

# PERZISZTENS FERTŐZÉST OKOZÓ HEPATITIS VÍRUSOK MOLEKULÁRIS VIZSGÁLATAI

Doktori (Ph.D.) értekezés

Malikné Dencs Ágnes

Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Kar  
Biológia Doktori Iskola  
Iskolavezető: Dr. Erdei Anna

Immunológia doktori program  
Programvezető: Dr. Erdei Anna



Témavezető: Dr. Takács Mária

Budapest, 2012.

## Irodalmi háttér

Hepatitis vírusoknak azokat a vírusokat nevezzük, amelyek közös jellemzője, hogy szaporodásuk elsődleges helye a máj. Jelenleg a klasszikus hepatitis vírusok közé a hepatitis A-E vírusokat soroljuk. Közülük perzisztens fertőzést önállóan a hepatitis B és C vírusok okozhatnak. A vírusos májgyulladásos esetek többségének háttérében ez a két vírus áll. A molekuláris technikák fejlődésével az elmúlt másfél évtizedben több, korábban ismeretlen vírust sikerült felfedezni, amelyek az ismeretlen eredetű májgyulladások egy részének háttérében állhatnak. Ide tartoznak az Anellovírusok, és hepatitis G vírus, más néven GB-C vírus is.

### *A hepatitis B vírus*

A hepatitis B vírust (HBV) jelenleg a *Hepadnaviridae* család *Ortohepadnavirus* nemzettségébe sorolják. A komplett virionok gömbszerűek, lipid burokkal rendelkeznek. A vírus genomja részlegesen kettős szálú DNS. Célsejtjei a hepatocyták. A vírus replikációjának érdekessége, hogy a folyamat során RNS intermedier keletkezik. A hepatitis B vírus vérrrel, vérkészítményekkel, valamint nemi úton terjed. Ellene rendkívül biztonságos és hatékony rekombináns vakcina áll rendelkezésre. A világon körülbelül 400 millió HBV-vel krónikusan fertőzött ember él, Magyarországon azonban a hordozás prevalenciája alacsony. Minél fiatalabb korban történik a fertőződés, annál nagyobb a krónikus vírushordozás kialakulásának veszélye. A hepatitis B vírus nem citopatogén, a máj károsodását a vírusspecifikus citotoxikus T-sejtek okozzák. Az akut fertőzések egy kis része fulmináns lefolyású, ami halálos kimenetelű is lehet. A krónikus hordozás májzsugorhoz és hepatocelluláris carcinomához vezethet. A HBV elleni terápia során pegilált interferont, vagy nukleotid, illetve nukleozid analógokat alkalmaznak.

### *A hepatitis C vírus*

A hepatitis C vírust (HCV) a *Flaviviridae* víruscsalád *Hepacivirus* nemzettségébe sorolják. Gömbszerű virionjait lipid membrán veszi körül. Genomja egyszálú, pozitív irányultságú RNS. A genom jelentős részét nagy mértékű variabilitás jellemzi. A HCV-nek jelenleg 6 genotípusát és számos szubtípusát különítik el. Célsejtjei elsősorban a hepatocyták, de megfertőzhet más sejteket is. A hepatitis C vírus alapvetően parenterálisan terjed. Jelenleg a világon legalább 170 millió krónikus HCV hordozó él. Fejlett országokban a legtöbb új fertőzés intravénás droghasználat következménye. Az akut hepatitis C fertőzés az esetek

többségében tünetmentesen zajlik, a fertőzöttek 70-85%-ában krónikus vírushordozás alakul ki. A HCV szintén nem citopatogén, de a máj krónikus gyulladása az évek során fibrózishoz, májszugarhoz, és hepatocelluláris carcinomához vezethet. A legjobb eredmények krónikus C hepatitis kezelésében kombinált pegilált interferon  $\alpha$  + ribavirin terápiával érhetők el, de a terápia sikere nagyban függ a vírus genotípusától.

#### *A hepatitis G vírus / GB vírus C*

A GBV-C a *Flaviviridae* család tagja, ám az ide tartozó három nemzetség egyikébe sem sorolják be. A vírust egymástól függetlenül fedezte fel két kutatócsoport 1995-ben, innen származik a kettős elnevezés. Időközben bizonyítást nyert, hogy a vírus alapvetően limfotróp, az első eredmények pedig, amelyek arra utaltak, hogy májsejtekben is szaporodik, műtermékek lehettek. Ezért ma már inkább a GB vírus C elnevezés használatos. A GBV-C genomja pozitív egyszálú RNS, jelenleg hat genotípusát különböztetik el. Elsősorban parenterális úton terjed, de szexuális, és perinatális átvitelt is leírtak már. A GBV-C fertőzés valószínűleg tünetmentesen zajlik, és a vírus akár évekig is perzisztálhat. Kísérletek bizonyítják, hogy a GBV-C-és a HIV között interferencia áll fenn, egyes tanulmányok eredményei pedig arra utalnak, hogy a GBV-C koinfekció kedvező hatással van a HIV pozitív betegek túlélésére. A GBV-C ellen kialakuló immunválasz során a burokfehérjével szemben neutralizáló ellenanyagok termelődnek, megjelenésükkel egyidőben a vírus többnyire eltűnik a vérből.

#### *Az Anellovirusok*

Az *Anelloviridae* egy rendkívüli diverzitást mutató víruscsalád, amelynek első tagját 1997-ben fedezték fel. A családba jelenleg a Torque Teno vírusok (TTV), a Torque Teno minivírus (TTMV), a Torque Teno midivírus (TTMDV) és állati TT vírusok tartoznak, összesen 9 nemzetséget alkotva. Közös jellemzőjük az egyszálú, negatív polaritású, cirkuláris DNS genom, amelynek felépítése a teljes víruscsaládban hasonló, hossza és nukleotidsorrendje azonban jelentősen eltérhet. A TT vírusok replikációs intermediert számos szervben sikerült kimutatni, de fő replikációs helyei feltehetően a limfoid sejtek, és a májsejtek. A fertőzés enterális, parenterális és szexuális úton is átvihető. Az Anellovirusok rendkívül elterjedtek, prevalenciájuk az egészséges lakosságban is 90% körüli. Gyakoriak a ko-, és szuperinfekciók. A fertőzések egy része átmeneti, de gyakran válnak perzisztenssé. Az Anellovirusok kórokozó képessége még vitatott. A legtöbb fertőzés tünetmentesen zajlik, a TTV egyes változatait azonban májgyulladással, és más betegségekkel is összefüggésbe hozták már. A sertés TT vírusok (TTSuV) világszerte előfordulnak sertésekben, de önmagukban eddig nem bizonyultak patogénnek. Nem kizárható azonban, hogy az állatok

húsának fogyasztása, vagy egészségügyi felhasználása esetén a TTSuV fertőzés kockázatot jelent.

## **Célkitűzések**

A virológiában a molekuláris eljárások elterjedése és gyors fejlődése számos új vírus felfedezését, és új típusú vizsgálatok elvégzését tette lehetővé. Munkánk során perzisztens fertőzést okozó klasszikus és nem klasszikus hepatitis vírusokat vizsgáltunk molekuláris módszerekkel.

A nem klasszikus („újonnan felfedezett”), és májgyulladásal összefüggésbe hozott vírusok esetében a vírusok detektálása, hazai prevalenciájának felmérése volt az elsődleges célunk, valamint a kimutatott variánsok azonosítása, genotipizálása. A HGV/GBV-C hordozás gyakoriságát az egészséges magyar lakosságban, és egy rizikócsoportban határoztuk meg. A TT vírusok 3-as genocsoportjának prevalenciáját egészségügyi dolgozók körében, a sertés TT vírusokét pedig egy magyarországi sertéstelep malacaiban vizsgáltuk. Mindegyik esetben a kimutatott vírusok genotípusait is meghatároztuk.

A klasszikus hepatitis vírusok közé sorolt hepatitis B-vel és C-vel kapcsolatos munkánk során egészségügyi ellátással kapcsolatos járványok, valamint egy családon belül lezajlott halmozódás esetében molekuláris módszerekkel kíséreltük meg bizonyítani vagy kizárni a fertőzések összefüggését, illetve felderíteni esetleges közös forrásukat.

## **Módszerek**

A vizsgálati anyagokat (savó, vagy szövetminta) a vizsgálatok megkezdéséig  $-20^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. A virális nukleinsavakat a korábbi vizsgálatok során fenol-kloroformos extrakcióval, később szilika oszlopokat tartalmazó reagenskészletek alkalmazásával vontuk ki. A kapott oldatokból RNS vírus esetén random hexamer jelenétében, murine leukemia vírus reverz transzkriptáz enzimmal reverz transzkripciót végeztünk. A DNS, illetve cDNS oldatokban a vírusok genomját polimeráz láncreakció segítségével, saját tervezésű, vagy korábban közölt primerekkel mutattuk ki. A kapott termékeket etidium-bromidos festés után agaróz gélelektroforézissel detektáltuk UV fényben.

A kimutatott vírusok genotípusának meghatározása, illetve genetikai rokonságuk kimutatása céljából nukleotidsorrend-vizsgálatokat végeztünk. Amennyiben szükséges volt, a PCR termékeket plazmidba klónoztuk, majd a plazmidokat fenol-kloroformos vagy szilika oszlopos módszerrel tisztítottuk. A többi vizsgálat esetében a termékeket közvetlenül

szekvenáltuk. A szekvenálási reakciókat fluoreszcínnel jelölt primerrel vagy fluoreszcensen jelölt didezoxi nukleotidokkal végeztük, ez utóbbi esetben a reakció ciklikus volt.

A filogenetikai analízisek során a nukleotidsorrend-vizsgálattal kapott, majd manuálisan ellenőrzött és azonos hosszúságúra levágott szekvenciákat többszörös szekvencia-illesztő programmal egymáshoz illesztettük. Ezután különböző szoftverekkel filogenetikai fákat készítettünk. A fák készítéséhez minden esetben referencia-szekvenciákat is választottunk a nemzetközi GenBankból, ezek az adott vírus különböző ismert genotípusait, illetve szubtypusait képviselték az elemzés során. A HBV és HCV halmozódások analíziséhez kontrollként hazai vírushordozó betegek vírusait is felhasználtuk. A fák készítéséhez a legtöbb esetben a neighbor-joining módszert és a Kimura 2-paraméteres szubsztitúciós modellt alkalmaztuk, az onkológián zajlott HCV járvány vizsgálatokor azonban a pontosabb elemzés érdekében maximum likelihood fát készítettünk GTR szubsztitúciós modellel.

## **Eredmények és megbeszélés**

### *A HGV/GBV-C előfordulása és genotípusai Magyarországon*

Vizsgálataink során 124 egészséges budapesti lakos, és 75, a „Dzsumbu” lakótelepen élő, többszörösen hátrányos helyzetű személy savómintájában vizsgáltuk meg a HGV/GBV-C jelenlétét. A rizikócsoportban magas volt az intravénás kábítószer-élvezők aránya (28%), valamint gyakori volt körükben a prostitúció és a promiszkuitás is. Mivel a vírus elsősorban vérrel, illetve nemi úton terjed, ebben a csoportban magasabb prevalencia érték volt várható. A kimutatott vírusok egy részét genotípus-specifikus PCR primerek, valamint a genom egy szakaszának nukleotidsorrend-vizsgálata és filogenetikai analízis segítségével genotípusoztuk.

Az eredmények azt mutatták, hogy az egészséges vizsgálati csoportban a vírus prevalenciája 8,1% volt. Ez kissé magasabb más európai országokban mért értékeknél, de nem tekinthető kiugróan magasnak. A rizikócsoportban ennek másfélszeresét (9/75, 12%) kaptuk. Mindkét csoportban megfigyelhető volt, hogy a vírushordozás a szexuálisan legaktívabb korcsoportokban volt a gyakoribb, ami a nemi úton történő terjedés jelentőségét támasztja alá. A detektált HGV/GBV-C genomok minden esetben 2-es genotípusúnak bizonyultak. A korábban megjelent publikációk szerint valóban ez a genotípus a domináns Európában [Takács és mtsai, 2002, Dencs & Sebestyén, 2007].

### *TT vírusok előfordulása és genotípusai egészségügyi dolgozóknál*

Egy hazai kórház dolgozóinak vérmintáiban genocsoport-specifikus primerek segítségével mértük fel a rendkívül variábilis TT vírusok 3-as genocsoportjának gyakoriságát. Genotípus-specifikus primerekkel külön is megvizsgáltuk a SENV-D és a SENV-H gyakoriságát. A 185 egészségügyi dolgozó mellé kontrollként 40 egészséges személyt választottunk ki. A kimutatott vírusok egy részének a genotípusát is meghatároztuk a kapott PCR termékek nukleotidsorrendjének segítségével. Egy TTV hordozó egészségügyi dolgozó 15 év alatt levett mintáiban pedig a kimutatható TT vírus variánsokat vizsgáltuk.

Vizsgálataink azt mutatták, hogy mind az egészségügyi dolgozóknak, mind pedig a kontroll csoportban rendkívül gyakori volt a TT vírus hordozók aránya (70,3%, illetve 77,5%). A prevalencia korral emelkedett, de már a legfiatalabb korcsoportban is magas volt (24%). A SENV-H hasonlóan magas prevalenciát mutatott a két csoportban (25,9%, illetve 35%). A SENV-D fertőzés a kontrolloscsoportban szignifikánsan ritkábban fordult elő (22,7%, illetve 7,5%), az eltérés oka azonban az alacsony mintaszám is lehetett. Az összes vizsgált kórházi osztályon magas volt a TT vírust hordozók aránya. Ezek alapján úgy tűnik, hogy az egészségügyben végzett munka nem jelent kockázati tényezőt a fertőződés szempontjából. Feltételezhető, hogy a TT vírusok 3-as genocsoportjával történt fertőződés gyakori és természetes jelenség. A leggyakoribb variánsnak a TTV 16-os genotípusa bizonyult. Az ismert genotípusok mellett egy olyat is találtunk, amelyhez hasonló a GenBankban korábban nem szerepelt, ezért lehetséges, hogy egy eddig ismeretlen genotípust képvisel.

A TTV hordozó egészségügyi dolgozó savómintáiból 6 különböző, a 3-as genocsoportba tartozó variánst sikerült kimutatni. Egyes változatok több év elteltével is kimutathatók voltak, tehát feltehetően hosszan perzisztáltak. Más genotípusokat csak 1-1 mintában találtunk meg. A TT vírusokkal történő átmeneti felülfertőzések tehát gyakoriak lehetnek az egészséges populációban is. A perzisztáló törzsek nem voltak kimutathatóak minden mintában, valószínűleg azért, mert az időközben lezajlott szuperinfekciók miatt titerük ingadozott [Dencs és mtsai, 2009].

### *Sertés TT vírusok kimutatása és genotipizálása egy hazai sertéstelepen tartott malacok szerveiben*

A felmérés során 44 malac savómintáiban vizsgáltuk a sertés TTV előfordulását, közülük 16-tól májmintát, 22-től pedig bélmintát is elemeztünk. Az egyik malac különböző szerveiből kimutatott vírusok esetében nukleotidsorrend-vizsgálatot és filogenetikai elemzést végeztünk.

A PCR vizsgálatok során azt kaptuk, hogy a malacok között gyakori volt a TTSuV virémia (32/44, 72,7%). A máj és bélminták közül is több pozitív volt (5/16, 4/22). Egy malac

esetében mindhárom mintából sikerült sertés TT vírust kimutatni és azokat részletesebben megvizsgálni. A vérből és a bélből kimutatott vírusszekvenciák nagyon hasonlóak voltak egymáshoz. A májban azonban egy olyan szekvenciát találtunk, amely jelentősen eltért a nemcsak másik két szervből kimutatott vírustól, hanem minden addig közölt sertés TTV szekvenciától is. Az azóta publikált szekvencia-adatok alapján a vérből és a bélből kimutatott vírus a jelenleg elfogadott nevezéktan szerint a TTSuV 1b genotípusába tartozott, a májban talált szekvencia viszont 1c genotípusú volt. Tehát egy olyan kevert fertőzés esete állt fenn, ahol a különböző szervekben más TTV genotípus volt jelen, feltehetően az eltérő szövetspecifitás miatt. Ezt a jelenséget korábban humán TTV esetében is leírták már [Takács és mtsai, 2008].

A nem klasszikus hepatitis vírusokkal és a humán TT vírusokkal rokon sertés TTV-vel végzett vizsgálataink során hazánkban elsőként felmértük prevalenciájukat különböző populációkban, és információt nyertünk az előforduló genotípusokról is.

#### *Hepatitis B járványok molekuláris vizsgálata*

Az egyik esetben két gyermek és nevelőanyjuk savómintáiból kimutatható hepatitis B vírusok genetikai rokonságát vizsgáltuk, hogy megtudjuk, van-e összefüggés a nevelőanya megfertőződése és az örökbefogadás között. A gyermekek a fertőzést vér szerint édesanyjuktól kapták perinatálisan, és a passzív és aktív immunizálás ellenére vírushordozók lettek.

A kimutatott vírusokgenomok S antigént kódoló régiójának egy részét megszekvenálva azt találtuk, hogy mindhárom vírus a D1 szubtypusba tartozott, és nukleotidszortípusuk teljesen megegyezett a vizsgált szakaszon. Ez alapján feltételeztük, hogy a nevelőanya a gyermekek vírusával fertőződött meg [Szomor és mtsai, 2002].

A másik esetben egy magyarországi kórház gyermek onko-hematológiai osztályán kezelt 7 beteg, valamint egyikük testvérének vérmintáiból végeztünk víruskimutatást, szekvenciavizsgálatot és filogenetikai elemzést. A kórházi járvány gyanúja az után merült fel, hogy az egyik beteg több családtagja akut HBV fertőzésen esett át. A 8 HBsAg pozitív gyermekből kimutatható volt a HBV DNS-e is. Elemzés céljára a HBV genom S antigént kódoló régiójának egy szakaszát választottuk ki, majd szekvenálást és filogenetikai analízist végeztünk.

A szekvenciák elemzése során azt kaptuk, hogy a gyermekek hepatitis B vírusai D genotípusúak voltak, és genetikailag igen közel álltak egymáshoz. Ez alátámasztotta a közös eredetet. A kimutatott vírusok azonban nem csak egymással, hanem egy évvel korábban,

egy másik kórházban zajlott nozokomiális járványból származó vírusokkal is közeli rokonságot mutattak. Ennek hátterében az állhatott, hogy a két intézmény közötti kooperáció révén egyes betegek mindkét kórházban megfordultak. Ezzel molekuláris bizonyítékot szolgáltatunk a két halmozódás közötti összefüggésre, amely kapcsolatra a hagyományos járványügyi vizsgálattal talán nem sikerült volna fényt deríteni. A helyszíni vizsgálat több hiányosságot tárt fel a kórházban az infekciókontroll területén, amelyek együttesen vezethettek a járvány kialakulásához [Dencs és mtsai, 2011b].

### *Nozokomiális hepatitis C járványok molekuláris vizsgálata*

Egy dialízis-központban és egy kórház onkológiai osztályán történt hepatitis C fertőzések esetében végeztünk molekuláris járványügyi vizsgálatot.

A hemodialízis központba egy napra átkerült néhány beteg egy másik állomásról, ahol műszaki probléma lépett fel. Két hónappal később a két állomás betegei közül 17 esetében anti-HCV szerokonverziót tapasztaltak. A 17 betegből 11 HCV RNS pozitívnak bizonyult. A filogenetikai vizsgálatba négy ismert HCV hordozó beteget is bevontunk. A HCV genom NS5B régiójának nukleotidsorrendjét vizsgáltuk.

Megállapítottuk, hogy a 11 újonnan fertőződött beteg vírusai szoros genetikai rokonságot mutattak, ezért valószínű, hogy a fertőzések közös eredetűek voltak. A 4 ismert HCV hordozó vírusai közül háromnak a nukleotidsorrendje olyan mértékben tért el a többi betegétől, mint a független eredetű referencia-szekvenciák, a negyedik (P12) azonban genetikailag nagyon hasonló volt. A filogenetikai fán a 11 újonnan fertőződött beteg és a P12 jelű hordozó vírusa közös ágon helyezkedett el, és a csoportosítás helyességét a bootstrap analízis is alátámasztotta. Ez alapján feltételezhető, hogy a dialízis-központban HCV járvány zajlott és a fertőzések közös forrása a P12 jelű vírushordozó beteg volt [Dencs és mtsai, 2009b]

Egy hazai kórház onkológiai osztályán 2008-ban 20 olyan betegnél tapasztaltak emelkedett májenzim szinteket és anti-HCV pozitivitást, akiknek az anamnézisében nem szerepelt HCV fertőzés. Egy további beteg esetében ismert volt, hogy évek óta HCV hordozó. Mivel felmerült, hogy a 20 beteg a vírussal a kórházi kezelése során fertőződött meg, molekuláris járványügyi vizsgálatot végeztünk. Azt feltételeztük, hogy az ismert hordozó beteg lehetett a fertőzések forrása. A minták közül 13-ból sikerült vírus RNS-t kimutatni. Először a HCV genom NS5B régióját, majd a változékonyabb E1/E2 régiót elemeztük.

A szekvencia-elemzés azt mutatta, hogy az újonnan fertőződött betegek vírusai a HCV 1a szubtipusába voltak sorolhatók. Bár két csoportot alkottak a kapott filogenetikai fákon, genetikailag közeli rokonságban álltak egymással. Ez megerősítette, hogy valóban kórházi



járvány zajlott. A bootstrap analízis mind az NS5B, mind az E1/E2 régió elemzése esetében egyértelműen alátámasztotta a frissen fertőződött betegek vírusainak kapcsolatát. Mindkét szakasz elemzése során azt találtuk, hogy az ismert HCV hordozó vírusa a többi betegével ellentétben az 1b szubtypusba tartozott, ami alapján kizárható, hogy ez a beteg lett volna a fertőzések kiindulópontja. A közös fertőző forrást tehát ennek a járványnak az esetében nem sikerült azonosítani. Azt feltételeztük, hogy a forrás egy olyan beteg lehetett, akiről valamilyen oknál fogva a járványügyi vizsgálat során nem derült ki, hogy vírushordozó. Ennek a betegnek a vére feltehetően egy igen diverz víruspopulációt tartalmazott, és ez vezethetett ahhoz, hogy járványban érintett betegek vírusai két csoportot alkottak az analízis során. Az újonnan fertőződött betegekbe szelektív transzmisszió révén csak a variánsok egy része kerülhetett át, és így más-más variáns válhatott dominánssá.

A vírusátvitel pontos módját sem a dialízis-központban, sem az onkológiai osztályon nem sikerült felderíteni, de a szigorú infekciókontroll előírások bevezetése után nem történtek újabb fertőzések egyik intézményben sem

A filogenetikai elemzés során kontrollként alkalmazott 40 vírushordozó beteg vírusainak vizsgálata alapján a HCV genotípusainak egymáshoz viszonyított gyakoriságáról is képet kaptunk Magyarországon. A leggyakoribb az 1-es genotípus volt (38 beteg). Csak egyetlen 1a szubtypusú vírust azonosítottunk, a többi 1b-nek bizonyult. A két további beteg 3-as, illetve 4-es genotípusú vírussal fertőződött [Dencs és mtsai, 2011a].

A hepatitis B és C vírusokkal végzett vizsgálatainkat összegezve elmondható, hogy nosokomiális járványok gyanúja esetén sikerrel alkalmaztunk molekuláris járványügyi módszereket a fertőzések közös eredetének bizonyítására vagy kizárására. Megtaláltuk azokat a megfelelő változatosságú és hosszúságú genomszakaszokat, amelyeket saját tervezésű vagy korábban közölt PCR primerek segítségével amplifikálva, majd megszekvenálva nemcsak genotipizálhatjuk, vagy szubtipizálhatjuk a kimutatott vírusokat, hanem a megfelelő kontrollok és referencia szekvenciák segítségével genetikai rokonsági fokokról is képet kaphatunk. Amennyiben a későbbiekben újabb járvány következik be, rövid időn belül eredményekkel szolgálhat a vizsgálat, ami hozzájárulhat akár további fertőzések megelőzéséhez is.

## **A dolgozat alapjául szolgáló közlemények**

Dencs Á, Hettmann A, Martyin T, Jekkel C, Bányai T, Takács M. 2011a. Phylogenetic investigation of nosocomial transmission of hepatitis C virus in an oncology ward. *J. Med.*

*Virol.* 83(3):428-36.

Dencs Á, Farkas Á, Gyugos M, Kurcz A, Puskás E, Tresó B, Rusvai E, Barcsay E, Takács M. 2011b. Phylogenetic analysis of a nosocomial transmission of hepatitis B virus at a paediatric haematology ward. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 58(1):23-9.

Dencs Á, Hettmann A, Szomor KN, Kis Z, Takács M. 2009a. Prevalence and genotyping of group 3 torque teno viruses detected in health care workers in Hungary. *Virus Genes.* 39(1):39-45.

Dencs Á, Hettmann A, Szűcs M, Rusvai E, Takács M. 2009b. Phylogenetic analysis of a hepatitis C virus outbreak in a haemodialysis unit. 51st Annual meeting of the Hungarian Society of Gastroenterology, Tihany, June 13–16, *Z. Gastroenterol* 47:463. (Kongresszusi összefoglaló)

Takács M, Dencs Á, Csiszár C, Hettmann A, Rusvai E, Szomor KN, Pálfi V, Nagy B. 2008. First description of swine Torque teno virus (TTV) and detection of a new genogroup in Hungary: short communication. *Acta Vet. Hung.* 56(4):547-53.

Dencs Á, Sebestyén Á. 2007. Prevalence and genotypes of hepatitis G virus/GB virus C in a multirisk group in Hungary. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 54(3):305-16.

Szomor KN, Dencs Á, Tóth G, Kovács GM, Saleh Ali Y, Berencsi G, Takács M. 2007. Variability of the PreS1/PreS2/S regions of hepatitis B virus in Hungary. *Arch. Virol.* 152(4):697-704.

Takács M, Szomor KN, Szendrői A, Dencs Á, Brojnás J, Rusvai E, Berencsi G. 2002. Prevalence of GB virus C/hepatitis G virus in Hungary. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 34(4):283-7.

## **A dolgozat témájában megjelent egyéb saját közlemények**

Tresó B, Barcsay E, Tarján A, Horváth G, Dencs Á, Hettmann A, Csépai MM, Győri Z, Rusvai E, Takács M. Prevalence and Correlates of HCV, HVB, and HIV Infection among Prison Inmates and Staff, Hungary. *J. Urban Health.* 2011 Dec 6.

Szomor KN, Dencs Á, Garai E, Rusvai E, Berencsi G, Takács M. 2008. Mutation spectra of the surface-protein-coding region of the HBV genome in HBV-vaccinated and non-vaccinated individuals in Hungary. *Arch. Virol.* 153(10):1885-92.

Takács M, Lengyel A, Dencs Á, Berencsi G. 2003. Újjonnan felfedezett hepatitis vírusok: de okoznak-e májgyulladást? *Orv. Hetil.* 144(32):1569-74.