

Szent István Egyetem
Állatorvos-tudományi Doktori Iskola

Madarak orthoreovírusainak
összehasonlító genomvizsgálata

PhD értekezés tézisei

Bayer-Dandár Eszter

2016

Témavezető és témabizottsági tagok:

Dr. Bányai Krisztián

MTA Állatorvos-tudományi Kutatóintézete
témavezető

Dr. Benkő Mária

MTA Állatorvos-tudományi Kutatóintézete
témabizottság tagja

Dr. Dán Ádám

Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal, Molekuláris Biológiai Laboratórium
témabizottság tagja

Bevezetés

A Reoviridae család - a jelenlegi klasszifikáció szerint - 15 nemzetséget foglal magába: *Cardoreovirus*, *Mimoreovirus*, *Orbivirus*, *Phytoreovirus*, *Rotavirus*, *Seadomavirus*, *Aquareovirus*, *Coltivirus*, *Cypovirus*, *Dinovemavirus*, *Fijivirus*, *Idnoreovirus*, *Mycoreovirus*, *Orthoreovirus*, *Oryzavirus* (<http://www.ictvonline.org>). Köztük nemcsak az ember és egyéb gerincesek (hal, hüllő, madár, emlős), hanem gerinctelen állatok (kagyló, rovar), gombák, növények vírusai (Medveczky et al., 1998, Mertens et al., 2000, Schiff et al., 2007) is megtalálhatóak. Egyes vírusnemzetségek pedig köz- és állategészségügyi szempontból is jelentősek.

A madarak reovírusai (*Avian orthoreovirus*, ARV) az *Orthoreovirus* nemzetségbe tartoznak. Ezek a vírusok gazdaságilag fontos kórokozók, nagy károkat okozhatnak az egyes baromfiállományokban. Az orthoreovírusok által okozott fertőzések klinikai megjelenési formája nagyon változatos lehet: arthritist, gastrointestinalis malabsortios szindrómát, myocarditist, pericarditist, hepatitist, osteoporosist és légzőszervi tüneteket egyaránt okozhatnak (Chappell et al., 2000, Jones 2000). Ugyanakkor a megbetegedések közel 80%-ában tünetmentes fertőzés fordul elő (Benavente & Martinez-Costas, 2007).

A kórokozó terjedése légúti vagy feko-orális úton történik; közvetítő vektor nem ismert (Chappell et al., 2000). A legtöbb háziszárnyas esetében a fertőzés korfüggő; a felnőtt állatok ellenállóbbak a vírussal szemben, mint a növendék példányok (Benavente & Martinez-Costas, 2007).

Annak ellenére, hogy a madár orthoreovírusok jelentős veszteségeket okozhatnak a különböző háziszárnyas állományokban, számos tulajdonságukról csak nagyon kevés adat áll rendelkezésünkre. Mind a mai napig keveset tudunk - többek között - a genomszerveződésről és annak evolúciós hátteréről, az egyes vírustörzsek genomszintű diverzitásáról, valamint a különböző vírustörzsek gazdafajon belüli és gazdafajok közötti előfordulási gyakoriságáról.

Célkitűzések

1. Különböző gazdafajokból kimutatott, magyarországi és nemzetközi gyűjtésből származó madár orthoreovírus törzsek genomszekvenciájának meghatározása különböző genomamplifikáló és szekvenáló módszerek alkalmazásával.
2. A madár orthoreovírus törzsek genomszerveződésének leírása és a filogenetikai kapcsolatok feltárása bioinformatikai eszközökkel.

Anyag és módszer

Reovírusra pozitív minták, vírusizolátumok

A vizsgálatainkhoz felhasznált 21 vírustörzset szervdarabok, bélsár, szövetfelülúszó, valamint liofilizátum formájában a CEVA Phylaxia Zrt., a Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal (NÉBIH), illetve a Haartman Institute–University of Helsinki munkatársai bocsájtották rendelkezésünkre.

Gazdafaj szerint egy-egy dolmányos varjú (*Corvus corne cornix*), házi lúd (*Anser anser domestica*), fácán (*Phasianus colchicus*) és fogoly (*Perdix perdix*), továbbá két pészmaréce (*Cairina moscata*), három házi pulyka (*Meleagris gallopavo*) és tizenkét házi tyúk (*Gallus gallus domesticus*) eredetű orthoreovírus törzset elemeztünk.

Sejtvonalak

A házi tyúkból, a házi pulykából, a pészmakacsából, a házi lúdból, a fogolyból, a fácánból és a dolmányos varjúból származó madár orthoreovírus törzseket CEK (chicken embryo kidney) primer sejtenyészeten, LMH (csirke májsejt felhám) és/vagy BHK-21 sejtvonalakon szaporítottuk, majd a sejtmentes felülúszót használtuk fel a virális RNS kinyeréséhez.

Molekuláris módszerek

A virális RNS kivonását a TRIzol módszerrel vagy a QIAmp Viral RNA Mini Kit (QIAgen) segítségével végeztük a gyártók utasításait követve.

A szekvenálási módszertől függően választottuk meg a genomamplifikációs módszert. Ennek megfelelően egylépéses vagy kétlépéses RT-PCR-t alkalmaztunk akkor, amikor a felerősített génszakaszokat illetve genomszegmenseket a hagyományos (Sanger-féle) szekvenálásnak terveztük alávetni. Ennél a megközelítésnél specifikus és degenerált primereket terveztünk. Más esetekben, amikor nagy áteresztőképességű újgenerációs szekvenálás végrehajtását terveztük, előzetesen random RT-PCR segítségével erősítettük fel a genomszegmenseket. Összességében hagyományos (Sanger-féle) szekvenálást vettük

igénybe három törzs genomjának megszekvenálásánál. A többi esetben viszont újgenerációs szekvenálást (Ion Torrent RGM) alkalmaztunk.

A genomszegmensek 5' és 3' végi szekvenciájának meghatározásához a Lambden és mtsai (1992) által leírt módszert adaptáltuk.

Szekvencia analízis és filogenetika

A szekvenciadatok elemzéséhez szekvenciaillesztéseket készítettünk (MULTALIN, GeneDoc). A géneket BLASTN és BLASTX (Altschul et al., 1990) homológiakereső programok segítségével azonosítottuk.

Az Ion Torrent szekvenáló készülék által leképezett adatokat a CLC Genomics Workbench (www.clcbio.com) program segítségével állítottuk össze.

A filogenetikai törzsfák elkészítéséhez a MEGA5 programot (Tamura et al., 2011) vettük igénybe, maximum likelihood (ML) fa-rekonstrukciós algoritmust és a Bayes-i információs kritérium segítségével kiválasztott szubsztitúciós modellt használva. A törzsfa megbízhatóságát 500-szor megismételt bootstrap teszttel ellenőriztük.

Eredmények

Madarak orthoreovírusainak genomszerveződése

Az általunk vizsgált teljes hosszúságú orthoreovírus genomok mérete törzstől függően 22969-23579 bázispár (bp) volt. Minden genomszegmens egy-egy rövid, nagymértékben megőrzött szakasszal kezdődött illetve végződött. Ezek az 5' végen a dolmányos varjú orthoreovírusának esetében eltértek a többi orthoreovírusban megszokottól, míg a 3' végen található szakasz tipikusnak volt mondható minden vizsgált törzs esetében.

A teljes hosszukban megszekvenált szegmensek mérettartománya a következőképpen alakult: L1 szegmens 3958-3993 bp, L2 3796-3829 bp, L3 3902-3907 bp, M1 2282-2288 bp, M2 2154-2158 bp, M3 1996-2026 bp, S2 1322-1327 bp, S3 1169-1203 bp, S4 1192-1201 bp. A nem transzlálódó régiók hossza 12-62 bp volt az 5' végeken és 30-98 bp volt a 3' végeken. A szegmensek – az orthoreovírusokra jellemző módon – általában monocisztronosak. A róluk képződő fehérjék mérete az alábbi módon alakult: λ A 1293-1295 aminosav (as), λ B 1259 as, λ C 1283-1285 as, μ A 732-737 as, μ B 676-675 as, μ NS 630-639 as, σ A 416 as, σ B 367 as, σ NS 367-368 as. Ez alól kivételt a σ C fehérjét kódoló S1 illetve S4 szegmens jelentett. A házi tyúk, a házi pulykák, a fogoly és a dolmányos varjú orthoreovírusainak esetében az S1 három egymást részlegesen átfedő ORF-fel rendelkezett; a p10 96-99 as, a p17 146-172 as, a σ C 326 as hosszúságú terméket kódolt. A pézsmarécék valamint a házi lúd esetében az S1 szegmenssel ekvivalens S4 bizonyult policisztronosnak. Ezek a törzsek két, egymást részlegesen átfedő ORF-et hordoztak ezen a génszegmensen, amelyek a σ C (269 as) és a p10 (95 as) fehérjéket kódolták.

Filogenetikai vizsgálatok - Tvärminne avian virus (TVAV)

Az *Orthoreovirus* genus főbb reprezentánsaival történő összehasonlításban azt észleltük, hogy a filogenetikai fák topológiája, még ha csak kis mértékben is, de génenként változik. Ugyanakkor általánosságban elmondható, hogy a TVAV közös kládba tartozott a madár eredetű orthoreovírus törzsekkel és egyes denevér orthoreovírusokkal és különösen közeli rokonságot mutatott a főképp izolált unikálisnak ítélt SSRV törzssel. Az S-osztályú szegmenseknél a gazdagabb szekvenciadatok azonban azt sugallták, hogy az SSRV és a papagájok reovírusai közös fajba tartozhatnak és ennek megfelelően ezen gének esetében a TVAV is közeli rokonságot mutatott a Psittacine orthoreovírus törzsekkel is.

A szekvencia hasonlósági értékek vizsgálatokor azt tapasztaltuk, hogy tíz génből hat 60% (ns) alatti értéket mutat és csak három magprotein (λ A, λ B, σ A), valamint a külső kapszidot formáló μ B ad >60%, de <75% ns szintű egyezést a referencia szekvenciákkal.

Filogenetikai vizsgálatok - A tyúk- és lúdalakúak orthoreovírusai

A vizsgált orthoreovírus törzsek túlnyomó többsége háziszárnyasokból, illetve vadászati célból tenyésztett fajokból származott. Disszertációmban génenként és gazdafajonként nyújtok részletes összehasonlító elemzést ezekről a törzsekről. Az eredmények rövid összegzésekor nagy általánosságban elmondható, hogy a filogenetikai elemzések két elkülönülő leszármazási vonalba helyezték a vízi szárnyasok (kacsák, libák) és a tyúkalakúak (házi tyúk, házi pulyka, fácán, fogoly) orthoreovírusait.

Filogenetikai vizsgálatokkal a vízi szárnyasok orthoreovírusainak két elkülönülő klaszterét azonosítottuk. Az egyik klaszterbe a klasszikus betegségformát okozó ázsiai és európai kacsá eredetű törzsek (MDRV) tartoztak, és legalább nyolc gén esetében itt foglalt helyet a magyarországi házi lúdból izolált törzs is. A másik klaszterbe tartoztak a Kínában nemrég azonosított, új betegségformával asszociált kacsá és lúd törzsek (Novel MDRV, N-MDRV). Ez utóbbi klaszterben a törzsek gazdafaj szerinti elkülönülését nem figyeltük meg. A μ NS-t és σ A-t kódoló gének esetében a magyarországi lúd törzs független klaszter képviselője volt. A képet tovább árnyalta, hogy bizonyos gének esetében az MDRV és N-MDRV törzsek ellenkező klaszterbe kerültek. A μ B-t kódoló gént tekintve pedig az N-MDRV törzsek közelebbi genetikai rokonságot mutattak a tyúkfélék orthoreovirusaival, mint a klasszikus betegségformát kiváltó MDRV törzsek homológ génszegmensével.

A tyúkalakúak orthoreovírusainál a gazdafaj szerinti elkülönülés - részben a szekvenciák nagyobb száma és változatosabb földrajzi eredete miatt is - valamelyest kifejezettebb volt. A házi tyúkok orthoreovírusai géntől függően két (esetenként három) nagyobb klaszterbe voltak sorolhatóak. Az egyik nagyobb klaszterbe szélesebb földrajzi elterjedést mutató törzsek tartoztak; a másik szinte csak magyarországi törzseket tartalmazott. A klaszterek közötti szekvencia azonosság a legtöbb összehasonlításban legalább 75% volt ns szinten és 80% volt as szinten. A σ C-t kódoló gének esetében ennél jóval alacsonyabb értékeket is megfigyeltünk. Külön érdekesség került elő a μ B elemzése során. E génnek egy addig ismeretlen heterogén változatát azonosítottuk három magyarországi házi tyúk eredetű törzsnél. Ez a génváltozat ~65 % ns és ~69% as szintű azonosságot mutatott a többi tyúk orthoreovírussal. Ez a hasonlósági érték közel esik ahhoz a szekvencia hasonlósági határértékhez, amit az orthoreovírusok külön fajba sorolásánál használnak.

Az elemzésbe vont házi pulykák orthoreovírusai két országból, az USA-ból és Magyarországról származtak. Meglepően, a legtöbb esetben a két földrajzi régióból gyűjtött törzsek genetikai hasonlósága magas volt (tipikusan >90% ns és as szinten egyaránt). Kivételt jelentett a μ B gén, mely esetében a házi pulyka eredetű törzsek két független fejlődési vonalba tartoztak. Nagy általánosságban azt is megfigyeltük, hogy a házi pulykák

orthoreovirusai közelebbi rokonságban álltak a domináns házi tyúk orthoreovírus klaszterrel, mint a számos magyarországi házi tyúk orthoreovírus törzset magába foglaló genetikai klaszterrel.

A genetikailag korábban nem jellemzett fácán és fogoly orthoreovírusok filogenetikai helyzete további érdekességeket mutatott. Bár a fácán törzs teljes genomszekvenciáját ez ideig nem tudtuk meghatározni, a genom nagyobb részéről sikerült információt nyernünk. A filogenetikai számítások szerint a hazai izolálású fácán és fogoly orthoreovírus törzsek legalább nyolc gén esetében azonos klasztert alkottak. E közös klaszterek egyes esetekben a házi pulyka, más esetekben a házi tyúk orthoreovírusainak egyes klasztereivel mutattak szorosabb rokonságot. Az λ A-t és a μ NS-t kódoló gének esetében pedig egyik vagy mindkét törzs, a vízi szárnyas eredetű törzseket valamint a házi tyúk és a házi pulyka eredetű törzseket magába foglaló kládoktól eltérő önálló leszármazási vonalat képviselt.

Megbeszélés

Bár az elmúlt két-három esztendőben rohamosan nőttek az orthoreovírusok - így a madarak orthoreovírusainak - genomszerveződésére vonatkozó adatok, a PhD munkám megkezdésekor mindössze két teljes, illetve közel teljes ARV genom szekvenciája volt ismert. Az ezt követően általunk és más kutatócsoportok által generált adatok nemcsak az ARV törzsek genomszerveződésének jobb megértését, de az egyes törzsek közötti fejlődéstani kapcsolatok megértését is elősegítette.

Orthoreovírusok genomszerkezete

A madarak orthoreovírusai genomjának illetve genomszegmenseinek szerkezeti felépítése nem tért el jelentősen az irodalomban korábban már leírtaktól. A genom mérete átlagosan 23-23,5 kbp volt. A vizsgált 21 ARV törzsnél a 10 genomszegmens felépítésében az 5' és 3' végeken nem transzlálódó régiókat azonosítottunk, melyek szekvenciája génenként és gazdafajonként megőrzött volt. A nem-transzlálódó szakaszok között elhelyezkedő fehérje kódoló régiókat illetően megállapítottuk, hogy az L1-L3, M1-M3 és S2-S4 szegmensek minden esetben monocisztronosak voltak, míg az S1 szegmens bi- vagy tricisztronos. A kódolt fehérjék száma 11 vagy 12; ezek mérete arányos a genomszegmens hosszával (Benavente & Martinez-Costas, 2007). Ez alól kivételt jelentett a policisztronos S1 genomszegmens, amely az S-osztályú szegmensek közül a leghosszabb, azonban a róla képződő a σ C fehérje a strukturális fehérjék közül a legrövidebb.

A vízi szárnyasok esetében az egyik fontos szerkezeti különbség az S1 illetve a vele ekvivalens S4 szegmens felépítésében volt megfigyelhető. A klasszikus betegségformából kimutatott MDRV-k esetében az S4 szegmens bicisztronos, rajta két, részlegesen átfedő ORF található, míg az új betegségformát okozó N-MDRV-k esetében az S1 szegmens felépítése – a tyúkfélék reovírus törzseihez hasonlóan – tricisztronos (Costas et al., 2005; Schmulevitz & Duncan, 2000).

Tvärminne avian virus (TVAV) – egy lehetséges új orthoreovírus faj

A TVAV mérsékelt szekvencia-egyezést mutatott a korábban megismert, külön orthoreovírus fajba sorolt törzsekkel összevetve és a génenkénti összehasonlításokban sok esetben ezek az értékek az ICTV által elfogadott species-demarkációs határértékek alatti értékeket mutattak. Összességében a szekvencia hasonlósági adatok és a filogenetikai számítások alapján azt valószínűsítjük, hogy a TVAV egy új orthoreovírus speciesnek tekintendő (Dandár et al., 2014).

A tyúk- és lúdalakúak orthoreovírusainak evolúciós története

A molekuláris vizsgálatok során jelentős genetikai hasonlóságokat fedeztünk fel a klasszikus MDRV és az új típusú N-MDRV variánsok között. Kivételt képez ez alól a vírus penetrációjáért felelős, μ B-t kódoló gén, mely esetében a N-MDRV-k közeli rokonsági viszonyban állnak a házi tyúk eredetű ARV-vel. Az általunk vizsgált európai vízi szárnyas eredetű orthoreovírus törzsek - molekuláris felépítésük szerint - a klasszikus MDRV-k közé sorolhatóak. Az elvégzett elemzések kimutatták, hogy a két pézsmaréce és az egy házi lúd eredetű törzs, akárcsak a nagyszámú kínai MDRV és N-MDRV izolátum, az ARV vírusfajba tartozik. Azonban ezek a törzsek a filogenetikai fákban a – már említett μ B kivételével – minden esetben elkülönültek a csirkékből és a házi pulykákból izolált orthoreovírus törzsektől.

A tyúkalakúak orthoreovírusainak filogenetikai vizsgálata során arra a megállapításra jutottunk, hogy bár a pulyka eredetű törzsek önálló ágakat alkotnak a törzsfákon belül, ezek az ágak a házi tyúk eredetű orthoreovírus törzsekkel gyakran közös klaszterbe tartoznak. Ennek magyarázataként szolgálhat, hogy a házi tyúkok és a házi pulykák taxonómiaiailag rokonai egymásnak, ráadásul ezeket az állatokat korábban a baromfiudvarokban együtt tartották, így a bennük megtalálható orthoreovírusok is feltételezhetően közös őssel rendelkeztek és különböző evolúciós mechanizmusok során adaptálódhattak a ma ismert gazdafajukhoz.

A házi pulyka orthoreovírus törzsekre jellemző, viszonylag szűk genetikai variabilitással ellentétben, a házi tyúk orthoreovírus törzsek génjei több nagy klaszterbe voltak besorolhatóak. Egy-egy nagyobb klaszterben csak magyarországi törzseket találhatunk. A törzsfák topológiájában a nagy ághosszak a pontmutációk halmozódását sejtették, míg az egyes törzsek eloszlásának heterogenitása reasszortációra utalt. Az M2 szegmens vizsgálata tovább árnyalta a reasszortáció jelentőségével kapcsolatos megfigyeléseinket. Három, házi tyúkból származó vírustörzs a filogenetikai fán egy különálló ágon helyezkedett el. A mérsékelt genetikai rokonság alapján feltételezzük, hogy az ezekben a törzsekben azonosított M2 szegmens eredetileg egy másik gazdafaj önálló orthoreovírus speciesének alkotóeleme lehetett, amelyből reasszortáció révén került a házi tyúk homológ orthoreovírusának genomjába. Ha feltételezésünk igaz, az azt jelentené, hogy bizonyos esetekben a különböző orthoreovírus species-ek között is lehetséges génkicserélődés.

Az egy-egy fácán és fogoly eredetű orthoreovírus törzs filogenetikai elemzése ma még korlátozott lehetőségeket enged e gazdafajok homológ törzseinek evolúciós hátterének feltárásában. Ugyanakkor a vizsgált törzsek genomjai kevert, részben házi tyúk, részben

házi pulyka eredetű mozaikos génösszetételt mutattak, amit tovább színezett az önálló leszármazási vonalba eső gének akvirálása e törzsek kialakulása során.

Új tudományos eredmények és megállapítások

1. Elsőként határoztuk meg dolmányos varjúból (*Corvus corone cornix*) származó orthoreovírus genomszekvenciáját. A filogenetikai elemzések elvégzése után javaslatot tettünk egy új reovírus faj, a *Corvid reovirus* (CRV) létrehozására.
2. Elsőként határoztuk meg európai eredetű pézsmarécéből (*Cairina moscata*) és házi lúdból (*Anser anser domestica*) származó vírustörzs genomszekvenciáját. Megállapítottuk, hogy mindhárom törzs a klasszikus genomszerkezetű MDRV-k közé sorolható, ugyanakkor rámutattunk a klasszikus MDRV és N-MDRV törzsek közötti reasszortáció lehetőségére, cáfolva ezzel a két patotípus földrajzi elkülönülésről alkotott hipotézist.
3. Elsőként izoláltunk és elemeztünk molekuláris módszerekkel fácánból (*Phasianus colchicus*) származó ARV törzset. Továbbá elsőként határoztuk meg egy fogoly (*Perdix perdix*) eredetű orthoreovírus izolátum genomszekvenciáját. Rezervoár szerepüknél fogva feltételezzük e gazdafajok jelentőségét a pulyka és csirke reovírusok genetikai állományának kialakításában/fenntartásában.
4. Elsőként határoztuk meg európai eredetű házi pulyka (*Meleagris gallopavo*) eredetű orthoreovírus kódoló szakaszainak szekvenciáit, rámutatva a különböző földrajzi területeken izolált homológ törzsek közötti nagyfokú genetikai hasonlóságra.
5. Elsőként határoztuk meg nem tenosynovitis-ből származó házi tyúk (*Gallus gallus domesticus*) eredetű orthoreovírus izolátumok genomszekvenciáját.
6. A filogenetikai vizsgálatokba bevont több tucatnyi orthoreovírus törzs elemzése során megállapítottuk, hogy a különböző gazdafajok orthoreovírusainak génösszetételében vannak konzervatív mintázatok, ugyanakkor a fajidegen törzsek közötti reasszortáció új génváltozatok beépülését teszi lehetővé.

Tudományos publikációk

Lektorált, impakt faktorral rendelkező tudományos folyóiratokban megjelent közlemények

Kugler R., Dandár E., Fehér E., Jakab F., Mató T., Palya V., Bányai K., Farkas S. L.: **Phylogenetic analysis of a novel reassortant orthoreovirus strain detected in partridge (*Perdix perdix*)**, Virus Res., 215. 99-103, 2016.

IF: 2,324

Dandár E., Fehér E., Bálint Á., Kisfali P., Melegh B., Mató T., Kecskeméti S., Palya V., Bányai K., Farkas S.L.: **Genome sequences of three turkey orthoreovirus strains isolated in Hungary**, Genome Announc., 3. e01333-15, 2014.

IF: -

Farkas S.L., Dandár E., Marton S., Fehér E., Oldal M., Jakab F., Mató T., Palya V., Bányai K.: **Detection of shared genes among Asian and European waterfowl reoviruses in the whole genome constellations**, Infect. Genet. Evol., 28. 55-57, 2014.

IF: 3,264

Dandár E., Farkas S.L., Marton S., Oldal M., Jakab F., Mató T., Palya V., Bányai K.: **The complete genome sequence of a European goose reovirus strain**, Arch. Virol., 8. 2165-2169, 2014.

IF: 2,030

Dandár E., Huhtamo E., Farkas S.L., Oldal M., Jakab F., Vapalahti O., Bányai K.: **Complete genome analysis identifies Tvärminne avian virus as a candidate new species within the genus Orthoreovirus**, J. Gen. Virol., 95. 898-904, 2014.

IF: 3,127

Dandár E., Bálint Á., Kecskeméti S., Szentpáli-Gavallér K., Kisfali P., Melegh B., Farkas S.L., Bányai K.: **Detection and characterization of a divergent avian reovirus strain from a broiler chicken with central nervous system disease**, Arch. Virol., 158. 2583-2588, 2013.

IF: 2,030

Dandár E., Borzák R., Bányai K., Farkas S. L.: **Hüllők, madarak és emlősök orthoreovírus okozta megbetegedései – Irodalmi áttekintés**, Magy. Állatorvosok., 134. 564-573, 2012.

IF:0,146

Bányai K., Dandár E., Dorsey, K.M., Mató T., Palya V.: **The genomic constellation of a novel avian orthoreovirus strain associated with runting-stunting syndrome in broilers**, Virus Genes, 42. 82-89, 2011.

IF: 1,170

Doktori kutatás témájához kapcsolódó nemzetközi konferenciakiadványban megjelent abstract vagy proceedings

Dandár E., Bálint Á., Kecskeméti S., Szentpáli-Gavallér K., Farkas S.L., Bányai K.: **Detection and characterization of an avian reovirus strain with divergent genes from central nervous system disease of broiler chicken**, Federation of European Microbiological Societies (FEMS), Lipcse, 2013.

Bányai K., Dandár E., Dorsey, K. M., Mató T., Palya V.: **Novel avian orthoreovirus strain associated with runting-stunting syndrome in broilers**, International Meeting on Emerging Diseases (IMED), Bécs, 2011.

Doktori kutatás témájához nem kapcsolódó nemzetközi konferenciakiadványban megjelent abstract vagy proceedings

Dandár E., Doszpoly A., Jánoska M., Heltai M., Szabó L., Benkő M.: **PCR Screening of Mammalian predators (*Carnivora*) for adeno- and herpesviruses**, 8th International Congress of Veterinary Virology, In: *Proceedings of the ESVV 8th Int Congr Vet Virol.* Szerk.: Benkő M., Harrach B. Budapest, p. 226., 2009.

László B., Papp H., Dandár E., Deák J., Gray J., Iturriza-Gomara, M., Jakab F., Juhász Á., Kovács J., Kónya J., Lengyel Gy., Martella, V., Mészáros J., Mészner J., Mihály I., Molnár P., Nyúl Z., Pátri L., Puskás E., Schneider F., Tóth A., Tóth E., Szűcs Gy., Bányai K.: **Emerging rotavirus strains, 2007-2010, Hungary**, 4th European Rotavirus Biology Meeting, Altafiumara, 2011.

László B., Papp H., Dandár E., Deák J., Gray, J., Iturriza-Gomara, M., Jakab F., Juhász Á., Kovács J., Kónya J., Lengyel Gy., Martella, V., Mészáros J., Mészner J., Mihály I., Molnár P., Nyúl Z., Pátri L., Puskás E., Schneider F., Tóth A., Tóth E., Szűcs Gy., Bányai K.: **Emerging rotavirus strains, 2007-2010, Hungary**, International Meeting on Emerging Diseases (IMED), Bécs, 2011

Doktori kutatás témájához nem kapcsolódó tudományos közlemények

Bayer-Dandár E., Kassa Cs.: **EBV fertőzések őssejt-transzplantáltakban: klinikum, diagnosztika és terápiás lehetőségek**, Focus Medicinæ, 17. 16-21, 2015.

IF:-

László B., Kónya J., Dandár E., Deák J., Farkas Á., Gray, J., Grósz G., Iturriza-Gomara, M., Jakab F., Juhász Á., Kísfali P., Kovács J., Lengyel G., Martella, V., Melegh B., Mészáros J., Molnár P., Nyúl Z., Papp H., Pátri L., Puskás E., Sántha I., Schneider F., Szomor K., Tóth A., Tóth E., Szűcs G., Bányai K.: **Surveillance of human rotaviruses in 2007-2011, Hungary: exploring the genetic relatedness between vaccine and field strains**, J. Clin. Virol., 55. 140-146, 2012.

IF: 3,287

Sós E., Molnár V., Dandár E., Bálint Á., Bakonyi T.: **Szerológiai vizsgálatok hazai túzok- (Otis tarda) állományokban**, Magy. Állatorvosok., 134. 361-365, 2012.

IF: 0,146

Dandár E., Szabó L., Heltai M., Dospoly A.: **Adeno- és herpeszvírusok előfordulásának felmérése ragadozók (Carnivora) mintáinak PCR-es vizsgálatával**, Magy. Állatorvosok., 132. 302-308, 2010.

IF: 0,300

Bányai K., Papp H., Dandár E., Molnár P., Mihály I., van Ranst, M., Martella, V., Matthijnssens, J.: **Whole genome sequencing and phylogenetic analysis of a zoonotic human G8P[14] rotavirus strain**, Infect. Genet. Evol., 10. 1140-1444, 2010.

IF: 2,792

Köszönetnyilvánítás

Ezúton is szeretném megköszönni a témavezetőmnek, Dr. Bányai Krisztiánnak, hogy támogatta elképzeléseimet, a kutatómunkámat és bevezetett a molekuláris virológia rejtelmeibe. Elméleti és gyakorlati útmutatása, kritikus észrevételei nagyban hozzájárultak a munka elkészültéhez.

Külön köszönet illeti Dr. Farkas Szilviát és Dr. Fehér Enikőt, akik fáradtságos munkával sok hibát gyomláltak ki a kéziratból az írás során.

Köszönöm az *Új kórokozók felderítése* témacsoport jelenlegi és volt kollégáinak, Bartókné Horváth Anettnek, Borzák Rékának, Papp Hajnalkának, Dr. Kovács Eszternek, Dr. Marton Szilviának, Dr. Sellyei Boglárkának, Ihász Katalinnak és Dóró Renátának, amiért támogatták mindennapi munkámat és segítségével át tudtam lendülni a hétköznapi nehézségeim.

Köszönettel tartozom továbbá Dr. Bálint Ádámnak, Dr. Dán Ádámnak, Dr. Szentpáli-Gavallér Katalinnak, Dr. Kecskeméti Sándornak, Michna Juditnak, Dr. Thuma Ákosnak, Dr. Jakab Ferencnek, Dr. Mató Tamásnak, Dr. Palya Vilmosnak, valamint Dr. Eili Huhtamo-nak és Dr. Olli Vapalahti-nak azért a segítségért, ami nélkül ez a dolgozat nem jöhetett volna létre.

Köszönöm a családomnak és a barátaimnak, akik végig hittek bennem, támogattak és biztattak az elmúlt években, ami nagymértékben segített megbirkózni az előttem álló feladatokkal. Külön köszönet illeti édesanyámat, aki fáradhatatlanul olvasta mindig újra és újra a készülő kéziratot.

Végül szeretném megköszönni férjemnek, Bayer Lászlónak, hogy végtelen türelemmel és megértéssel viselte az utolsó hónapok megpróbáltatásait és sokszor eloszlatta a kudarctól való félelmeimet és a kétségeimet.

Jelen értekezés a K108727 sz. OTKA pályázat támogatásával készült.