyulladástól a magzati, szervi és idegrendszeri ártalmakon át (*Klein* 21, WHO Meeting 48) egészen a vírussal fertőzött sejtek rosszindulatú elfajulásáig (*Tarro* 44). Heveny fertőzéseken kívül a herpeszvírusok idült, olykor lappangó betegségeket is okozhatnak, amelyek folyamán a klinikai tünetek változó gyakorisággal és súlyossággal újulnak ki, vagy enyhülnek (*Berris* 2, *Haywood* 19, *Rajcáni* 34), különösen immunoszuppresszív kezelésben részesült személyeknél (*Skinhøj* 41, *Stalder* 42, *Whitley* 47).

Időszakos lefolyása ellenére a herpeszvírus-antigénnel és az I. osztályú hisztokompatibilitási antigén-haplotípusokkal szemben szenibilizálódott T8k limfociták által hordozott sejtis immunválasz (*Biddison* 3, *Eberle* 13, *Popescu* 37), valamint a vírus-antigén(ek) és a velük szemben képződött fajlagos antitest(ek) kölcsönhatása nyomán keletkező immunkomplexek károsító hatásai (*Gilman* 16, *Klein* 22) a fertőzés lappangó időszakában is érvényesülnek. Ezek a hatások, mint a beteg szervezet saját struktúráit és működését károsító tényezők (*Wells* 46), mind a gyulladások súlyosbítása, mind pedig az immunreakciók rossz irányba való terelése útján vehetnek részt az autoimmun betegségek kórfelújulásában (*Klein* 22).

A herpeszvírusok DNS-t tartalmazó genomjának molekulatömege 96×10^6 d, az ebben foglalt gének kb. 50 féle különböző fehérjét kódolnak (*Cajal* 6, *Kieff* 21), közöttük olyan enzimeket is, mint a vírusreplikációhoz elengedhetlenül szükséges timidinkináz (*Gronowitz* 17). A kódolt fehérjék között kb. 230 olyan különféle immunogén polipeptid van (*Henle* 20), amelyekkel szemben a gazdaszervezetben fajlagos ellenanyagok keletkeznek (*Pereira* 32, *Schmidt* 40). Emiatt mind a herpeszellenes antitestek, mind pedig az egyes vírustípusok szerológiai alapon történő megkülönböztetése nehézségekbe ütközik (*Popa* 36, *Warford* 45). Ennek ellenére korszerű immunoenzimatikus eljárások (ELISA) segítségével olyan típus-fajlagos ellenanyagokat sikerült a különböző herpeszvírozisokban szenvedő betegek vérsavójában kimutatni (*Eberle* 13, *Lundenschmidt* 25, *Morris* 30), amelyek egyrészt a virionok kapszidjának (*Henle* 20), másrészt a gazdaszövetek biomembránjainak bizonyos antigéndeterminánsai ellen irányulnak (*Melnick* 26).

A sejtműködéshez kötött immunvédekezés vonalán a vírusellenes támadás elsősorban a fertőzött sejtek ellen irányul és T8k jelzésű (citotoxikus,

"killer") limfociták útján zajlik le (Biddison 3, Rola-Plaszczynski 38). Ebből kifolyólag valamely idült herpeszvírúzisban szenvedő beteg szervezetében ez a citotoxikus immunmechanizmus az immunrendszer kapacitásától és a vírusos immunszuppresszió (Rouse 39) erősségétől függően nagyon széles határok között működhet.

Ismeretes, hogy a herpeszvírusfertőzések elleni humorális immunválasz kapcsán mind a korai, mind a késői antigénekkal szemben képződő ellenanyagok elsősorban az IgM és IgA-, és jóval kisebb mértékben az IgG-osztályba tartoznak (Schmidt 40). Előbbiek közül különösen az IgA-osztályba tartozó antitestek jelentősek, mivel ezek a tápcsatornához társuló immunrendszer plazmasejtjeiben keletkeznek (Börsch 4) és az IgG-osztályba tartozó ellenanyagokkal együtt entero-hepatikus körforgásban vesznek részt (Hadar 18, Morris 30).

A herpeszellenes citotoxikus szenzibilitás mértékét egyszerű bőrpróbák (PPD, PHA = phytohaemagglutinin, DNCB = DiNitro-Chlor-Benzol) segítségével meg lehet határozni (Baba 1, Sütes 43), mivel pozitív esetben a helyi reakció kapcsán a herpeszvírusfertőzésre jellemző viszkózus, savós bennéki mikrohélygocskák is megjelennek.

A herpeszantigének, vagy a velük szemben fajlagosan reagáló antitestek kimutatása a vérsavóban már jóval nehezebb feladat (Kieff 21). Ennek ellenére mégis sikerült az utóbbiak meghatározására, ha nem is fajlagos, de a herpeszellenes immunválasz fennállását mégis eléggé nagy valószínűséggel jelző eljárást kidolgozni (Módy 27). A módszer lényege az, hogy a herpeszantigének (akár a kapszidból, akár a gazdasejtek membránjaiból származók) nagy neuraminsavtartalmuk alapján (a részvételükkel képződött immunkomplexek formájában is) a szérumfehérjék agargélben végzett elektroforézises frakcionálása alkalmával erősen az anód felé vándorolnak (Melnick 26). Ennek következtében az alfa-1- és alfa-2-globulinokban az azokkal együtt vándorló immunkomplexek antitesttartalmának megfelelő immunglobulinokat lehet kimutatni (Módy 28). Mivel ilyen körülmények között a folyadékáramlás következtében fellépő elektrooszmózis miatt a vérsavó gammaglobulinjai a katód irányába vándorolnak, az alfa-1- és alfa-2-globulinokkal szemben felfeppentett és azokkal ellentétes irányban elmozduló IgG, IgA és IgM-ellenes antitestek az immunkomplexekben kötött immunglobulinokat kicsapják, még pedig az immunkomplexek elektroforézises vándorlásának megfelelő globulinfrakcióban. Az immunprecipitátum éles fehér vonal alakjában szabad szemmel is jól látható, de a lemezeket fiziológiás oldattal kimosva, beszárítva és alkalmas festékkoldattal megfestve, még szembetűnőbben kirajzolódik. Ennek a viszonylag egyszerű és gyors módszernek a segítségével sikerült több, mint 2000, idült herpeszvírúzisban szenvedő gyermek és felnőtt vérében keringő immunkomplexek elektroforézises mobilitását és immunglobulin-összetételét meghatározni (Módy 28). Kiderült, hogy valamennyi vizsgált személy vérsavójában előfordultak alfa-1-, vagy alfa-2-mobilitású immunkomplexek. Ezek között IgM-et, IgG-t és C3 komplementfaktort tartalmazó immunkomplexek mindkét globulinfrakcióban voltak. A vizsgált betegek kb. 30%-ánál az alfa-2-globulinfrakcióval együtt vándorló immunkomplexek kizárólag IgA-t tartalmaztak. Ez a jelenség különösen az idült

herpeszvírusfertőzések aktív szakában lévő betegek vérsavójában fordult gyakran elő.

A továbbiakban arra a kérdésre kerestünk választ, hogy IgA-t tartalmazó és az alfa-2-globulinokkal együtt vándorló immunkomplexek milyen gyakran mutathatók ki különböző autoimmun betegségekből szenvedőknél, a 2 E PPD-oldattal végzett bőrpróba herpesz-provokációs jeleinek a kíséretében, vagy azok nélkül is. Ennek érdekében 600. különböző autoimmun betegségekből szenvedő betegnél került sor az intradermoreakció elvégzésére és a vérben keringő immunkomplexek elektroforézis mobilitásának és immunglobin-összetételének a meghatározására. A nyert adatokat az 1. táblázat tünteti fel.

1. Táblázat

Sz.	Kórkép	Vizsg. sz.	I.D.R.				Alfa - 1				Alfa - 2			
			Pos.	Neg.	H.	G.	A	M	C3	G	A	M	C3	
1.	Rheumatoid arthr.	50	11	39	2	9	-	17	17	8	1	33	33	
2.	Kézalgás betegség	100	37	63	12	26	-	34	34	31	14	66	66	
3.	Dermatomyozitis	10	2	8	1	2	-	4	4	3	1	6	6	
4.	L. E. S.	100	31	69	28	27	-	36	36	31	35	64	64	
5.	Scleroderma	10	6	4	1	3	-	4	4	2	1	6	6	
6.	Sjögren szindróma	10	2	8	1	2	-	5	5	3	3	5	5	
7.	Cholangitis	200	64	136	62	58	-	72	72	61	71	128	128	
8.	Colitis ulcerosa	19	2	8	1	2	-	4	4	3	6	3	6	
9.	Hepatitis chr. act.	300	80	220	12	16	-	88	88	22	12	212	212	
10.	Neuropathiák	10	6	4	3	2	-	3	3	3	5	7	7	
		600	241	359	123	145	-	267	269	167	149	520	520	

A táblázat adataiból kitűnik, hogy a vizsgált betegek kb. 60%-ánál negatív bőrpróba a pozitív reakcióval járó esetek 10-30%-ánál mutatott pozitív herpesz-provokációs jeleket is (leggyakrabban a LED-ben, cholangitisben és perifériás neuropátiákban szenvedőknél), az elektroforézis során az alfa-2-globulinokkal együtt vándorló és kizárólag IgA-t tartalmazó immunkomplexeket pedig a vizsgált betegek 21%-ánál (elsősorban LED-ben, cholangitisben és colitis ulcerosában szenvedőknél) lehetett kimutatni. A citotoxikus limfocita-reakciót jelező bőrpróba herpeszes jellege, valamint a humorális immunválasz kapcsán keletkező és IgA-t tartalmazó immunkomplexek bizonyos autoimmun betegségekből jelentkező gyakorisága e két tényezőnek, a fenti betegségek patomechanizmusában való eltérő arányú részvételére utal.

Összegezőképpen megállapítható, hogy az idült, evolútív autoimmun betegségek jelentős hányadának körfejlődésében szerepelhet idült herpeszvírusfertőzés. Ennek az idült vírusfertőzésnek a káros következményeit mind a 2 E PPD-oldattal végzett bőrpróba viselkedése, mind pedig a vérben keringő immunkomplexek fizikai-kémiai tulajdonságainak a vizsgálata alapján eléggé jól fel lehet mérni, a kórjóslat és a gyógykezelés eldöntése érdekében egyaránt.

- 1. *Baba K et al*: Specificity of Skin Test with Varicella-Zoster Virus in Varicella-Zoster and Herpes Simplex Virus Infections. *J.Clin.Microbiol.*, 1987, 25, 2193-2196;
2. *Berns B.*: Chronic Viral Diseases. *Canad. Med. Ass. J.*, 1986, 135, 1260-1268;
3. *Biddison W.E.*: The Role of the Human Major Histocompatibility Complex in Cytotoxic T-Cell Responses to Virus-Infected Cells. *J. Clin. Immunol.*, 1982, 2, 1-9;
4. *Börsch G.*: Das Gastrointestinaltrakt als Immunorgan: Das dermassoziierte Immunsystem. *Klin. Wschr.*, 1984, 62, 699-720;
5. *Cajal N.*: *Tratat de virusologie medicală*. Ed. Medicală, București, 1990;
6. *Cajal N., Cernescu C.*: Clasificarea virusurilor. In: *Tratat de virusologie medicală*. Sub redacția: Cajal N., Ed. Medicală, București, 1990, 356;
7. *Cajal N., Antohi St., Maniu H.*: Genetica virusurilor umane. In: *Tratat de virusologie medicală*. Sub redacția Cajal N., Ed. Medicală, București, 1990, 712;
8. *Cajal N., Strai I., Copelovici Yolania*: Diagnosticul de laborator al infecțiilor virale. In: *Tratat de virusologie medicală*. Sub redacția Cajal N., Ed. Medicală, București, 1990, 297;
9. *Cernescu C., Cajal N.*: Relați virus-gazdă. In: *Tratat de virusologie medicală*. Sub redacția Cajal N., Ed. Medicală, București, 1990, 297;
10. *Crickx Béatrice*: Les récivides de l'hépes: pourquoi?, *Gazette Méd.*, 1987, 94, 41-48;
11. *Duniescu Georgia, Cajal N.*: Imunitatea virală. In: *Tratat de virusologie medicală*. Sub redacția: Cajal N., Ed. Medicală, București, 1990, 434;
12. *Dumitrescu S., Tomas E.*: Morfologia, structura și compoziția chimică a virusurilor. In: *Tratat de virusologie medicală*. Sub redacția Cajal N., Ed. Medicală, București, 1990, 66;
13. *Eberle R., Russell R. G., Rouse B.T.*: Cell-Mediated Immunity to Herpes Simplex Virus: Recognition of Type-Specific and Type-Common Surface Antigens by Cytotoxic T Cell Populations. *Infect. Immun.*, 1981, 34, 795-803;
14. *Galloway Denise A., Penoglio Cecilia M., McDougall D.K.*: Limited Transcription of the Herpes Simplex Genome When Latent in Human Sensory Ganglia. *J. Virol.*, 1982, 41, 686-691;
15. *Gurfield E.*: Herpes Simplex Virus Infections. Part. 1. How Widespread They Are, and why is most Threatened. *Current Cont. Clin. Pract.*, 1981, 9, 5-11;
16. *Gilman S.C., Dogherty J. J., Rawls W.E.*: Antibody Responses in Humans to Individual Proteins of Herpes Simplex Viruses. *Infect. Immun.*, 1981, 34, 880-887;
17. *Gronowitz S.J., Kullender F.R.*: Occurence of Antibodies Against Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase in Human Sera. *J. Med. Virol.* 1981, 8, 177-186;
18. *Hadar T. et al.*: Specific IgG and IgA Antibodies to Herpes Simplex Virus and Vancella Zoster Virus in Acute Peripheral Facial Palsy Patients. *J. Med. Virol.*, 1983, 12, 237-245;
19. *Haywood Anne M.*: Patterns of Persistent Viral Infections. *New Engl. J. Med.*, 1986, 315, 939-948;

20. Henle W., Henle Gertrude: Immunology of Herpesviruses. In: The Herpesviruses, Vol. LA., Roizman B., Ed. Plenum Press, New York, London, 1982, 209-252;
21. Kieff E. et al.: Biochemistry of Herpesviruses. In: The Herpesviruses. Roizman B., Ed. Plenum Press, New York, London, 1982, 105-150;
22. Klein R.L.: The Pathogenesis of Acute, Latent and Recurrent Herpes Simplex Virus Infections. Arch. Virol., 1982, 72, 143-168.
23. Kohl B.: Herpes Simplex Virus Immunology: Problems, Progress, and Promises. J. Infect. Dis., 1985, 152, 435-440;
24. Kühn J. E. et al.: Analysis of the IgM and IgG Antibody Response Against Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1). Structural and Nonstructural Proteins. J. Med. Virol., 1987, 23, 135-150;
25. Lindenschmidt E. G.: Erfahrungen mit den Enzymimmunoassay in der Serodiagnostik bei Infektionen mit Viren der Herpesgruppe. Immun. Infekt., 1981, 9, 140-146;
26. Melnick J. L.: Future Trends in Herpes Research in the Next 10 Years. Develop. Biol. Stand., Ed. S. Karger, Basel, 1982, 52, 543-585;
27. Módy E.: Rapid Method for the Detection of Circulating Immune Complexes in Biological Fluids by Counterimmunoelectrophoresis. Rev. roum. Méd. int., 1982, 20, 165-166;
28. Módy E., Herszényi Zs.: Studiul mobilității electroforetice și al compoziției imunoglobulinice a complexelor imune circulante din serul bolnavilor cu infecții cronice recurente de Herpes simplex. Viața Med., 1983, 30, 501-503;
29. Moraru Șt.: Imunologia. Ed. Medicală, București, 1984;
30. Morris G.E. et al.: Persistence of Serum IgA Antibodies to Herpes Simplex, Varicella-Zoster, Cytomegalovirus, and Rubella Virus Detected by Enzyme-Linked-Immunosorbent Assays. J. Med. Virol., 1985, 16, 343-349.
31. Overall jr. I. C.: Persistent Problems with Persistent Herpesviruses. New Engl. J. Med., 1981, 305, 95-97;
32. Pereira Lenore et al.: Serological Analysis of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 with Monoclonal Antibodies. Infect. Immun., 1982, 35, 363-367.
33. Pereira Lenore: Use of Monoclonal Antibodies to HSV-1 and HSV-2 for Serological Analysis of the Viral Glycoproteins. Development of Biological Standards, Ed. S. Karger, Basel, 1982, 52, 115-131;
34. Rajcáni J., Manis J.: Immediate Early and Early Polypeptides in Herpesvirus Latency. Acta Virol., 1981, 52, 371-376;
35. Rajcáni I., Szántó H.: The Continuing Problem of Herpes Simplex Virus Persistence. Acta Virol., 1983, 27, 442-450;
36. Popa L.: Principalele metode biochimice pentru identificarea și caracterizarea virusurilor. In: Tratat de virusologie medicală. Sub redacția Cajal N., Ed. Medicală, București, 1990, 148;
37. Popescu E.: Mecanisme imune în medicină internă, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1986;
38. Rola-Pleszczyńska M.: In Vitro Induction of Human Cell-Mediated Cytotoxicity Directed Against Herpes Simplex Virus-Infected Cells. Kinetics in

Normal Donors and Patients with Recurrent Herpes Labialis. *J. Lab. Clin. Immunol.*, 1981, 4, 39-43;

39. Rouse T.B. Horchov D.W.: Immunosuppression in viral Infections. *Rev. Infect. Dis.*, 1986, 8, 850-873;

40. Schmidt Natalie J., Gallo Dana: Class-Specific Antibody Responses to Early and Late Antigens of Varicella and Herpes Simplex Viruses. *J. Med. Virol.*, 1984, 13, 1-12;

41. Skinhøj P.: Herpesvirus Infection in the Immunocompromised Patient. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1985, Suppl. 47, 121-127;

42. Stadler H.: Herpesvirus Infection: Its Spectrum in Immunosuppressed Patients. In: *Infections in Cancer Patients*. Klastersky L, Ed. Raven Press. N.Y., 1982, 185-198;

43. Sites D.: Laboratory Methods of Detecting Cellular Immune Functions. In: *Basic and Clinical Immunology*. Fudenberg H.H., Ed. Lange Med. Publ., Los Altos, CA, 1978, 375-406;

44. Tarro G.: The Role of Herpes Simplex Virus in the Neoplastic Pathologies and Diagnostic Markers. *J. Exp. Clin. Cancer. Res.*, 1985, 4, 273-225;

45. Warford Ann L., Levy Rebecca A., Rekrus Kathryn A.: Rapid Laboratory Diagnosis of Herpes Simplex Virus. *J. Med. Technol.*, 1985, 2, 496-498;

46. Wells Vivian J.: Immune Mechanisms in Tissue Damage. In: *Basic and Clinical Immunology*. Fudenberg H. H., Ed. Lange Med. Publ., Los Altos, CA, 1978, 267-282;

47. Whitley R. I. et al.: Infections Caused by Herpes Simplex Virus in the Immunocompromised Host: Natural History and Topical Acyclovir Therapy. *J. Infect. Dis.*, 1984, 150, 323-329;

48. WHO Meeting: Prevention and Control of Herpesvirus Diseases. *Bull. WHO.*, 1985, 63, 185-201;

49. Zachariae H.: Herpesvirus Infection in Man. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1985 Suppl. 43, 44-50; <

LEW: autoimmune disease; acute herpes virus; infectious diseases;

Summary

THE ROLE OF ACUTE HERPES VIRUS INFECTIONS IN THE PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE DISEASES

J. Mody

The skin-test made with 2 E PPD-containing sterile solution in chronic herpes virosis is often associated with the formation of local herpetic inflammation, which at the same time also indicates the aggressiveness of cytotoxic T8k lymphocytes sensitized against virus-infected cells. In the patient's body, immune complexes containing herpes antigens, are formed continuously, and their electrophoretic wandering speed and immune globulin content can be determined by counterflow immune precipitation in agar gel. Since in individuals suffering from various autoimmune diseases it is possible to reveal rather often either negative or positive (provoking herpetic rash) skin-tests, and the immune complexes in such cases are present without any exceptions, it seems probable that on the one hand the immune suppression due to herpes virus infections, on the other hand the hyperergic cytotoxic reaction and the immune complexes circulating in the blood through their effects are able to start and also to enhance the formation and the progressive pathogenesis of autoimmune diseases.