

Current knowledge
on pathogenesis and
immunology of rabies

Literature review

A. Marosi

ÁTE Járványtani és Mikrobiológiai
Tanszék

H-1143 Budapest, Hungária krt. 23-25.

e-mail: marosi.andras@univet.hu

Új ismeretek a veszettség kórfejlődéséről és immunológiájáról

Irodalmi összefoglaló

Marosi András

ÖSSZEFOGLALÁS

A veszettség a legnagyobb jelentőségű zoonózisok közé tartozik; évente több tízezer emberi halálesetért felelős. Az elmúlt évtizedben számos új tudományos eredmény jelent meg a betegség kórfejlődésének és immunológiai hátterének molekuláris szintű folyamatairól. Jelen közlemény célja, hogy összefoglalja a legfontosabb aktuális ismereteket a veszettségvírus gazdaszervezetben történő terjedéséről és szaporodásáról, és az immunrendszer szerepéről a fertőzés folyamatában. Ezek az információk segíthetnek a preventív és posztexpozíciós profilaxis hatékonyságának növelésében, és a klinikai tünetekkel járó humán esetekben is használható terápiás protokollok kidolgozásában.

SUMMARY

Rabies virus (RABV) is a neurotropic, zoonotic virus that causes rabies encephalitis. Rabies leads to the death of more than 50,000 individuals worldwide, annually. The pathogenesis of rabies is unique: the virus enters the muscles through bites of rabid animals, which is followed by the invasion of peripheral nerves and axonal spread to the central nervous system (CNS). In later stages of infection, the virus spreads centrifugally to the salivary glands and other peripheral organs. RABV virions attach to different cell membrane receptors (nAChR, NCAM, p75NTR) and enter the host cells via pinocytosis. The ribonucleoprotein complex with the structural RNA-dependent RNA polymerase enzyme is responsible for transcription and replication. The five viral proteins are produced in a concentration gradient and the accumulation of N and M proteins is associated with the switch of the polymerase enzyme from transcription to replication. The assembly of new virions takes place near the budding sites, where the glycoproteins are integrated in the cell membrane. While attenuated strains trigger the activation of various innate and adaptive immune responses, wild-type RABV successfully evades the host immunity. The production and effect of interferons are inhibited at multiple key steps; the modified function of dendritic cells favours viral spreading to the CNS; certain pro-inflammatory pathways are down-regulated (which interferes with lymphocyte chemotaxis and blood-brain barrier permeability); apoptosis of infected neurons is prevented, but apoptosis of immune effector cells is induced. Main factors in survival of rabies encephalitis include the rapid induction of the innate immune system at the periphery; the increase in blood-brain barrier permeability; the induction of a strong T-helper 1-biased immune response in the CNS followed by a sufficient production of virus neutralizing antibodies by invading B cells; and the optimal regulation of the delicate balance between pro- and anti-inflammatory cascades in the brain.

VIROLÓGIA

A veszettség az ókor óta ismert zoonotikus, agy- és gerincvelőgyulladást okozó betegség, amelynek letalitása közel 100% a legtöbb emlős fajban, köztük az emberben is. Évente közel 60 ezer veszettség okozta emberi halálozást jelentenek be, főként ázsiai és afrikai fejlődő országokban, de az esetek valós száma elérheti az évi 159 ezret is (89). A humán esetek több mint 99%-ában a fertőződés kutyaharapás miatt történik (26).

A veszettség az ókor óta ismert zoonotikus, közel 100%-os letalitású betegség

A betegséget a Lyssavirus nemzetségbe tartozó neurotropikus vírusok okozzák

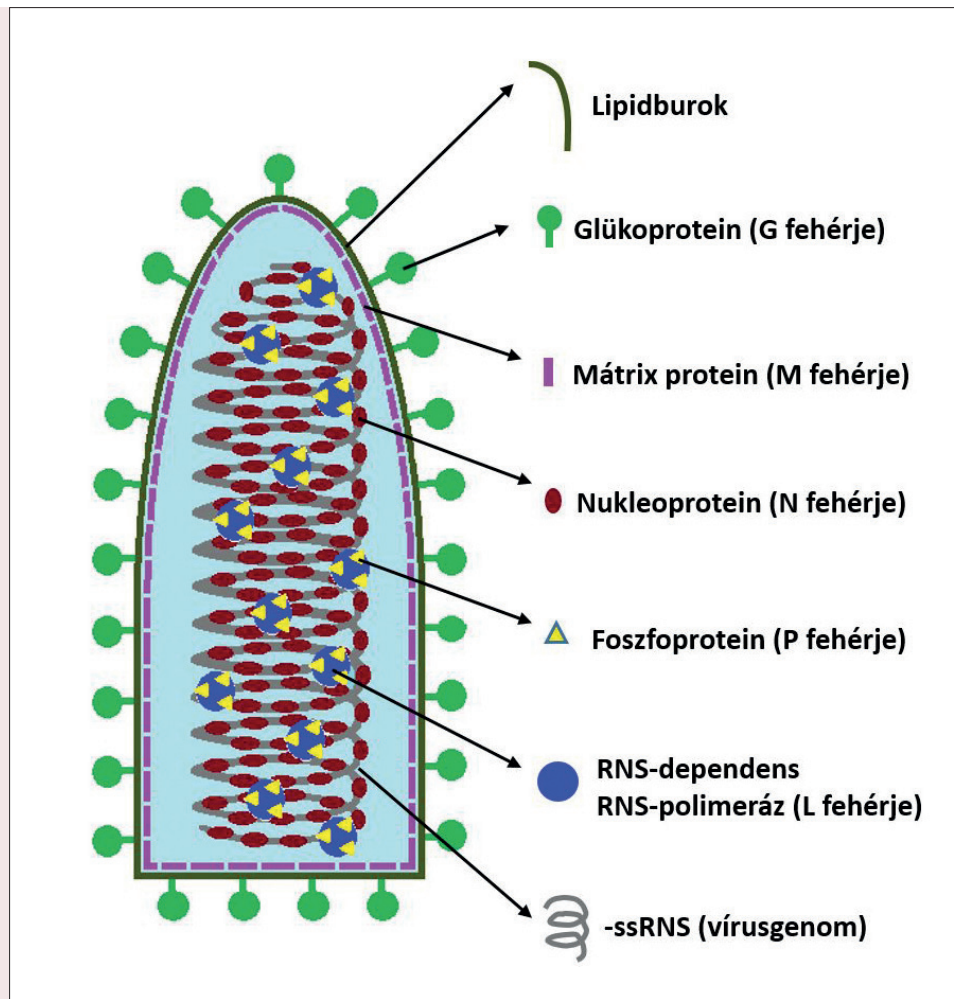
Genomja nem szegmentált, negatív irányú egyszálú RNS

A betegséget a Lyssavirus nemzetségbe tartozó (*Mononegavirales* rend, *Rhabdoviridae* család) neurotropikus vírusok okozzák, amelyek közül állat- és közegészségügyi szempontból a legnagyobb jelentőségű genotípus a klasszikus veszettségvírus (*Rabies lyssavirus*, RABV). A többi lyssavírúst túlnyomórészt denevérekben mutatták ki; ezeknél nem ritka a tünetmentes fertőzés (27). Az EBLV-1 (European bat lyssavirus-1) faj hazánkban is előfordul (27, 70).

A lövedék alakú virionok genomja nem szegmentált, negatív irányú egyszálú RNS, amely a szorosan hozzákapcsolódó fehérjével, a nukleoproteinnel (N) helikális ribonukleoprotein (RNP) komplexet (nukleokapszid) alkot. Az RNP-be beágyazva megtalálható két másik szerkezeti fehérje, a foszfoprotein (P) és az RNS-dependens RNS-polimeráz (L; large protein). A viriont gazdasejt eredetű lipidburok veszi körbe, amelybe transzmembrán fehérjeként glükoprotein (G) peplomerek ágyazódnak be. Ezek külső doménje kb. 400 tüskeszerű kitérkedést képez a burkon. A nukleokapszidot és a burkot a mátrixfehérjék (M) rétege kapcsolja össze (1. ábra).

1. ÁBRA. A veszettségvírus virionjainak felépítése és fehérjei

FIGURE 1. The structure and proteins of rabies virus virions



A vírus nem okoz viraemiát, a perifériás idegekből retrográd axonális transzporttal jut a központi idegrendszerbe

A veszettség kórfejlődése eltér a legtöbb fertőző betegségtől. Főbb lépései régóta ismertek: 1) a fertőzésért a veszett állatok harapása, karmolása során az izmokba, sérült bőr- vagy nyálkahártyafelületre jutó nyálban jelen lévő vírusok felelősek. 2) A vírus nem okoz viraemiát; lassú kezdeti replikációt követően bejut a perifériás idegekbe, ahonnan retrográd axonális transzporttal a központi idegrendszer (KIR) felé halad. 3) A gerincvelőben, majd az agyban gyors vírusszaporodás történik, ami gyulladós folyamatokhoz és az idegsejtek működési zavarához vezet, így (fajonként eltérő) jellegzetes klinikai tünetek alakulnak ki. 4) A KIR fertőződése után megindul a centrifugális terjedés, aminek során a vírus az idegek mentén a perifériára jut, elérve a vírusürítésért felelős nyálmirigyeket is. 5) A fertőzés nem eredményez hatékony immunválaszt, mert a tömeges replikáció idején a vírus a KIR-ben tartózkodik, a vér-agy gát által védetten.

Az elmúlt két évtizedben jelentősen nőtt a tudományos érdeklődés a veszettségvírus iránt: fontos részletekre sikerült fényt deríteni a vírusfertőzés molekuláris szintű folyamatairól, a virulenciát alapvetően meghatározó tulajdonságokról, és az immunrendszer sokrétű, gyakran ellentmondásos szerepéről a veszettség kórfejlődésében. Egyre világosabban látszik, hogy a vírus szinte akadálytalan agyi replikációjának és későbbi ürítésének sikerét nem magyarázza meg önmagában az, hogy az idegrendszerben rejtőzik. Mind a fertőzött sejtekben megjelenő virális RNS-ek, mind a virionok felületi glükoproteinjei immunogén hatásúak, amelyek képesek erősen aktiválni a veleszületett és adaptív immunrendszert (42). A veszettségvírus azonban – feltehetőleg az eredeti gazdáival, a denevérekkel történt hosszú koevolúció révén (89) – olyan speciális, immunmodulációs és immunelkerülő képességekre tett szert, amelyek által a fertőzés megeredhet, és a KIR-ben szétterjedve halálos megbetegedést okozhat.

A vírus számára előnyös, ha a gazdaszervezetbe jutás helyén a veleszületett immunrendszer azonnali reakcióját kivédi. Ez a gyors, összehangolt védekező mechanizmus attenuált törzseknél lassíthatja vagy meggátolhatja a RABV bejutását a perifériás idegekbe (42). Ma már ismert, hogy a KIR-ben a veleszületett immunitás mellett a humorális és celluláris immunválasz szerepe is jelentős, mivel a lymphocyták – kemotaktikus ingerek hatására – átléphetnek a vér-agy gáton, és eliminálhatják a neuroinvaszív patogéneket (2, 84, 90). A vírusnak tehát képesnek kell lennie semlegesíteni az agyvelőbe áramló B-, és T-sejtek effektor működését. Az agyvelőt érintő gyulladós és apoptotikus folyamatok kontrollálása hasonlóan fontos: ez biztosítja, hogy a vírusfertőzött sejtek legalább a centrifugális terjedéshez (és a vírus továbbadásához) szükséges ideig működőképese maradjanak (5).

A KÓRFEJLŐDÉS MOLEKULÁRIS FOLYAMATAI

A fertőződés általános módja a vírustartalmú nyál bejutása a bőr alá

A veszettség vírusával való fertőződés általános módja a vírustartalmú nyál bejutása a bőr alá. Ez nem csak az izmokba terjedő mély harapások, karmolások során valósulhat meg; elég egy jelentéktelennek látszó, karcolás szintű bőrsérülés is. Ez utóbbi jellemzi sokszor a denevérek közvetítette fertőzést (66). Emberi megbetegedések történtek még szervtranszplantációk által (60, 97) és aeroszol közvetítésével is barlangokban, valamint a vírussal dolgozó laboratóriumi munkásoknál (18, 40), de ezek előfordulása rendkívül ritka.

A bejutás után lassú replikáció kezdődik az izomsejtekben, amelynek során a képződő virionok a motoros véglemezeknél (neuromuscular junction, NMJ) dúsulnak fel, majd a preszinaptikus membránon át az idegvégződésbe jutnak (26). Az izomsejtek membránján a nikotinos acetilkolin-receptorok (nAChR) kötik meg a RABV glükoproteinjét, míg a preszinaptikus membránon az NCAM (neuronal cell adhesion molecule) és esetleg a p75NTR (p75 neurotrophin receptor) receptorok felelősek az adszorpcióért (50, 100, 102). A megfelelő receptorhoz

való kötődés után a vírus pinocitózissal, chlatrin-burkos vezikulába zárva jut be a gazdasejtekbe (80). Egyes eredmények szerint a kezdeti, helyi vírusszaporodás elengedhetetlen a RABV neuroinvaszív jellegének érvényesüléséhez (111), azonban úgy tűnik, hogy kellően nagy vírusrészlet esetén a lassú helyi szaporodás ki is maradhat, mert elegendő vírus jut be a NMJ-k területére, a preszinaptikus membránhoz (39, 50). Kimutatták, hogy a motoros véglemezek mellett a területet ellátó érzőidegek is felvehetik a vírust (104), sőt az expozíció helyén jelen lévő dendritikus sejtek is fertőződhetnek, amelyek a kórokozót a perifériás idegrendszer felé közvetítik (93).

Miután a RABV bekerül a perifériás idegekbe, az axonban a gerincvelő felé halad. A vírus szállítását főként a mikrotubulusokhoz kapcsolódó dynein motorfehérjék végzik (45). Az axonális transzport egy fontos alternatív útját a p75NTR biztosítja, amely a RABV sejt felszíni receptoraként is működhet (ld. korábban). Ennek a receptorfehérjének az eredeti ligandja az NGF (nerve growth factor), amit megkötve az idegsejt sejttestje felé szállít. Mivel a p75NTR a RABV G proteinjét is erősen köti, így a vírus kihasználja ezt a transzportfolyamatot, amely gyorsabb szállítást tesz lehetővé számára, mint a p75NTR-től független út (28). Abban az esetben, amikor a vírust az érző idegvégződések veszik fel, anterograd transzportfolyamat biztosítja a KIR-be jutást: ezt molekuláris mikroszkópos képalkotás segítségével bizonyították veszettségfertőzés esetében (7, 114). Ilyenkor a RABV a gerincvelői dúcokba jut, és ott szaporodik, mielőtt továbbterjed a gerinc- és az agyvelőbe (104).

Az idegsejt sejttestjébe érve a vírus kiszabadul a citoplazmába, ahol a replikáció zajlik

Az idegsejt sejttestjébe érve a vírust tartalmazó endoszóma membránja – pH-függő folyamat során – fuzionál a vírus lipidburkával (86), így az RNP-komplex kiszabadul a citoplazmába, ahol a vírusreplikáció zajlik. A vírusfehérjék transzkripcióját és a nukleinsav-replikációt az RNS-dependens RNS-polimeráz (RdRp) enzimkomplex végzi, ami az aktív centrumot képező L fehérje mellett kofaktorként 3 P fehérjét is tartalmaz (26). Az RdRp-komplex a 3' végen kezdi az átírást az itt található nem kódoló szabályozó szakasszal, a leader szekvenciával, aminek az eredménye a rövid leader RNS (leRNS) (116). A genomban ezt követően N, P, M, G, L sorrendben következnek a fehérjék kódjai az 5' vég felé haladva, közöttük rövid intergénikus szakaszokkal. Az RdRp 3'→5' irányba haladva az egyes génekről szubgenomiális, monocisztonos mRNS-eket ír át, és ellátja őket 5' metilált sapkával és 3' poliadenilát farokkal, a sejt saját mRNS-eihez hasonlóan. Az enzim bármely fehérje kódja után leválhat a genomról, hogy újakezdje a másolást a 3' végen, ezáltal a különböző mRNS-ek (és az általuk kódolt fehérjék) koncentráció-gradiens szerint képződnek (legnagyobb mennyiségben az N, legkisebb mennyiségben az L) (85). A transláció a citoplazma szabad riboszómáin történik, kivéve a G fehérjét, amely a durvafelszíni endoplazmatikus retikulum riboszómáin szintetizálódik, majd a Golgi-készülékben glikoziláción esik át, homotrimereket képez, végül szekretoros vezikulában a sejtmembránra kerül (92). Az RdRp-nek kináz aktivitása is van: a képződő P fehérjéket foszforilálja.

Idővel az RdRp funkciót vált és transzkriptáz helyett replikázként működik tovább. Ezért az „átkapcsolásért” az M (25) és N fehérjék felhalmozódása felelős, utóbbiaknak a leRNS-hez viszonyított aránya kulcsfontosságúnak tűnik folyamatban (116). A replikáció során az RdRp teljes hosszúságú komplementer szálat épít a genomiális RNS-hez, és később az így képződött pozitív szálak is templátként szolgálnak az utódvirionokba beépülő negatív irányú RNS-ek szintéziséhez. A képződött vírusgenom-kópiákat a nagy mennyiségben szintetizálódott nukleoprotein veszi körbe, és a szintén beépülő P és L fehérjékkel létrehozzák az új RNP komplexeket. A virionok összeépülését és a bimbózás (sejtből való kiszabadulás) folyamatát a mátrixprotein (M) irányítja (24). Az M fehérje a vírusreplikáció helyéül szolgáló, citoplazmikus zárványokban (Negri-testek) oligomerizálódik, ezután pedig a sejtmembránhoz vándorol (81). Ez jelöli ki a bimbózás helyét,

ahol a glükoproteinek a membránba integrálódnak. Az elkészült nukleokapszidok a bimbózás helyére szállítódnak, kitüremkedést képeznek a sejtmembránon, amely végül lefűződik, létrehozva az új RABV-virionok burkát. A bimbózás helye sejttípus-függő: izomsejteknél és idegsejteknél elsősorban a NMJ-k vagy szinapszisok posztszinaptikus membránjánál zajlik, míg a nyálmirigyeknél a mirigyhámsejtek apikális membránjánál (így a vírus az acinus lumenébe ürül) (19).

Ezt követően az idegek mentén eljut a nyálmirigyekbe

Az agyvelőben gyors vírusreplikáció zajlik, amelynek során a RABV a legtöbb agyterületet eléri. Ezt követően megindul a centrifugális terjedés: az idegek mentén a vírus eljut a nyálmirigyekbe, a szaruhártyába, egyes bőrterületekre (pl. a tarkó bőréből a vírusantigének kimutathatók) és idővel egyes parenchymás szervekbe is. A leszálló fertőzés gyulladást okoz a gerincvelői dúcokban, így az ott átkapcsolódó érzőidegek ellátási területén viszketésben, paraesthesiában megnyilvánuló funkciózavar alakul ki. Gyakran ezek az első klinikai tünetek, amik az emberi veszettségnél megjelennek (26).

A VESZETTSÉGVIROS SIKERÉNEK KULCSA: AZ IMMUNRENDSZER KIJÁTSZÁSA

A közelmúlt kutatásai rávilágítottak, hogy az immunrendszer sikertelenségét a veszettséggel szemben elsősorban a vírus különleges, immunelkerülő képességei okozzák. Ezek a veleszületett és adaptív immunválasz kulcsfontosságú pontjain avatkoznak be a vírusellenes védekezés folyamatába, gátolva vagy eltérítve azokat (42). Szinte mindegyik vírusfehérje részt vesz egyes immunfolyamatok kijátszásában, tehát a RABV fehérjéinek a víruszaporodásban játszott szerepük mellett többféle szabályozó szerepe is van.

A vírusok elleni nem-specifikus védekezés legfontosabb szereplői az interferonok (IFN). Az I-es típusú IFN-ok (IFN- α , - β) vírusfertőzött sejtekben termelődnek, és a környező sejtekben az IFN-stimulált gének (ISG) átírását serkentik. Az így képződő fehérjék számos jelátviteli kaszkádot aktiválva változatos vírusellenes választ váltanak ki, ami a sejtekben citokintermelésben, a vírusreplikáció egyes szakaszainak gátlásában, az autophagia serkentésében vagy az apoptózis kiváltásában nyilvánul meg. Az IFN- γ , vagy immun-interferon az aktivált T-sejtekben és NK- (természetes ölő-) sejtekben termelődik, és a T-helper (Th)1 típusú immunválaszt serkenti, miközben a Th2-utat gátolja.

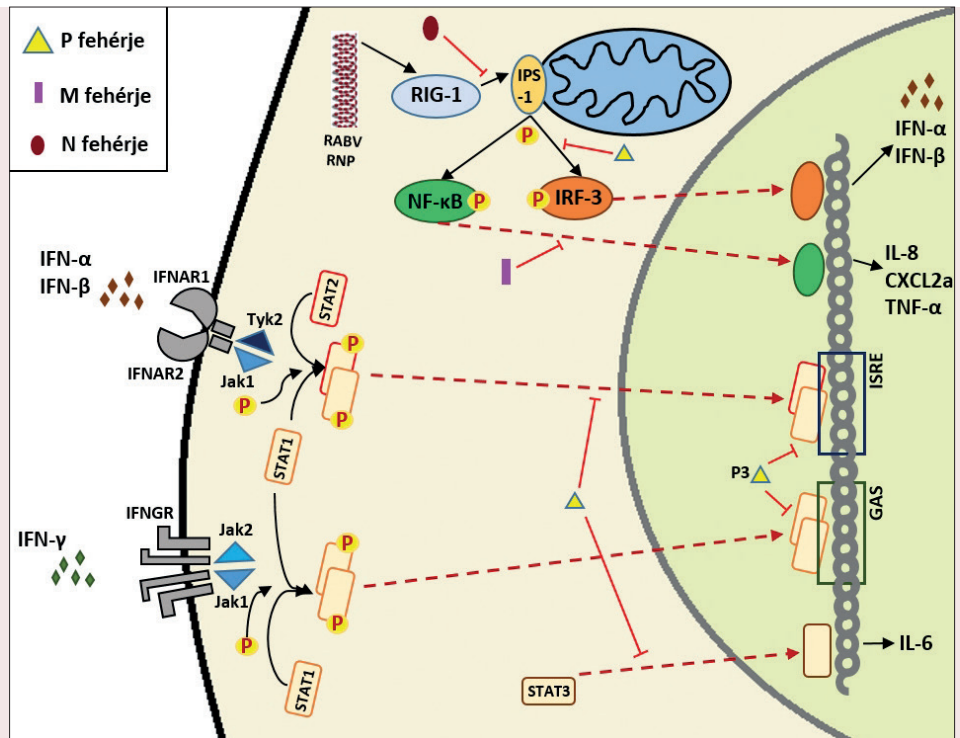
A RABV több ponton is gátolja az I-es típusú IFN-ek termelődését és hatásait

A RABV több ponton is gátolja az I-es típusú IFN-ek termelődését és hatásait (2. ábra). A fertőzött sejtben a vírusreplikáció során szabadabbá vált virális RNS-t a RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1 protein) intracelluláris receptor érzékeli, ami így aktiválódik, és kölcsönhatásba lép a mitokondriális IPS-1-el (IFN- β promoter stimulator-1, vagy MAVS: mitochondrial antiviral signalling protein). Az IPS-1 az NF- κ B-t (nuclear factor kappa B) és az IRF-3-at (type-I interferon regulatory factor 3) foszforilálja, ezáltal azok a sejtmagba kerülnek át. A sejtmagban az NF- κ B többféle gyulladáshoz vezető citokin, míg az IRF-3 I-es típusú IFN-ek szintézisét indítja el (22, 43). A RABV N fehérjéje gátolja a RIG-I aktivációját, ami már az első ponton hátráltatja a folyamatot (62, 63). A P fehérje az IRF-3 foszforilációját akadályozza, így az I-es típusú IFN-gének átírása és az IFN-ek termelődése zavart szenved (10). Az M fehérje az NF- κ B által irányított kaszkádfolyamatba avatkozik be: az NF- κ B fehérjecsalád egy újabban felfedezett komponenséhez, a p43-hoz (RelAp43) kötődik (57). Ennek feladata a fő alegység, a p50 és a transzkripció faktoraként működő p65 által alkotott heterodimer stabilizálása, amely ezáltal bejut a sejtmagba, és olyan citokinek átírását serkenti, mint az IL-8, a CXCL2a, TNF- α , vagy az IFN- β (8). A p43-M komplexek kialakulása miatt kevesebb p65-p50 heterodimer jut a magba, így az említett citokinek termelődése lényegesen csökken.

2. ÁBRA. A veszettségvírus különböző fehérjéinek hatása az interferonok termelődésére és az interferon-vezérelt jelátvitelre. Fekete nyíl: folyamat iránya; piros „talpas” vonal: vírusfehérjék gátló hatása; bordó szaggatott nyíl: transzlokáció a citoplazmából a sejtmagba.

FIGURE 2. The effect of different proteins of rabies virus on the production and signal transduction of interferons.

Black arrow: step of the process; red “T”-ended line: inhibitory function of viral proteins; dark red pointed arrow: translocation from cytoplasm to nucleus.



Az I-es típusú IFN-ok a szomszédos sejtek IFN- α , és - β -receptoraihoz (IFNAR) kötődnek. A ligand kapcsolódása miatt a receptor dimerizálódik, így a hozzá kötődő tirozin-kinázok (Jak1 és Tyk2 – janus kinase 1 és tyrosine kinase 2) egymás közelébe kerülnek, és a receptort foszforilálják. Ennek következtében a STAT-1 és -2 (signal transducer and activator of transcription) fehérjék a receptorhoz vándorolnak, foszforilálódva heterodimereket képeznek, és az IRF-9-el komplexet alkotnak (16, 105). A komplexek a sejtmagba jutva egy speciális promoter szakaszhoz kapcsolódnak (ISRE – interferon-stimulated response elements), elindítva az ISG-k transzkripcióját. Az IFN- γ jelátvitelére hasonlóképpen megy végbe, azonban a sejtfelszíni receptorához (IFNGR) a Jak1 és Jak2 kinázok kapcsolódnak, így a további folyamat során STAT1 homodimerek képződnek, ezek transzlokálódnak a sejtmagba, és kapcsolódnak az IFN- γ célgénjeihez (GAS) (105).

A veszettségvírus P fehérjéje a STAT1/STAT2 sejtmagba való átkerülését gátolja, tehát ha termelődik is I-es típusú IFN a korábban említett gátló tényezők ellenére, az nehezebben tudja a hatását kifejteni, mivel kevesebb IFN-stimulált fehérje szintetizálódik (11). A P fehérjének – kisebb mennyiségben – 4 rövidebb, „csonkolt” változata is termelődik a fertőzött sejtekben (P2-P5), mivel a kódoló génben több alternatív startkodon is jelen van (15). Az egyik ilyen forma, a P3 az N-terminálisnál található transzport-szignál miatt a sejtmagba vándorol (76), és ott gátolja a különböző STAT-dimerek kapcsolódását a célgénekhez (ISRE és GAS). Ez gátolja mind az I-es, mind a II-es típusú IFN-ok által kiváltott génexpressziót (105). A P fehérje a STAT3-hoz is kapcsolódik, megakadályozva annak sejtmagban történő felhalmozódását és az IL-6 citokincsalád tagjainak transzkripcióját (56).

A leírtak alapján jól látható, hogy a foszfoprotein (P) kiemelt jelentőségű a RABV virulenciájában, mivel négy különböző módon is gátolja a veszettség immunrendszer vírusellenes folyamatait. Több kísérlet bizonyította, hogy a P kifejeződésének mértéke arányos a virulenciával: különböző attenuált törzsek foszfoproteinjét vad típusú törzsekbe klónozva az *in vitro* és *in vivo* virulencia is erősen lecsökkent (37, 75, 94, 110). Az antigenitásért felelős glükoproteinnél ellentétes a helyzet: a halálos fertőzést okozó vírusok viszonylag kisebb meny-

A vírúsfertőzés elleni gyors immunreakció elindításában fontos feladata van a dendritikus sejteknek

nyiségű G-t tartalmaznak, mint egyes apatogén törzsek (108). Egy olyan rekombináns vírustörzs, amely genomjában 2 példányban hordozza a G génjét, jelentősen attenuálódott, mivel erősebben aktiválta a veleszületett immunrendszert, kiterjedt apoptózist okozott a fertőzött neuronok között, és erőteljesebben nyitotta meg a vér-agy gátat (21, 115).

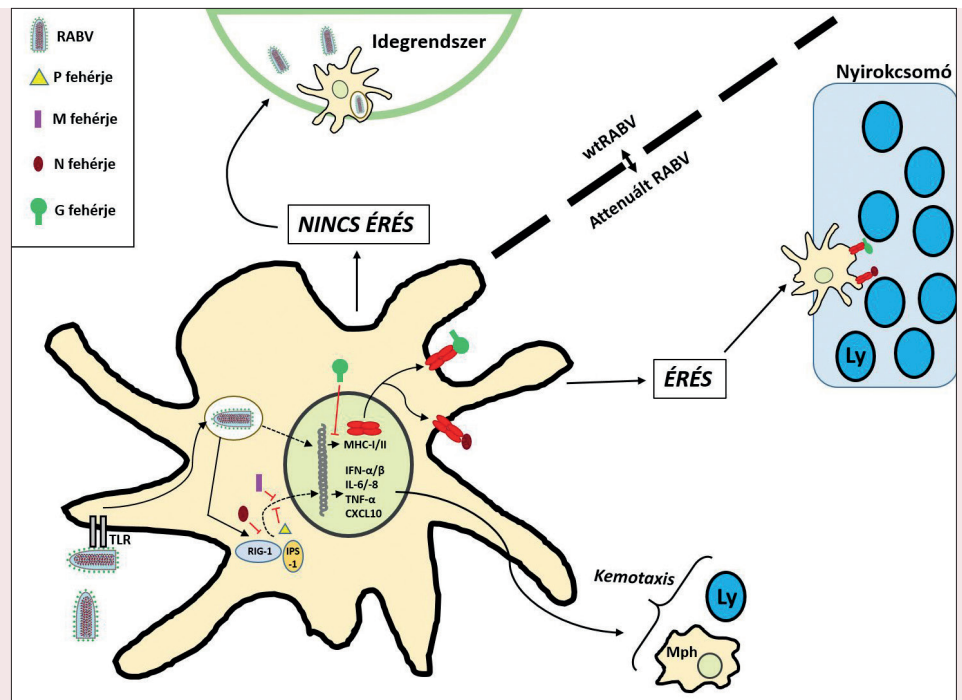
A vírúsfertőzés elleni gyors immunreakció elindításában fontos feladata van a dendritikus sejteknek (DS). Ezek az antigénprezentáló sejtek már a fertőzés legkorábbi fázisában, a periférián találkoznak a bejutó vírussal, toll like receptoraik (TLR) segítségével idegenként azonosítják és bekebelezik. A sejtbe jutott vírus molekuláris mintázatát – RABV esetében elsősorban a leRNS-t (113) – a citoplazmában a RIG-1 érzékeli (33), és IPS-1-függő úton I-es típusú IFN-ok és egyéb citokinek termelődése indul meg (ld. korábban), ami további immunsejteket, például macrophagokat vonz a területre. Az idegen mintázatok felismerése váltja ki a DS érését: a bekebelezett vírus jellemző motívumait a sejt az MHC (major histocompatibility complex) fehérjéken expresszálja, és a regionális nyirokcsomókba vándorolva bemutatja a naiv T- és B-lymphocytáknak, aktiválva azokat (93).

A DS-ek ideális működése csak attenuált RABV-fertőzésnél figyelhető meg (53, 113). Ez esetben a fent leírt módon gyorsan és erőteljesen aktiválják mind a veleszületett, mind az adaptív immunrendszert, csökkentve annak esélyét, hogy a vírus bejusson a perifériás idegekbe (főleg kisebb vírusdózis esetén). A virulens törzsek azonban megzavarják a folyamatot (3. ábra). A RIG-1, IPS-1-függő kaszkádot az N, P és M fehérje a már részletezett módon gátolja, kiiktatva a citokin- és IFN-termelést. A DS-ek érése is elmarad, ezért elsősorban a glükoprotein külső doménje a felelős (35). A virulens RABV virionjai a DS-ek fagoszómáiban sokáig érintetlenek maradnak, eközben az MHC-I és -II molekulák termelődése lényegesen csökken. A hiányzó MHC-expresszió a sejt antigénprezentáló működését ellehetetleníti, miközben az érés elmaradása ahhoz vezet, hogy a sejt nem indul meg a nyirokcsomókba, sőt, passzívan eljuttathatja a vírust a perifériás idegrendszerbe (93). Így virulens RABV-fertőzés esetén a DS-ek nemhogy nem serkentik az immunválaszt, de még elő is segítik a vírus terjedését.

Virulens RABV-fertőzés esetén a dendritikus sejtek működése gátolt

3. ÁBRA. A dendritikus sejtek szerepe attenuált és vad-típusú (wtRABV) veszettségvírus-fertőzést követően, a periférián

FIGURE 3. Role of dendritic cells at the inoculation site after attenuated or wild-type rabies virus infection



A veszettségvírus befolyásolja az apoptotikus és gyulladós folyamatokat az idegrendszerben

A vad típusú, halálos fertőzéshez vezető vírusok kifejezetten gátolják az idegsejtek apoptózisát

Ha a vírus eljutott a KIR-be, további folyamatok kerülnek előtérbe. Amellett, hogy az IFN-termelés gátlása az idegrendszerben is fontos szerepet játszik, a RABV a veleszületett immunrendszer egyéb folyamatait is megzavarja. A neuroinvaszív patogének megjelenésére az agyvelőben több sejttípus is gyulladáskeltő kemokin-termeléssel reagál: microgliák, astrocyták és rezidens T-sejtek többek között CCL-2, -4, -5, -7, -21, és CXCL-1, -2, -10 molekulákat bocsátanak ki (74, 108). Ez kemotaktikus ingerként szolgál a perifériás immunsejtek (főként T-, B- és NK-sejtek) számára, amelyek a vér-agy gáton átlépve a KIR-be jutnak, hogy felszámolják a fertőzést. Attenuált RABV-törzseknél a folyamat jól működik, de vad típusú vírusok esetében a kemokin-gének indukciója elmarad, később jelenik meg, vagy sokkal kisebb mértékű (108).

A veszettségvírusnak a zavartalan szaporodás és a továbbterjedés szempontjából kulcskérdés, hogy befolyásolja az apoptotikus és gyulladós folyamatokat az idegrendszerben, valamint a lehető legtovább fenntartsa vér-agy gát integritását (26). Mindez azért is lényeges a vírusnak, hogy legalább a centrifugális terjedéshez elegendő ideig megőrizze a neurális struktúrák életképességét.

A KIR-ben az immunrendszer védekező reakcióinak lényeges eleme a károsodott idegsejtek apoptózisa. Vírusfertőzés esetén az érintett neuronok között fellépő kiterjedt programozott sejthalál korlátozza a fertőzést; megelőzi, hogy a vírus az agyvelőben nagy területen szétterjedjen (42). Ebből a szempontból is markáns különbségek mutatkoznak az attenuált és virulens RABV-törzsek között: attenuált törzsek fertőzésénél az idegsejtek között nagy mértékű apoptózist tapasztaltak (82, 91), míg a vad típusú, halálos fertőzéshez vezető vírusok kifejezetten gátolják az idegsejtek apoptózisát. Ezt egerek kísérletes fertőzésével, valamint kutya- és emberi esetekből származó agyvelőminták vizsgálatával is igazolták (23, 38, 98). Veszettségénél tehát az idegsejtek apoptózisának mértéke fordítottan arányos a virulenciával, és az ezt vizsgáló kutatások rávilágítottak, hogy a jelenségért a G fehérje felelős, méghozzá többféle hatásmechanizmussal. A vírusfertőzött idegsejtek membránján kifejeződő G mennyisége és eloszlása nagyban eltér a különböző RABV-k esetében, és ezzel korrelál az apoptotikus neuronok aránya: vad típusú vírusoknál csökkent, míg attenuáltaknál fokozott apoptózis tapasztalható (82). Az idegrendszer homeosztázisában fontos a pro- és anti-apoptotikus hatások megfelelő szabályozása, ebben vesz részt a MAST2 (microtubule-associated serine/threonine protein kinase) és PTEN (phosphatase and tensin homologue) fehérjék komplexe. Ez a komplex képes megszüntetni a neurotrophin-függő apoptózisgátlást az idegsejtekben. A patogén RABV G fehérjéje a MAST2-höz kötődik, így az nem tud komplexet képezni a PTEN-el, és ezáltal a neuronok nem szabadulnak fel az apoptózisgátlás alól. A G kisebb módosulása azonban attenuáló hatású: a glükoprotein egy másik intracelluláris szabályozó fehérjéhez, a PTPN4-hez (tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 4) kötődik, ami serkenti az apoptózist (12, 83).

Érdekes módon egyes virulens, fixált laboratóriumi törzsekkel (pl. CVS – Challenge Virus Standard) fertőzött egerekben és *in vitro* neuronokban TUNEL-festéssel sikerült számottevő mennyiségű apoptotikus idegsejtet kimutatni (98, 109, 112). Erre magyarázatul szolgálhat, hogy CVS-fertőzésnél jóval több glükoprotein fejeződik ki, mint vad típusú törzseknél (112).

Amellett, hogy az idegsejtek apoptózisa korlátozott természetes veszettségfertőzésnél, az idegrendszer egyéb kórszövettani elváltozásai is viszonylag enyhék. Felmerül a kérdés, hogy ez esetben mi az oka a rendkívül súlyos klinikai tüneteknek. A következő okokat találták az idegrendszeri működési zavarok hátterében: 1) az idegsejtek citoskeletonjának károsodása, és ezzel összefüggésben a szinapszisok rendellenes működése (54). 2) P fehérje okozta mitokondriális túlműködés, ami reaktív oxigénszármazékok (ROS) felhalmozódásához (oxidatív stressz) és axonális duzzanathoz vezet (41). 3) a perifériás idegrostok és velős-

A veszettségvírus a FasL-rendszer révén kiiktatja a vér-agy gáton átjutó Th- és Tc-sejtek túlnyomó részét

hüvelyek károsodása (axonopathia és myelinopathia), ami főleg a paralitikus veszettségnél fellépő bénulásokat magyarázza meg (69).

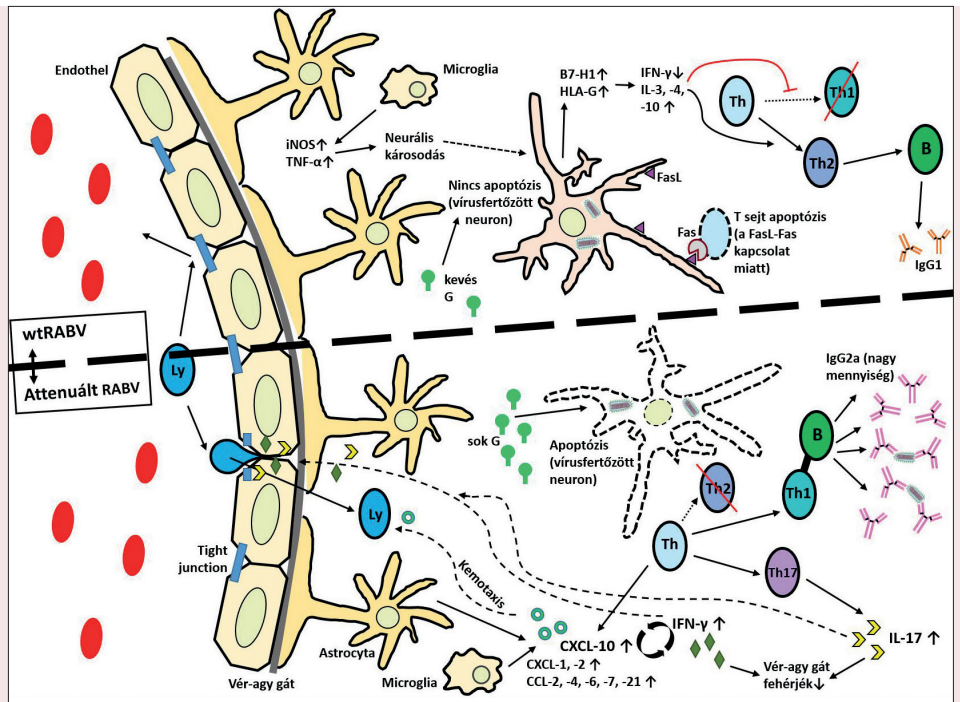
A neuronok apoptózisának gátlása mellett a RABV más módon is befolyásolja az apoptotikus folyamatokat az immunrendszer védőfolyamatainak kiiktatása érdekében. A vírusnak egy további fontos immunelkerülő képessége, hogy többféle, a KIR-be beáramló immunsejt apoptózisát okozza, így a sejt immunitást biztosító effektor T-lymphocyták elpusztulnak, mielőtt felvehetnék a harcot a fertőzéssel (23, 49). A TNF-géncsaládba tartozó Fas-ligandot (FasL) sokféle neuron expresszálja, és ez a ligand a CD3⁺ (helper és citotoxikus) T-sejteken megtalálható receptorhoz (Fas) kapcsolódik. Ha a FasL-Fas kapcsolat létrejött, a T-sejt apoptóza bekövetkezik. Ez a folyamat a KIR homeosztázisának fenntartására szolgál; szabályozza a bejutó immunsejtek mennyiségét. A virulens RABV törzsek a FasL erőteljes up-regulációját okozzák (a fertőzött idegsejtekben a FasL mRNS mennyisége megnő), és ezzel kiiktatják a vér-agy gáton átjutó Th- és Tc-sejtek túlnyomó részét. Attenuált törzsnél ez a hatás kisebb mértékű, és FasL-knockout (gld) egekben a túlélési arány még virulens RABV-vel fertőzve is jelentősen nagyobb (4).

A FasL expressziójának fokozásához hasonlóan a vírus más immunszuppresszív hatású mediátorok (B7-H1 és HLA-G) szintézisét is serkenti az agyban, amelyek normál körülmények között a túlzott mértékű gyulladástól kímélik meg az idegrendszert (13). Túltermelődésük azonban gátolja a hatékony immunválasz kialakulását a RABV-hez hasonló neuroinvaszív patogénnel szemben. A B7-H1 fehérje az immunglobulin szupercsaládba tartozik; a T-sejtek működését gátolja, emellett csökkenti egyes gyulladós mediátorok, mint pl. a TNF- α és a nitrogén-oxidok termelődését biztosító iNOS (inducible nitric oxid synthase) expresszióját (47, 77). A HLA-G egy nem-specifikus MHC-I családba tartozó fehérje, ami az IL-3, -4 és -10 up-regulációja, valamint az IFN- γ down-regulációja által az immunválaszt a Th2 út irányába tereli (13). Egyértelmű bizonyítékok vannak rá, hogy a Th2 út aktivitása a KIR-ben jóval kevésbé hatásos veszettség esetén, mint a Th1 differenciálódási irány. Előbbi megakadályozhatja ugyan a vírus bejutását a perifériáról az idegrendszerbe, azonban ha már kialakult az agyi fertőzés, azt nem képes megállítani (51).

Azokat folyamatokat, amelyekkel a veszettségvírus az immunrendszer működését befolyásolja az agyvelőben, a 4. ábra foglalja össze.

4. ÁBRA. Az agyi immunfolyamatok összehasonlítása attenuált és vad-típusú (wtRABV) veszettségvírus-fertőzést követően: vér-agy gát átjárhatóság; gyulladós folyamatok; apoptózis; ellenanyag-termelés

FIGURE 4. Comparison of immune responses in the brain to infection with attenuated or wild-type rabies virus: blood-brain barrier permeability; inflammatory processes; apoptosis; antibody production



A TÚLÉLÉST MEGHATÁROZÓ IMMUNOLÓGIAI FOLYAMATOK

A veszettség immunológiai hátterének megértése reményt adhat, hogy idővel sikerüljön megfelelő célpontokat találni a klinikai tünetekben megnyilvánuló emberi megbetegségek terápiájához, vagy a posztexpozíciós profilaxis (PEP) sikerességének fokozásához. A RABV elleni immunválaszt vizsgáló kutatások elsősorban az attenuált és vad-típusú vírusok által kiváltott immunfolyamatok összehasonlításán alapulnak. A különbségek tanulmányozása segít azonosítani a túléléshez köthető faktorokat. A közelmúltban megjelent közlemények alapján a legfontosabb ilyen szempontok közé tartoznak az alábbiak, amelyek attenuált törzseknél hatékony immunválaszhoz vezetnek (azonban a virulens törzsek kikerülnek az említett immunfolyamatokat):

A VELESZÜLETETT IMMUNRENDSZER AZONNALI REAKCIÓJA A PERIFÉRIÁN

A nem specifikus immunválasz korai aktivitása a túlélés szempontjából kulcsfontosságú, ugyanis optimális esetben a vírus be sem jut a KIR-be, vagy ha mégis, sokkal kisebb mennyiségben. Az expozíció helyén az izomsejtek és a környező makrofágok, DS-ek mintafelismerő receptorokkal (pl. TLR, RIG-1) azonosítják a virális mintázatokat, és IFN-ok, valamint egyéb citokinek és kemokinek gyors szintézisébe kezdenek (67). A CXCL-10 és hasonló kemokinek további immunsejteket vonzanak a helyszínre (73). A macrophagok a DS-ekkel együtt – antigénprezentáló szerepük révén – aktiválják a naiv lymphocytákat a regionális nyirokcsomókban (53, 58). Az NK sejtek még az adaptív immunválasz elindulása előtt elpusztítják a vírusfertőzött sejtek egy részét, és IFN- γ termelésük elősegíti a T-sejtek Th1 irányú differenciálódását (71). Több vizsgálat is bizonyítja, hogy az IFN- γ felerősíti az IFN- α - β termelődését, tehát az I-es és II-es típusú IFN-ok egymás hatását erősítik a vírus elleni védekezésben (6, 36, 64). A vírusneutralizáló (VN) ellenanyagok már a periférián fontos szerepet játszanak: kimutatták, hogy az először megjelenő IgM típusú ellenanyagok bizonyos attenuált törzsekkel való fertőződésnél, vagy vakcinázást követően virulens törzs fertőzése esetén is semlegesíthetik a vírusokat, mielőtt azok nagy tömegben bejutnának az idegvégződésekre (20). A folyamatban az NK sejtek (34), valamint a későbbi szakaszban az IgG-k is részt vesznek (51).

A VÉR-AGY GÁT ÁTJÁRTHATÓSÁGÁNAK NÖVEKEDÉSE AZ AGYVELŐBELI VÍRUSSZAPORODÁS KORAI SZAKASZÁBAN

Ma már bizonyított, hogy a lymphocyták képesek átlépni az intakt vér-agy gáton (2, 84, 90), de a KIR-t elért RABV-fertőzés felszámolásához nélkülözhetetlen a vér-agy gát átteresztőképességének növekedése, ami lehetővé teszi, hogy a T-és B-sejtek nagyobb számban jelenjenek meg az agyban. A folyamatot elsősorban a különböző gliasejtek (astrocyták és microgliák) irányítják, amelyek a rezidens macrophagokkal és a fertőzött idegsejtekkel együtt kemokinek termelnek válaszul a RABV megjelenésére az idegrendszerben (77, 108). A kemotaktikus faktorok közül a CXCL10 a legfontosabb, amely elsősorban a T-sejtek belépését serkenti a KIR-be. Az astrocyták és a bejutó T-sejtek által termelt IFN- γ tovább fokozza a CXCL10 szintézisét, és ez pozitív visszacsatolásként még több immunsejtet vonz a területre (68). A felhalmozódó IFN- γ a Th sejtek Th1 és Th17-irányú differenciálódását segíti elő. A Th17 irány aktivitása IL-17 termeléssel jár. Az IL-17 és az IFN- γ csökkenti a vér-agy gátat alkotó sejtek tight junction-fehérjéinek az expresszióját (occludin, claudin-5, ZO-1), ami a barrierfunkció gyengüléséhez vezet (14). Végeredményként a lymphocyták (és a perifériás vérben jelen lévő VN ellenanyagok) számára átjárhatóbbá válik a vér-agy gát, így azok beáramolhatnak a KIR-be (4. ábra). Emberi veszettség-

A nem specifikus immunválasz korai aktivitása a túlélés szempontjából kulcsfontosságú

A központi idegrendszert elérő RABV-fertőzés felszámolásához nélkülözhetetlen a vér-agy gát átteresztőképességének növekedése

geseteket elemezve és állatkísérletek alapján is egyértelműnek látszik, hogy a vér-agy gát átteresztőképességének növekedése lényeges kérdés a túlélés szempontjából, és hogy ez fordítottan arányos a RABV-törzs virulenciájával (67, 87, 88, 107).

A TH1- ÉS B-SEJTEK KÖLCSÖNHATÁSA A VÍRUSNEUTRALIZÁLÓ ELLENANYAGOK TERMELŐDÉSE CÉLJÁBÓL

Ha a kezdeti, helyi immunválasz nem tudta megállítani a vírust, és az elérte az idegrendszert, a túlélés szempontjából a legfontosabb tényező a neutralizáló ellenanyagok jelenléte az agyvelőben (31, 32). Azokban a ritka emberi esetekben, amikor a betegek túléltek a veszettséget, kivétel nélkül jelentős VN-ellenanyagtitereket mértek a liquorban (gyakran azért, mert a fertőződés kevésbé virulens denevér-eredetű törzsszel történt). Ezzel szemben halálos megbetegedéseknél legtöbbször nem lehet kimutatni ellenanyagokat a KIR-ben (30, 107). Mindezt állatkísérletek is alátámasztották: az agyi ellenanyagtiterek összefüggést mutatnak a túlélési aránnyal (29, 67). A periférián termelődött ellenanyagok közül az IgM egyáltalán nem, az IgG pedig csak korlátozottan képes átjutni a vér-agy gáton, ezért a RABV-fertőzés felszámolásához az agyba beáramló B-lymphocyták által helyben termelt ellenanyagok szükségesek (32, 77). Érdekes módon egyes egérkísérletek azt állapították meg, hogy a KIR-ben a Th2-differenciációval járó immunválasz nem alkalmas az attenuált vírushatás felszámolására, míg a Th1-út erős serkentése megtisztítja az agyat a vírustól (51, 52). A Th2-irány esetén a B-sejtek IgG1-szub-izotípusú ellenanyagokat szintetizálnak, míg a Th1-re a citotoxikus (CD8⁺) T-sejtek irányította celluláris immunválasz, valamint a B-sejtek általi IgG2a-termelés jellemző. Mivel a Tc-sejtek jelentősége veszettség esetén kérdéses (31, 48), a Th1-immunválasz sikere elsősorban az IgG2a-nak köszönhető. A legutóbbi kutatások rávilágítottak, hogy a Th1- és -2 közötti lényeges különbség nem az immunoglobulinok szub-izotípusváltásának közvetlen következménye, hanem inkább az okozza, hogy a B-sejtek gyors és sikeres agyi ellenanyag-termeléséhez nélkülözhetetlen a Th1-sejtek segítségével az általuk kibocsájtott citokinek révén. Attenuált RABV-vel fertőzött Tbet^{-/-} egeres esetében (amelyeknél a Th1-függő immunitás hiányzik, és így csak a Th2 aktív) az agyvelőbe áramló B sejtek általi ellenanyagtermelés lassabban indul be és sokkal kisebb titereket eredményez, mint a nem módosított állatoknál, annak ellenére, hogy az infiltráló B- és T-sejtek mennyisége közel azonos. A különbséget az okozza, hogy a Th1-sejtekkel ellentétben a Th2-sejtek nem képesek megfelelő interakcióba lépni a B-sejtekkel, ami serkenthetné azok fokozott ellenanyag-termelését (4. ábra). Így a vírus kiszorítása az idegrendszerből erősen korlátozott (51). Mindez megmagyarázza a RABV azon immun-elkerülő funkcióit, amik a Th2-differenciálódást mozdítják elő a Th1 ellenében (ld. korábban). A tanulmány szerzői azt is bizonyították, hogy még egy erős Th2-vezérelt immunválasz sem biztosítja a túlélést, ha a vad típusú RABV eljut a KIR-be (51). Ez lehet az oka, hogy a jelenleg használt, inaktivált vakcinákkal végzett PEP hatékony ugyan, amíg nem lépett be nagy mennyiségű vírus az idegrendszerbe (hiszen az általa kiváltott Th2-immunitás megállíthatja a vírust a periférián), de hatásatlannak bizonyul a már kialakult idegrendszeri betegségnél alkalmazva (mivel csak a humán gyógyászatban nem használatos, élő-attenuált vakcinák indukálnak Th1-specifikus immunválaszt).

A KÖZPONTI IDEGRENDSZER GYULLADÁSOS FOLYAMATAINAK MEGFELELŐ SZABÁLYOZÁSA

Az eddig említett szempontokat figyelembe véve nyilvánvalónak tűnik, hogy egyes gyulladáshoz vezető kaszkádok elengedhetetlenek a veszettség elleni sikeres immunválaszhoz. A vírushatás hatására termelődő gyulladáshoz kemokinek

Ha a vírus elérte az idegrendszert, a túlélés szempontjából a legfontosabb tényező a neutralizáló ellenanyagok jelenléte az agyvelőben

A RABV-fertőzés felszámolásához az agyvelőbe áramló B-lymphocyták által helyben termelt ellenanyagok szükségesek

Veszettség esetén a fokozott gyulladási jelleg szövethárosodást okozhat az agyvelőben

pl. az immunsejtek összegyűjtésében, és a vér-agy-gát átjárhatóságának fokozásában játszanak fontos szerepet, az I-es és II-es típusú IFN-ok egymás hatását erősítve közvetlen vírusellenes hatást fejtenek ki, míg egyes interleukinok termelődése az adaptív immunválasz folyamatait segítik elő. Ugyanakkor ismert az is, hogy veszettség esetén a fokozott gyulladási jelleg szövethárosodást okozhat az agyvelőben, ami a betegség progresszióját gyorsíthatja, csökkentve a túlélés esélyét (17, 46). Kimutatták pl., hogy az oxidatív ágensek, elsősorban a nitrogén-monoxid (NO) termelődéséért felelős iNOS indukciója (főleg a mikroglia- és NK-sejtek által) káros hatású és gyorsítja az elhullást egerekben, azonban a gátlásával a túlélési idő nő (55, 59, 103). Hasonló a helyzet a gyulladási citokinek egyik fontos képviselőjével, a TNF- α -val is, amelynek magas szintje a KIR-ben súlyosbítja a betegséget (96), míg csökkent termelődése összefüggésbe hozható a fokozott túléléssel (65). Bár az idegsejtek apoptózisa RABV-fertőzésnél nem jelentős, főleg vad-típusú törzseknél (ld. korábban); egy másik sejthalál-út, a caspase-1 (Casp-1) által irányított piroptózis számottevő károsodást okoz az idegszövetben. A programozott sejthalálnak ez a gyulladási folyamatokkal kísért formája jelenleg élénk tudományos érdeklődés tárgya. Egy vizsgálat szerint Casp-1-hiányos egerekben az attenuált vírusfertőzés súlyosabb lefolyású (44), ami arra utal, hogy a piroptózis segít kontrollálni a vírust a KIR-ben. Más kutatások azonban arra a következtetésre jutottak, hogy a piroptózis inkább káros, mert az idegsejtek kiterjedt pusztulását okozza (46), és a Casp-1 gátlása növeli a túlélési időt egérmódelben (95). Saját vizsgálataink is ezt támasztják alá: virulens RABV-vel fertőzött egerek túlélési aránya növelhető egy kombinációs kezeléssel, amelynek komponensei Casp-1 gátló, TNF- α -gátló és mitogén-aktivált protein- (MAP-) kináz-gátló szerek (61). Az ellentmondásos eredményekre magyarázattal szolgálhat az a tény, hogy a RABV elleni immunválasz időbeli lefolyására két nagyobb hullám jellemző. A korai válasz a veleszületett kaszkádok gyors aktivációján alapul: erős gyulladási jelleg, kemotaktikus környezet kialakulása és IFN-hatás kíséri (3, 6, 67.). A második hullámban a hangsúly az adaptív immunfolyamatokra, agyi ellenanyag-termelésre helyeződik át (32, 51, 77); ebben a szakaszban a gyulladási környezet már inkább ártalmas. A gyulladási kaszkádokra *ab ovo* képtelen knockout egerekben a korai válasz hiányos, és ez gyengíti a későbbi humorális immunitás serkentését is. A Casp-1-gátló és egyéb immunmoduláns szerekkel történő kezelés pedig a késői szakaszban fellépő túlzott gyulladás és piroptotikus sejthalál csökkentésével javíthat a túlélésen. Az mindenesetre kétségtelen, hogy az idegrendszeri gyulladási ellenes és -serkentő hatások pontos egyensúlya és szabályozása még nem teljesen ismert RABV fertőzés esetén, és tovább bonyolítja a helyzetet, hogy a folyamatok eltérnek különböző vírustörzsek és különböző gazdafajok esetében egyaránt. Ez megnehezíti az esetleges kezelési módszerek kifejlesztését is, és rávilágít, hogy további alapos kutatások szükségesek a veszettség immunológiájának e területén.

JÖVŐBELI KILÁTÁSOK

Az OIE, a WHO és a FAO célkitűzése, hogy 2030-ra nullára csökkenjen a kutya által közvetített veszettség miatti emberi halálozások száma

2015. decemberében az OIE, a WHO és a FAO egy globális szintű keretprogramot fogadott el, amelynek célkitűzése, hogy 2030-ra nullára csökkenjen a kutya által közvetített veszettség miatti emberi halálozások száma (1). Bár a veszettséget teljes egészében valószínűleg nem lehet eradikálni a Földről a gazdafajok nagy száma és a denevérveszettség miatt (89), az említett cél elérése is óriási jelentőségű lenne, mivel a lyssavírusok okozta emberi halálozások több mint 99%-a kutya eredetű. Az ambiciózus cél megvalósulásához egyrészt komoly nemzetközi együttműködésre van szükség a tudományos közösség, a globális szervezetek és az endémiás országok döntéshozói között; másrészt nélkülözhetetlen a

Egy endémiás területen elegendő a kutyák 70%-ának vakcinázása 7 éven keresztül az urbánus veszettség felszámolásához

védekezésre fordított jelenlegi költségek többszörösét biztosítani elsősorban a kutyák vakcinázására, nyilvántartására, és a veszélynek kitett területen élő lakosság tájékoztatására (26, 89). Megbízható adatok szerint egy endémiás területen elegendő a kutyák 70%-nak vakcinázása 7 éven keresztül az urbánus veszettség felszámolásához (106). A veszettség által leginkább érintett szubszaharai afrikai és egyes ázsiai területeken a laboratóriumi diagnosztikai háttér infrastrukturális és személyzeti hiányosságokkal küzd, továbbá a magas költségek miatt nem áll rendelkezésre elegendő vakcina és hiperimmun savó (hRIG) a PEP-hez. Nagy szükség van hatékonyabb vakcinák kifejlesztésére elsősorban a közegészségügy számára; komoly problémát okoz ugyanis, hogy a jelenleg forgalomban lévő készítményekből 3–5 adag beadása szükséges a megfelelő védettség kialakulásához. Hasonlóképpen fontos a poliklonális hRIG lecserélése megbízhatóbb, egységesebb hatású és olcsóbban előállítható monoklonális ellenanyagokra (26). Ezek nagy előnye, hogy – a veszettség kórfejlődését és immunológiáját érintő új eredményeket figyelembe véve – sokféleképpen módosíthatók (pl. fokozható az átjutásuk a vér-agy gáton), így a fertőzés későbbi szakaszában (akár röviddel a klinikai tünetek megjelenése után) is reményt adhatnak a túlélésre (9, 72, 79, 99, 101). A már kialakult humán megbetegedések kezelésére alkalmas terápiás módszerek kifejlesztése szintén a közeljövő feladata. Az igazolt *in vitro* és *in vivo* hatásosság mellett fontos a megfelelő célbajuttató rendszerek kifejlesztése is, hogy a terapeutikumok/azok kombinációi kellő koncentrációban legyenek jelen a KIR-ben. Az előrehaladott veszettség esetleges meggyógyításán kívül már az is nagy áttörést jelenthet, ha egy terápiás módszer képes jelentősen megnyújtani a sikeres PEP időablakát. Az intenzív kutatómunka és a vírus elleni védekezés világszintű megszervezésében végzett erőfeszítés csak együttesen adhat reményt rá, hogy az elkövetkező évtizedekben sikeresen visszaszorítsuk az egyik legveszélyesebb zoonózist, a veszettséget.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A veszettséggel kapcsolatos kutatásaink az ASKLEPIOS (Advanced Studies of Knowledge in Lyssavirus Pathogenesis Improving Options of Survival) FP7-602825 Európai Unió projekt keretében valósultak meg.

IRODALOM

1. ABELA-RIDDER, B. – KNOPF, L. et al.: 2016: the beginning of the end of rabies? *Lancet Glob. Health*, 2016. 4. e780–e781.
2. ALTER, A. – DUDDY, M. et al.: Determinants of human B cell migration across brain endothelial cells. *J. Immunol.*, 2003. 170. 4497–4505.
3. APPOLINÁRIO, C. M. – ALLENDORF, S. D. et al.: Profile of Cytokines and Chemokines Triggered by Wild-Type Strains of Rabies Virus in Mice. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2016. 94. 378–383.
4. BALOUL, L. – CAMELO, S. – LAFON, M.: Up-regulation of Fas ligand (FasL) in the central nervous system: a mechanism of immune evasion by rabies virus. *J. Neurovirol.*, 2004. 10. 372–382.
5. BALOUL, L. – LAFON, M.: Apoptosis and rabies virus neuroinvasion. *Biochimie*, 2003. 85. 777–788.
6. BARKHOUSE, D. A. – GARCIA, S. A. et al.: Expression of interferon gamma by a recombinant rabies virus strongly attenuates the pathogenicity of the virus via induction of type I interferon. *J. Virol.*, 2015. 89. 312–322.
7. BAUER, A. – NOLDEN, T. et al.: Anterograde glycoprotein-dependent transport of newly generated rabies virus in dorsal root ganglion neurons. *J. Virol.*, 2014. 88. 14172–14183.
8. BEN KHALIFA, Y. – LUÇO, S. et al.: The matrix protein of rabies virus binds to RelAp43 to modulate NF-κB-dependent gene expression related to innate immunity. *Sci Rep.*, 2016. 6. 39420.
9. BOTH, L. – VAN DOLLEWEERD, C. et al.: Production, characterization, and antigen specificity of recombinant 62-71-3, a candidate monoclonal antibody for rabies prophylaxis in humans. *FASEB J.*, 2013. 27. 2055–2065.
10. BRZÓZKA, K. – FINKE, S. – CONZELMANN, K. K.: Identification of the rabies virus alpha/beta interferon antagonist: phosphoprotein P interferes with phosphorylation of interferon regulatory factor 3. *J. Virol.*, 2005. 79. 7673–7681.
11. BRZÓZKA, K. – FINKE, S. – CONZELMANN, K. K.: Inhibition of interferon signaling by rabies virus phosphoprotein P: activation-dependent binding of STAT1 and STAT2. *J. Virol.*, 2006. 80. 2675–2683.

12. CAILLET-SAGUY, C. – MAISONNEUVE, P. et al.: Strategies to interfere with PDZ-mediated interactions in neurons: What we can learn from the rabies virus. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2015. 119. 53–59.
13. CAROSELLA, E. D. – MOREAU, P. et al.: HLA-G: a shield against inflammatory aggression. *Trends Immunol.*, 2001. 22. 553–555.
14. CHAI, Q. – HE, W. Q. et al.: Enhancement of blood–brain barrier permeability and reduction of tight junction protein expression are modulated by chemokines/cytokines induced by rabies virus infection. *J. Virol.*, 2014. 88. 4698–4710.
15. CHENIK, M. – CHEBLI, K. – BLONDEL, D.: Translation initiation at alternate in-frame AUG codons in the rabies virus phosphoprotein mRNA is mediated by a ribosomal leaky scanning mechanism. *J. Virol.*, 1995. 69. 707–712.
16. CHOPY, D. – DETJE, C. N. et al.: The type I interferon response bridges rabies virus infection and reduces pathogenicity. *J. Neurovirol.*, 2011. 17. 353–367.
17. CHOPY, D. – POTLICHET, J. et al.: Ambivalent role of the innate immune response in rabies virus pathogenesis. *J. Virol.*, 2011. 85. 6657–6668.
18. DAVIS, A. D. – RUDD, R. J. – BOWEN, R. A.: Effects of aerosolized rabies virus exposure on bats and mice. *J. Infect. Dis.*, 2007. 195. 1144–1150.
19. DIETZSCHOLD, B. – LI, J. et al.: Concepts in the pathogenesis of rabies. *Future Virol.*, 2008. 3. 481–490.
20. DORFMEIER, C. L. – SHEN, S. et al.: Reinvestigating the role of IgM in rabies virus postexposure vaccination. *J. Virol.*, 2013. 87. 9217–9222.
21. FABER, M. – PULMANAUSAHAKUL, R. et al.: Overexpression of the rabies virus glycoprotein results in enhancement of apoptosis and antiviral immune response. *J. Virol.*, 2002. 76. 3374–3381.
22. FAUL, E. J. – WANJALLA, C. N. et al.: Rabies virus infection induces type I interferon production in an IPS-1 dependent manner while dendritic cell activation relies on IFNAR signaling. *PLoS Pathog.*, 2010. 6. e1001016.
23. FERNANDES, E. R. – DE ANDRADE, H. F. et al.: In situ apoptosis of adaptive immune cells and the cellular escape of rabies virus in CNS from patients with human rabies transmitted by *Desmodus rotundus*. *Virus Res.*, 2011. 156. 121–126.
24. FINKE, S. – CONZELMANN, K. K.: Dissociation of rabies virus matrix protein functions in regulation of viral RNA synthesis and virus assembly. *J. Virol.*, 2003. 77. 12074–12082.
25. FINKE, S. – MUELLER-WALDECK, R. – CONZELMANN, K. K.: Rabies virus matrix protein regulates the balance of virus transcription and replication. *J. Gen. Virol.*, 2003. 84. 1613–1621.
26. FOOKS, A. R. – CLIQUET, F. et al.: Rabies. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2017. 3. 17091.
27. FORRÓ B. – BÁNYAI K. – SÓS E. – HORNYÁK Á.: A denevérveszétség aktuális helyzete Magyarországon. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2018. 140. 485–494.
28. GLUSKA, S. – ZAHAVI, E. E. et al.: Rabies Virus Hijacks and accelerates the p75NTR retrograde axonal transport machinery. *PLoS Pathog.*, 2014. 10. e1004348.
29. GNANADURAI, C. W. – ZHOU, M. et al.: Presence of virus neutralizing antibodies in cerebral spinal fluid correlates with non-lethal rabies in dogs. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2013. 7. e2375.
30. HEMACHUDHA, T. – UGOLINI, G. et al.: Human rabies: neuro-pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.*, 2013. 12. 498–513.
31. HOOPER, D. C. – MORIMOTO, K. et al.: Collaboration of antibody and inflammation in clearance of rabies virus from the central nervous system. *J. Virol.*, 1998. 72. 3711–3719.
32. HOOPER, D. C. – PHARES, T. W. et al.: The production of antibody by invading B cells is required for the clearance of rabies virus from the central nervous system. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2009. 3. e535.
33. HORNING, V. – ELLEGAST, J. et al.: 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science*, 2006. 314. 994–997.
34. HOROWITZ, A. – BEHRENS, R. H. et al.: NK cells as effectors of acquired immune responses: effector CD4+ T cell-dependent activation of NK cells following vaccination. *J. Immunol.*, 2010. 185. 2808–2818.
35. HUANG, J. – ZHANG, Y. et al.: The ectodomain of rabies virus glycoprotein determines dendritic cell activation. *Antiviral Res.*, 2017. 141. 1–6.
36. IMPROTA, T. – PINE, R. – PFEFFER, L. M.: Interferon-gamma potentiates the antiviral activity and the expression of interferon-stimulated genes induced by interferon-alpha in U937 cells. *J. Interferon Res.*, 1992. 12. 87–94.
37. ITO, N. – MOSELEY, G. W. et al.: Role of interferon antagonist activity of rabies virus phosphoprotein in viral pathogenicity. *J. Virol.*, 2010. 84. 6699–6710.
38. JACKSON, A. C. – RANDLE, E. et al.: Neuronal apoptosis does not play an important role in human rabies encephalitis. *J. Neurovirol.*, 2008. 14. 368–375.
39. JACKSON, A. C.: Rabies virus infection: an update. *J. Neurovirol.*, 2003. 9. 253–258.
40. JOHNSON, N. – PHILLPOTTS, R. – FOOKS, A. R.: Airborne transmission of lyssaviruses. *J. Med. Microbiol.*, 2006. 55. 785–790.
41. KAMMOUNI, W. – WOOD, H. et al.: Rabies virus phosphoprotein interacts with mitochondrial Complex I and induces mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *J. Neurovirol.*, 2015. 21. 370–382.
42. KATZ, I. S. S. – GUEDES, F. et al.: Immunological aspects of rabies: a literature review. *Arch. Virol.*, 2017. 162. 3251–3268.
43. KAWAI, T. – AKIRA, S.: Toll-like receptor and RIG-I-like receptor signaling. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2008. 1143. 1–20.
44. KIP, E. – NAZÉ, F. et al.: Impact of caspase-1/11, -3, -7, or IL-1 β /IL-18 deficiency on rabies virus-induced macrophage cell death and onset of disease. *Cell Death Discov.*, 2017. 3. 17012.
45. KLINGEN, Y. – CONZELMANN, K. K. – FINKE, S.: Double-labeled rabies virus: live tracking of enveloped virus transport. *J. Virol.*, 2008. 82. 237–245.
46. KORAKA, P. – MARTINA, B. E. E. et al.: Analysis of Mouse Brain Transcriptome After Experimental Duvenhage Virus Infection Shows Activation of Innate Immune Response and Pyroptotic Cell Death Pathway. *Front. Microbiol.*, 2018. 9. 397.
47. LAFON, M. – MÉGRET, F. et al.: Detrimental contribution of the immuno-inhibitor B7-H1 to rabies virus encephalitis. *J. Immunol.*, 2008. 180. 7506–7515.
48. LAFON, M.: Immunology. In: JACKSON A. C. – WUNNER, W. H. (szerk.): *Rabies*. Academic Press. Oxford, 2007. 500.
49. LAFON, M.: Modulation of the immune response in the nervous system by rabies virus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2005. 289. 239–258.

50. LAFON, M.: Rabies virus receptors. *J. Neurovirol.*, 2005. 11. 82–87.
51. LEBRUN, A. – PORTOCARRERO, C. et al.: T-bet Is Required for the Rapid Clearance of Attenuated Rabies Virus from Central Nervous System Tissue. *J. Immunol.*, 2015. 195. 4358–4368.
52. LI, J. – ERTEL, A. et al.: Postexposure treatment with the live-attenuated rabies virus (RV) vaccine TriGAS triggers the clearance of wild-type RV from the Central Nervous System (CNS) through the rapid induction of genes relevant to adaptive immunity in CNS tissues. *J. Virol.*, 2012. 86. 3200–3210.
53. LI, J. – MCGETTIGAN, J. P. et al.: Infection of monocytes or immature dendritic cells (DCs) with an attenuated rabies virus results in DC maturation and a strong activation of the NF κ B signaling pathway. *Vaccine*, 2008. 26. 419–426.
54. LI, X. Q. – SARMENTO, L. – FU, Z. F.: Degeneration of neuronal processes after infection with pathogenic, but not attenuated, rabies viruses. *J. Virol.*, 2005. 79. 10063–10068.
55. LIAO, P. H. – HSU, Y. H. et al.: Involvement of extraneural tissues and upregulation of inducible nitric oxide synthase after experimental infection with rabies virus in BALB/c mice and LEW/SsN rats. *Pathol. Int.*, 2012. 62. 619–627.
56. LIEU, K. G. – BRICE, A. et al.: The rabies virus interferon antagonist P protein interacts with activated STAT3 and inhibits Gp130 receptor signaling. *J. Virol.*, 2013. 87. 8261–8265.
57. LUO, S. – DELMAS, O. et al.: RelA μ 3, a member of the NF- κ B family involved in innate immune response against Lyssavirus infection. *PLoS Pathog.*, 2012. 8. e1003060.
58. LYTLE, A. G. – SHEN, S. et al.: Lymph node but not intradermal injection site macrophages are critical for germinal center formation and antibody responses to rabies vaccination. *J. Virol.*, 2015. 89. 2842–2848.
59. MADHU, B. P. – SINGH, K. P. et al.: Role of nitric oxide in the regulation of immune responses during rabies virus infection in mice. *Virusdisease*, 2016. 27. 387–399.
60. MAIER, T. – SCHWARTING, A. et al.: Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin. Infect. Dis.*, 2010. 50. 1112–1119.
61. MAROSI, A. – DUFKOVA, L. et al.: Combination therapy of rabies-infected mice with inhibitors of pro-inflammatory host response, antiviral compounds and human rabies immunoglobulin. *Vaccine*, 2019. 37. 4724–4735.
62. MASATANI, T. – ITO, N. et al.: Amino acids at positions 273 and 394 in rabies virus nucleoprotein are important for both evasion of host RIG-I-mediated antiviral response and pathogenicity. *Virus Res.*, 2011. 155. 168–174.
63. MASATANI, T. – ITO, N. et al.: Rabies virus nucleoprotein functions to evade activation of the RIG-I-mediated antiviral response. *J. Virol.*, 2010. 84. 4002–4012.
64. MATSUMOTO, M. – TANAKA, N. et al.: Activation of the transcription factor ISGF3 by interferon- γ . *Biol. Chem.*, 1999. 380. 699–703.
65. MEHTA, S. – ROY, S. et al.: Exogenous interferon prolongs survival of rabies infected mice. *Virusdisease*, 2015. 26. 163–169.
66. MESSENGER, S. L. – SMITH, J. S. – RUPPRECHT, C. E.: Emerging epidemiology of bat-associated cryptic cases of rabies in humans in the United States. *Clin. Infect. Dis.*, 2002. 35. 738–747.
67. MIAO, F. M. – ZHANG, S. F. et al.: Comparison of immune responses to attenuated rabies virus and street virus in mouse brain. *Arch. Virol.*, 2017. 162. 247–257.
68. MICHLMAYR, D. – MCKIMMIE, C. S. et al.: Defining the chemokine basis for leukocyte recruitment during viral encephalitis. *J. Virol.*, 2014. 88. 9553–9567.
69. MITRABHAKDI, E. – SHUANGSHOTI, S. et al.: Difference in neuro-pathogenetic mechanisms in human furious and paralytic rabies. *J. Neurol. Sci.*, 2005. 238. 3–10.
70. MOLNÁR V. – PÁLFI V. – BEREGI A. – MOLNÁR Z.: Denevérvészetség hazai kimutatása. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2008. 130. 629–634.
71. MORETTA, A. – MARCENARO, E. et al.: NK cells at the interface between innate and adaptive immunity. *Cell Death Differ.*, 2008. 15. 226–233.
72. MÜLLER, T. – DIETZSCHOLD, B. et al.: Development of a mouse monoclonal antibody cocktail for post-exposure rabies prophylaxis in humans. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2009. 3. e542.
73. NAKAMICHI, K. – INOUE, S. et al.: Rabies virus stimulates nitric oxide production and CXC chemokine ligand 10 expression in macrophages through activation of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2. *J. Virol.*, 2004. 78. 9376–9388.
74. NAKAMICHI, K. – SAIKI, M. et al.: Rabies virus-induced activation of mitogen-activated protein kinase and NF- κ B signaling pathways regulates expression of CXC and CC chemokine ligands in microglia. *J. Virol.*, 2005. 79. 11801–11812.
75. NIU, X. – TANG, L. et al.: Wild-type rabies virus phosphoprotein is associated with viral sensitivity to type I interferon treatment. *Arch. Virol.*, 2013. 158. 2297–2305.
76. PASDELOUP, D. – POISSON, N. et al.: Nucleocytoplasmic shuttling of the rabies virus P protein requires a nuclear localization signal and a CRM1-dependent nuclear export signal. *Virology*, 2005. 334. 284–293.
77. PHARES, T. W. – KEAN, R. B. et al.: Regional differences in blood-brain barrier permeability changes and inflammation in the apathogenic clearance of virus from the central nervous system. *J. Immunol.*, 2006. 176. 7666–7675.
78. PHARES, T. W. – STOHLMAN, S. A. et al.: Enhanced antiviral T cell function in the absence of B7-H1 is insufficient to prevent persistence but exacerbates axonal bystander damage during viral encephalomyelitis. *J. Immunol.*, 2010. 185. 5607–5618.
79. PHOOLCHAROEN, W. – PREHAUD, C. et al.: Enhanced transport of plant-produced rabies single-chain antibody-RVG peptide fusion protein across an in cellulose blood-brain barrier device. *Plant Biotechnol. J.*, 2017. 15. 1331–1339.
80. PICCINOTTI, S. – WHELAN, S. P.: Rabies Internalizes into Primary Peripheral Neurons via Clathrin Coated Pits and Requires Fusion at the Cell Body. *PLoS Pathog.*, 2016. 12. e1005753.
81. POLLIN, R. – GRANZOW, H. et al.: Membrane and inclusion body targeting of lyssavirus matrix proteins. *Cell Microbiol.*, 2013. 15. 200–212.
82. PRÉHAUD, C. – LAY, S. et al.: Glycoprotein of nonpathogenic rabies viruses is a key determinant of human cell apoptosis. *J. Virol.*, 2003. 77. 10537–10547.
83. PRÉHAUD, C. – WOLFF, N. et al.: Attenuation of rabies virulence: takeover by the cytoplasmic domain of its envelope protein. *Sci. Signal*, 2010. 3. ra5.
84. PRENDERGAST, C. T. – ANDERTON, S. M.: Immune cell entry to central nervous system—current understanding and prospective therapeutic targets. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2009. 9. 315–327.

85. *Rhabdoviridae*. In: MACLACHLAN, N. J. – DUBOVI, E. J. (szerk.): *Fenner's Veterinary Virology (4th Edition)*. Academic Press. Cambridge, Massachusetts, 2011. 327–341.
86. ROCHE, S. – GAUDIN, Y.: Evidence that rabies virus forms different kinds of fusion machines with different pH thresholds for fusion. *J. Virol.*, 2004. 78. 8746–8752.
87. ROY, A. – HOOPER, D. C.: Lethal silver-haired bat rabies virus infection can be prevented by opening the blood-brain barrier. *J. Virol.*, 2007. 81. 7993–7998.
88. ROY, A. – PHARES, T. W. et al.: Failure to open the blood-brain barrier and deliver immune effectors to central nervous system tissues leads to the lethal outcome of silver-haired bat rabies virus infection. *J. Virol.*, 2007. 81. 1110–1118.
89. RUPPRECHT, C. – KUZMIN, I. – MESLIN, F.: Lyssaviruses and rabies: current conundrums, concerns, contradictions and controversies. *F1000 Res.*, 2017. 6. 184.
90. RUSSO, M. V. – MCGAVERN, D. B.: Immune Surveillance of the CNS following Infection and Injury. *Trends Immunol.*, 2015. 36. 637–650.
91. SARMENTO, L. – LI, X. Q. et al.: Glycoprotein-mediated induction of apoptosis limits the spread of attenuated rabies viruses in the central nervous system of mice. *J. Neurovirol.*, 2005. 11. 571–581.
92. SCHNELL, M. J. – MCGETTIGAN, J. P. et al.: The cell biology of rabies virus: using stealth to reach the brain. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2010. 8. 51–61.
93. SENBA, K. – MATSUMOTO, T. et al.: Passive carriage of rabies virus by dendritic cells. *Springerplus*, 2013. 2. 419.
94. SHIMIZU, K. – ITO, N. et al.: Sensitivity of rabies virus to type I interferon is determined by the phosphoprotein gene. *Microbiol. Immunol.*, 2006. 50. 975–978.
95. SMREČZAK, M. – ORŁOWSKA, A. et al.: The effect of combined drugs therapy on the course of clinical rabies infection in a murine model. *Vaccine*, 2018. [Epub ahead of print]
96. SOLANKI, A. – RADOTRA, B. D. – VASISHTA, R. K.: Correlation of cytokine expression with rabies virus distribution in rabies encephalitis. *J. Neuroimmunol.*, 2009. 217. 85–89.
97. SRINIVASAN, A. – BURTON, E. C. et al.: Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N. Engl. J. Med.*, 2005. 352. 1103–1111.
98. SUJA, M. S. – MAHADEVAN, A. et al.: Role of apoptosis in rabies viral encephalitis: a comparative study in mice, canine, and human brain with a review of literature. *Patholog. Res. Int.*, 2011. 2011. 374286.
99. TERRY, S. – FRANCA, A. et al.: Protective effect of different anti-rabies virus VHH constructs against rabies disease in mice. *PLoS One*, 2014. 9. e109367.
100. THOULOZE, M. I. – LAFAGE, M. et al.: The neural cell adhesion molecule is a receptor for rabies virus. *J. Virol.*, 1998. 72. 7181–7190.
101. TSEKOA, T. L. – LOTTER-STARK, T. et al.: Efficient In Vitro and In Vivo Activity of Glyco-Engineered Plant-Produced Rabies Monoclonal Antibodies E559 and 62-71-3. *PLoS One*, 2016. 11. e0159313.
102. TUFFEREAU, C. – BÉNÉJEAN, J. et al.: Low-affinity nerve-growth factor receptor (P75NTR) can serve as a receptor for rabies virus. *EMBO J.*, 1998. 17. 7250–7259.
103. UBOL, S. – SUKWATTANAPAN, C. – MANEERAT, Y.: Inducible nitric oxide synthase inhibition delays death of rabies virus-infected mice. *J. Med. Microbiol.*, 2001. 50. 238–242.
104. VELANDIA-ROMERO, M. L. – CASTELLANOS, J. E. – MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ, M.: In vivo differential susceptibility of sensory neurons to rabies virus infection. *J. Neurovirol.*, 2013. [Epub ahead of print]
105. VIDY, A. – EL BOUGRINI, J. et al.: The nucleocytoplasmic rabies virus P protein counteracts interferon signaling by inhibiting both nuclear accumulation and DNA binding of STAT1. *J. Virol.*, 2007. 81. 4255–4263.
106. WALLACE, R. M. – UNDURRAGA, E. A. et al.: Elimination of Dog-Mediated Human Rabies Deaths by 2030: Needs Assessment and Alternatives for Progress Based on Dog Vaccination. *Front. Vet. Sci.*, 2017. 4. 9.
107. WANG, L. – CAO, Y. et al.: Role of the blood-brain barrier in rabies virus infection and protection. *Protein. Cell*, 2013. 4. 901–903.
108. WANG, Z. W. – SARMENTO, L. et al.: Attenuated rabies virus activates, while pathogenic rabies virus evades, the host innate immune responses in the central nervous system. *J. Virol.*, 2005. 79. 12554–12565.
109. WELI, S. C. – SCOTT, C. A. et al.: Rabies virus infection of primary neuronal cultures and adult mice: failure to demonstrate evidence of excitotoxicity. *J. Virol.*, 2006. 80. 10270–10273.
110. WILTZER, L. – OKADA, K. et al.: Interaction of rabies virus P-protein with STAT proteins is critical to lethal rabies disease. *J. Infect. Dis.*, 2014. 209. 1744–1753.
111. YAMAOKA, S. – ITO, N. et al.: Involvement of the rabies virus phosphoprotein gene in neuroinvasiveness. *J. Virol.*, 2013. 87. 12327–12338.
112. YAN, X. – PROSNIAK, M. et al.: Silver-haired bat rabies virus variant does not induce apoptosis in the brain of experimentally infected mice. *J. Neurovirol.*, 2001. 7. 518–527.
113. YANG, Y. – HUANG, Y. et al.: The inability of wild-type rabies virus to activate dendritic cells is dependent on the glycoprotein and correlates with its low level of the de novo-synthesized leader RNA. *J. Virol.*, 2015. 89. 2157–2169.
114. ZAMPIERI, N. – JESSELL, T. M. – MURRAY, A. J.: Mapping sensory circuits by anterograde transsynaptic transfer of recombinant rabies virus. *Neuron*, 2014. 81. 766–778.
115. ZHANG, G. – WANG, H. et al.: Rabies virus glycoprotein is an important determinant for the induction of innate immune responses and the pathogenic mechanisms. *Vet. Microbiol.*, 2013. 162. 601–613.
116. ZHANG, R. – LIU, C. et al.: Rabies viruses leader RNA interacts with host Hsc70 and inhibits virus replication. *Oncotarget*, 2017. 8. 43822–43837.

Közlésre érkező: 2019. ápr. 26.