

**Szent István Egyetem**  
**Állatorvos-tudományi Doktori Iskola**

**Rágcsálók és denevérek adenovírusainak  
genetikai elemzése**

PhD értekezés tézisei

Vidovszky Márton

2015

Szent István Egyetem

Állatorvos-tudományi Doktori Iskola

Témavezető és témabizottsági tagok:

Prof. Dr. Harrach Balázs  
témavezető  
Magyar Tudományos Akadémia  
Agrártudományi Kutatóközpont  
Állatorvos-tudományi Intézet

Prof. Dr. Benkő Mária  
témabizottsági tag  
Magyar Tudományos Akadémia  
Agrártudományi Kutatóközpont  
Állatorvos-tudományi Intézet

## Bevezetés és célkitűzések

Az adenovírusok (AdV) állatorvosi viszonylatban komoly megbetegedéseket és elhullásokat is okozhatnak (pl. a canin AdV-1). Ennek oka gyakran az egyes AdV-ok gazdaváltása lehet, melynek során az új gazdaszervezethez még nem kellően alkalmazkodott. Általában gazdaszervezetspecifikus, fakultatív kórokozók, melyek a gerincesek minden jelentősebb osztályának képviselőiben megtalálhatóak. Az AdV-ok burok nélküli, közepes méretű (70-90 nm), ikozaéder alakú, duplaszálú DNS-vírusok.

Munkám kezdetekor a rágcsálók adenovírusai közül csupán az 1-es típusú egér-AdV (murin AdV-1, MAdV-1) teljes genomszekvenciája volt ismert. Ez a vírus bizonyos egérvonalak újszülött egyedekben encephalomyelitist okoz. Ezzel szemben a szintén régóta ismert, de genomszekvencia szinten még nem vizsgált MAdV-2 enyhébb, főként hasmenéses tüneteket eredményez. A két vírus genomja közötti jelentős eltérést a vírus-DNS restriktív enzimes analízise alapján feltételezték. Mivel a rágcsálók adenovírusai jó modellek lehetnek az AdV-ok humán gyógyászatban való esetleges felhasználásának vizsgálatához, célul tűztük ki a MAdV-2 teljes genomjának molekuláris analízisét. Miközben a MAdV-2 genom-szekvenálásán dolgoztunk, Szlovákiában egy MAdV-3-as típust is izoláltak (pirókegéből, *Apodemus agrarius*), teljes genomszekvenciáját megfejlesztették és értelmezték. Máig csupán ez a 3 MAdV genom ismert.

Hasmenéses tüneteket mutató vörös mókusokból (európai mokus vagy közönséges erdei mokus, *Sciurus vulgaris*), hazai kutatókkal együttműködve írtak le új AdV-t. A mókusok Észak-Nyugat Angliából származtak. Ezt követően több esetet is leírtak Cumbria-ban, Anglesey szigetén Wales-ben, Skóciában és Nagy-Britannia további tartományaiiban is. Az elhullott állatok béltartalmának elektronmikroszkópos vizsgálatával AdV-nak látszó partikulumokat találtak, amiből látszólag sikerült AdV-t izolálni egér eredetű sejtenyészetben. A második passzázst követően azonban a vírus replikációja leállt. Az „izolált” vírus hexon génjének egy rövid szakaszának szekvenciáját meghatározták. A filogenetikai elemzések kimutatták, hogy a mokus-adenovírus 1 (SqAdV-1) mastadenovírus, jól elkülönül az eddig ismert AdV-októl, és külön fajt képvisel. Nagy-Britannián kívül, Németországban, ottani kollégáinkkal együttműködve elsőként mutattunk ki AdV-t mókusokban. Az első kísérletekkor úgy tűnt, hogy sikerült izolálniuk a vírust, ezért kezdtük el a genomjának szekvenálását. Fontosnak tartottuk továbbá szűrővizsgálatok végzését más rágcsálófajok AdV-aira, újabb potenciális AdV modellek felfedezése érdekében.

A denevérek népszerű alanyai a víruskutatásoknak, hiszen bizonyítottan rendkívül sok és érdekes vírus hordozói. Adenovírust eddig csak külföldön izoláltak denevérből, így elhatároztuk a magyarországi denevérfauna minden fajra kiterjedő átfogó AdV szűrését. A denevér-AdV-

okkal való munkánk kezdetekor csupán Japánban (Ijúkjú szigeteki repülőkutyaából, *Pteropus dasymallus yayeyamae*) volt ismeretes AdV izolátum (BtAdV-1). Szűrővizsgálataink kezdetekor egy németországi denevér-AdV izolálása kapcsán keresték meg laboratóriumunkat a vírus molekuláris jellemzésében való segítség kérésével. Ezt a vírust közönséges törpedenevérből (*Pipistrellus pipistrellus*) izolálták és a BtAdV-2 nevet kapta. A BtAdV-2 genom-analízise óta Kínában (*Myotis ricketti*-ből – BtAdV-3) és Indiában (Leschenault-repülőkutyaából, *Rousettus leschenaultii*) is izoláltak AdV-t, de a BtAdV-ok közül máig csak a BtAdV-3 genom-szekvenciáját határozták meg a BtAdV-2-n kívül.

# Anyag és módszer

## A vizsgálati minták eredete

Mind a rágcsáló, mind a denevér minták esetében vizsgáltunk szervhomogenizátum és bélsármintát is. A 64 rágcsálóminta többnyire kollégák gyűjtőmunkájából származott vagy a Fővárosi Állat- és Növénykertből. A rágcsálók rendjének (Rodentia) 3 alrendjéből (Mókuskalkatúak – Sciuromorpha, Egérgalkatúak – Myomorpha, Sülalkatúak – Hystricomorpha) és 6 családjából tartalmaztak mintákat.

A denevérek esetében a 165 magyarországi minta szinte mind gyűjtőmunka során szerzett bélsárminta, míg a 194 németországi minta szervhomogenizátumokat tartalmazó mintagyűjtemény volt. A denevérminták a Magyarországon előforduló mind a 28 fajt képviselték, melyek a Denevérek rendjének (Chiroptera) mindkét alrendjéhez és 3 családhoz tartoztak.

A teljesgenom-szinten vizsgált AdV-okhoz minden esetben külföldi együttműködés során jutottunk (MAdV-2, mókus-AdV-1, denevér-AdV-2). Ezek közül csak a MAdV-2 és a BtAdV-2 izolált vírus.

## Polimeráz láncreakció (PCR), genom-analízis

Az AdV-DNS általános kimutatására a kétkörös, általános Wellehan PCR-t (2004) használtuk. A módszer általános szűrésre alkalmas, de a nem specifikus termékek esetenkénti keletkezése miatt a PCR termékek szekvenálása elengedhetetlen. A tapasztalatok szerint ez a PCR mind az öt eddig elfogadott AdV nemzetség tagjait kimutatja.

A MAdV-2 és SqAdV-1 genomjából minél hosszabb szakaszok szekvenálása céljából további génszakaszokra, célzott, egy- vagy kétkörös, általános PCR-eket alkalmaztunk, amely PCR-ek általában csak a *Mastadenovirus* nemzetség tagjainak felerősítésére voltak alkalmasak. Kétkörös PCR-t alkalmaztunk a IVa2, valamint a pVIII gén egy megőrzött szakaszára, egykörös PCR-t a hexon gén és a pentonbázis szakaszaira. A konszenzus primerek tervezéséhez a közeli rokonságú AdV-ok homológ fehérjéinek aminosav szekvenciáiból pozicionális illesztéseket (alignment) végeztünk. A primerek kiválasztásakor olyan, erősen megőrzött aminosav motívumokat választottunk, amelyek lehetőleg kevés (1–2) kodonnal rendelkező aminosavból álltak. Az oligonukleotidokban az összes lehetséges kodon variáció szerepelt.

Az általános primerekkel felerősített szakaszokat szekvenáláskor az addig megismert szekvenciák alapján tervezett, specifikus primerekkel kötöttük össze. A hosszabb genomszakaszokat úgynevezett primer-sétával szekvenáltuk.

A MAdV-2 szekvenálását svájci kutatókkal együttműködve végeztük, míg a SqAdV-1 szekvenálása kizárólag a laboratóriumunkban folyt. A BtAdV-2 esetében csupán genomanalízist végeztünk.

## Szekvencia-elemzés

A kapott nukleotid-szekvenciát a BioEdit programmal jelenítettük meg, ellenőriztük minőségét és javítottuk az esetleges hibákat. A teljes vagy részleges genom-szekvenciák töredékeit a Staden szekvencia elemző programcsomagot alkalmazva, a Gap4 programmal illesztettük össze.

Az újonnan kimutatott nukleotid-szekvenciák AdV eredetét elsősorban a BLASTX homológiakereső programmal vizsgáltuk az NCBI honlapján a GenBank adatbázis szekvenciáihoz hasonlítva. A szekvenciákat összehasonlítottuk az általunk meghatározott, de még le nem közölt AdV szekvenciákból álló belső adatbázisunkkal is, a BioEdit programcsomag BLASTX programjának segítségével.

A MAdV-2 és BtAdV-2 teljes, valamint a SqAdV-1 részleges genomszekvenciáját a JavaScript DNA Translator 1.1 programmal vizsgáltuk. Az így nyert ORF-ek génként való működését homológiájuk, elhelyezkedésük és méretük alapján valószínűsítettük. A potenciális splicing donor és akceptor helyeket egyedi vizsgálattal határoztuk meg a konszenzusos szignálokat keresve. A pozícionális illesztéseket a MultAlin és Genedoc programokkal végeztük.

Filogenetikai számításokhoz három különböző módszert is alkalmaztunk. Mivel rövid génszakaszok esetében, a valószínűséget számító bonyolultabb módszerek megbízható alkalmazásához az adatmennyiség nem bizonyult elégségesnek, inkább a távolsági analízist (protein distance matrix) alkalmaztuk. Ehhez a PHYLIP programcsomag ProtDist programját használtuk, majd a Fitch programot teljes átrendezés (global rearrangement) funkcióval, amely az első számítás eredményeként nyert fa minden ágának helyzetét egyenként újra vizsgálja.

Hosszabb szekvenciaadatok, illetve teljes gének esetében a legnagyobb valószínűség (maximum likelihood), illetve a Bayes módszert alkalmaztuk. E számításokat a Topali 2.5 programcsomag PhyML és MrBayes programjaival végeztük. A lehető legjobb eredmény érdekében, először modellválasztási számítást végeztünk. Teljes fehérjék esetében bootstrap számítást is végeztünk, ami a meglévő pozícionális illesztésből véletlenszerű mintákat vesz, ezekre végzi el a számítást, majd statisztikát készít. A bootstrap számítást általában 100 mintavétellel végeztük. A távolsági analíziseket, a legnagyobb valószínűség számítás esetében bootstrap értékekkel, a párizsi Pasteur Intézet honlapján, a Mobyly internetes portálon végeztük. Modellválasztásra a Topali 2.5 programcsomagot, majd a ProtTest programot használtuk. A kész törzsfákat a FigTree v1.4 programmal jelenítettük meg és szerkesztettük.

# Eredmények

## Új adenovírusok

A 64 rágcshalóminta közül (26 szervhomogenizátum, 38 bélsárminta) 17 bizonyult PCR-pozitívnak (3 szerv és 14 bélsár), ami 26,56%-os pozitivitást jelent. A 17 minta 3 fajhoz tartozott és 4 különböző AdV-szekvenciát mutattunk ki belőlük, amelyek közül 3 bizonyult újnak. Eddig ismeretlen AdV-szekvenciát mutattunk ki mezei pocok (*Microtus arvalis*) és vízidiszó (*Hydrochoerus hydrochaeris*) szervmintáiból, valamint pirók erdeiegegéből (*Apodemus agrarius*). A 15 pozitív pirókegér-minta közül 2-ből a murin AdV-4-nek elnevezett új AdV szekvenciát (egy szervhomogenizátum és egy bélsárminta), míg 13-ból a korábban Szlovákiában izolált MAdV-3-at sikerült kimutatni (mind bélsárminta). A szlovákiai izolátumban az E1B 19K gén csonka (csupán 24 aminosavat kódoló) változata van jelen. Az általunk hazai populációban talált AdV-ből felerősített E1B 19K gén 4 nukleotid eltérést mutatott a szlovákiaihoz képest, ami 2 aminosav változást okozott, többek között éppen a stop kodonnál. Így az általunk kimutatott MAdV-3-ban „teljes”, 174 aminosav hosszú fehérjét kódoló E1B 19K gén van jelen.

Összesen 359 denevérmintát vizsgáltunk 28 denevérfajból (194 minta 17 fajból Németországról, 165 minta 28 fajból Magyarországról), mely fajok közül 18-ból mutattuk ki AdV jelenlétet. Az 57 pozitív mintából 21 származott Mo.-ról és 36 No.-ból. Harmincnégy AdV szekvenciát különítettünk el, amelyek közül 31 újnak bizonyult. Ezek mindegyike a *Mastadenovirus* nemzetségbe tartozik.

## Genomanalízis

A MAdV-2 K87 genomja 35.203 bp hosszúnak bizonyult, viszonylag magas G+C tartalommal (63,35%, GenBank szám: HM049560). Az ITR-ek 121 bp hosszúak, a genomban 28 gént azonosítottunk.

A Németországban heveny hasmenéses tünetek között elhullott vörös mókások belső szerveiben kimutatott SqAdV-1 genomjának 20.602 bp hosszúságú, a IVa2 és a pVIII gének közötti szakaszát szekvenáltuk. Az ismert régió G+C aránya 45,72%, ami kiegyensúlyozottnak tekinthető, és a szakaszon 17, a mastadenovírusok genomszerveződésére jellemző, gént azonosítottunk.

A Németországban izolált BtAdV-2 teljes genomjának szekvenciáját újgenerációs szekvenálással (piroszekvenálással) állapították meg. Az összeállított genomszekvenciát elemezttem, és a többi mastadenovírus genomhoz hasonlítva megállapítottam a géneket, ORF-eket és a feltételezhető splicing helyeket (GenBank szám: JN252129). A genom 31.616 bp

hosszú, átlagos 53,5% G+C tartalommal, 146 bp hosszú ITR-rel rendelkezik, és 31 feltételezhető gént tartalmaz.

## Megbeszélés

### Új adenovírusok

A fajok számát tekintve, sorrendben a rágcsálók és a denevérek rendje a leggazdagabb az emlősök osztályán belül. Mindkét rend humán-egészségügyi jelentősége is nagy vírusrezervoár szerepük miatt.

A világon elsőként mutattuk ki AdV jelenlétét a tengerimalacfélék (Caviidae) családjába tartozó vízidisznóban és a hörcsögfélék (Cricetidae) családjába tartozó mezei pocokban. Igazoltuk a MAdV-3 jelenlétét a magyar vadon élő pirókegér állományban, valamint egy új AdV-t is sikerült kimutatnunk (MAdV-4). A 19 vizsgált mintából 13 lett pozitív MAdV-3-ra, ami a vírus jelentős elterjedtségére enged következtetni. Elsőként sikerült kimutatnunk a SqAdV-1-et a kontinentális Európában, Németországban, mivel korábban csak az Egyesült Királyság szigetein írták le.

Az általam PCR-rel vizsgált, összesen 359 denevér-mintából 57 (15,88%) bizonyult AdV pozitívnak. A pozitív minták aránya a német mintáknál valamivel nagyobb (36/194; 18,55%), míg a magyaroké alacsonyabb volt (21/165; 12,72%). Ez valószínűleg elsősorban a minták eredetének tulajdonítható. A német minták ugyanis mind elhullott állatokból származó belső szervek voltak. A magyar minták jelentősebb része viszont egyéni ürülék vagy végbéltampon-minta volt. Ezeknél a pozitivitás különösen alacsony volt (3/108; 2,7%). Ugyanakkor a hazai denevérkolóniák alól gyűjtött guanó-minták pozitivitását kiemelkedően magasnak találtuk (17/54; 31,48%). A denevérekről, időről-időre bebizonyosodik, hogy számos zoonózisért felelős kórokozó, köztük igen veszélyes vírusok hordozói. A denevérekre hihetetlen nagy biodiverzitás jellemző. Az elhullott, vagy legyengült gerinces állatok szűrésekor, a laboratóriumunkban eddig tapasztalt átlag 10%-os AdV pozitivitáshoz képest, ami az emlősök esetében még ennél is kisebb (2–5%), kiemelkedő a denevérek ilyen magas pozitívítási eredménye. Egy adott denevérfaj egyedeiben előfordulhat több AdV típus is, ugyanúgy, mint más állatokban és az emberben is. Ugyanakkor lehetnek olyan AdV-ok, amelyek több denevérfaj egyedeit is fertőzhetik. Néhány pozitív mintában egynél több AdV típus vagy genetikai változat jelenlétét mutattuk ki. Három esetben azonos AdV-t mutattunk ki földrajzilag igen távoli mintákban. Két alkalommal a minták eltérő eredete Németország és Spanyolország volt, egyszer pedig Németország és Kína. Ugyanakkor nem találtunk szekvencia azonosságot németországi és magyarországi pozitív mintáknál, még megegyező gazdafaj esetében sem,



noha Magyarország közelebb esik földrajzilag Németországhoz, mint Spanyolország. Erre a magyarázat az európai denevérekre jellemző északkelet-délnyugat irányú éves migráció, ami inkább biztosít lehetőséget az útvonal által érintett országokban előforduló egyedek közti vírucserére.

A törzsfa-rekonstrukciók denevérek esetében is alátámasztják az AdV-ok gazdafajaikkal való együtt fejlődését a vonatkozó denevér rendszertan szerint. Legjobban ezt a korábbi Microchiroptera és Megachiroptera alrendekbe tartozó denevérek AdV-ainak tökéletes, elkülönülése mutatja. A Vespertilionidae, Hipposideridae, Rhinolophidae és Pteropodidae denevér családok AdV-ai szintén jól elkülönülő csoportokat alkotnak, noha sajnálatos módon nem teljesen monofiletikusak.

## Genomanalízis

A MAdV-2 teljes genomszekvenciájának elemzése megerősítette a vírus helyét a *Mastadenovirus* nemzetségben. A MAdV-2 GenBank-ba benyújtott első részleges szekvenciái nagyjából megegyeztek az általunk meghatározott genomszekvenciával, eltekintve 12 nt eltéréstől, amelyek 3 leolvasási keret-eltolódást (frame shift) okoztak. Az általunk végzett teljes genomanalízis kijavítja az apró hibákat, és az érintett gének (proteáz és DNS-kötő fehérje) megfelelő hosszúságát is meghatározza. Összehasonlító genomelemzésünk bebizonyította, hogy a MAdV-2 genom (35.203 bp) jelentősen nagyobb méretét a többi murin AdV-hoz képest (MAdV-1 - 30.944 bp, MAdV-3 - 30.570 bp) elsősorban az egyes gének hossza okozza, míg a gének száma alig több vagy azonos. A jelentős méretkülönbség ellenére a három MAdV genom szerveződése nagyon hasonló, mindössze néhány apró eltérés figyelhető meg. Az E3 régióban található 12,5K és az U exon (egy feltételezhető gén első exonja) hiánya a MAdV-1-ben és 3-ban szinte kivételesnek számít. Ezekkel szemben a MAdV-2-ben a homológ ORF-eket azonosítani tudtuk. Míg a MAdV-1 és MAdV-3 szinte bármilyen gént alapul véve a törzsfa-rekonstrukciókban mindig monofiletikusnak bizonyul, a MAdV-2 következetesen ezektől elkülönülő, de velük monofiletikus vagy szomszédos ágat alkot. A filogenetikai vizsgálatokra alapozva megállapíthatjuk, hogy a MAdV-ok tűnnek a legősibbnak az ismert mastadenovírusok közül. Mindhárom MAdV között a teljes genetikai távolság meghaladja az 5–15%-ot, ami a szükséges előfeltétele az AdV-ok külön fajba sorolásának. Ennek következtében, mindhárom MAdV típus külön vírus fajba sorolható.

Mivel a mókus-AdV jelenlétét minden esetben klinikai tüneteket mutató, vagy elhullott vörös mókusokból mutatták ki, egy esetben viszont teljesen egészséges keleti szürkemókusokból, feltételezhetjük, hogy a vörös mókust elterjedési területéről egyre jobban kiszorító, behurcolt, invazív keleti szürkemókus (*Sciurus caroliensis*) lehet a forrása ennek az AdV-nak. A SqAdV-1 vizsgált szakaszának genetikai szerveződését a mastadenovírusokra

jellemzőnek találtuk. A vizsgált régió a minden AdV-ra jellemző szokásos 16, és a csupán a mastadenovírusokra jellemző V-ös gént is tartalmazza. A IVa2, polimeráz, pTP és 33K gén rendelkezik splicing helyekkel, vagyis e gének minden esetben két exonból állnak össze.

Minden eddig talált denevér-AdV, így a BtAdV-2 is a *Mastadenovirus* nemzetségbe tartozik. A mastadenovírusokban az ITR általában hosszabb (93–371 bp), mint más nemzetségek AdV-aiban. Összehasonlítva a közeli rokon CAdV-1 (199 bp) és CAdV-2 ITR-rel (198 bp), a BtAdV-2 ITR-je (146 bp) egy kicsit rövidebb azoknál. A BtAdV-2-n kívül egyedüli denevér-AdV, aminek ismerjük szinte a teljes genomját, a BtAdV-3, ám ennél éppen a végszekvenciákat nem határozták meg, így sajnos az ITR teljes hosszáról nincs információ. Ebből adódik az is, hogy a BtAdV-2 az első denevér-AdV, melynek a teljes genomja ismert. A BtAdV-2 ITR első 40 bp-ja teljesen azonos a CAdV-1 és CAdV-2 ITR-jének ezen szakaszával, ami újabb bizonyíték a denevér-AdV-ok és CAdV-ok közeli genetikai rokonságára. A *Mastadenovirus* nemzetség tagjaira jellemző splicing mintázatot a denevér-adenovírusok (BtAdV-2, BtAdV-3) is igazolják.

A canin AdV-ok (CAdV-1 és -2) mind filogenetikailag, mind pedig genomszerveződésük alapján nagyon hasonlítanak bizonyos denevér-AdV-okra, és feltételezzük, hogy valamilyen denevér-AdV eredettel rendelkeznek. Egy közelmúltban megjelent tanulmányban az 1-es típusú ló-AdV (EAdV-1) teljes genom-szekvenciáját és elemzését közölték. E munka alapján világossá vált, hogy a CAdV-ok mellett az EAdV-1 is valószínűleg denevér-AdV eredetű. Az E3 régió vizsgálata fontos, hiszen az egyik legvariábilisabb régióról van szó, ráadásul az eddig vizsgált itt található fehérjék hatásáról mindig valamilyen gazda-vírus kölcsönhatást moduláló aktivitás igazolódott be. E régióban található gének általában nem homológok, vagy ha igen, azok is csak az egymással nagyon közeli mastadenovírusokban találhatók meg és nincs olyan E3 gén, amely minden mastadenovírusban megtalálható lenne. A BtAdV-2 E3 régiójában a 12,5K-n kívül még egy ORF található, amely homológ a BtAdV-3, valamint a CAdV-1, CAdV-2, és EAdV-1-ben megtalálható E3 ORF-el. Másik, korábban közölt mastadenovírus E3 génnel nem homológ ez az ORF. A hasonlóan változatos E4 régióban a 34K-tól jobbra négy további ORF található a BtAdV-2-ben, az ORFA–D. Ezeknek az ORF-eknek a homológjai a CAdV-okban, BtAdV-3-ban és EAdV-1-ben is megtalálhatóak, noha az általuk kódolt hipotetikus fehérjék szerepe még nem ismert. A törzsfa-rekonstrukciókon a CAdV-ok és az EAdV-1 mindig denevér-AdV-okkal esnek közel egymáshoz, illetve monofiletikusak. Az E3 és E4 régióban tapasztalt hasonlóságuk alapján közeli genetikai rokonságuk megkérdőjelezhetetlen.

## Új tudományos eredmények

1. Adenovírusok jelenlétére PCR-rel vizsgáltam a Magyarországon előforduló összes denevérfajból és a Németországban eddig megfigyelt denevérfajok zöméből gyűjtött mintákat. Kimutattam 31 új adenovírust és megállapítottam, hogy ugyanaz az egyed többféle adenovírossal is fertőzött lehet.
2. Elemeztem az izolált denevér-AdV-2 teljes genomját, és igazoltam egyes állatorvosi szempontból jelentős mastadenovírusok denevér adenovírusokkal közös eredetét.
3. Új AdV-ok jelenlétét mutattam ki rágcsálókban, pirókegérben, mezei pocokban és vízidisznóban. Elsőként publikáltuk a mókus-AdV előfordulását Nagy-Britannia területén kívül.
4. Részt vettem a murin AdV-2 genomjának szekvenálásában, elemeztem és filogenetikailag vizsgáltam eredetét.
5. Meghatároztam és elemeztem a mókus-AdV genom mintegy kétharmadának a DNS-szekvenciáját.
6. A hazai pirókegér populációban a murin AdV-3 jelenlétét többször kimutattam. Megállapítottam az eredeti MAdV-3 izolátumban leírt csonka E1B 19K gén teljes hosszúságú változatát, és hogy az jelen van a vadon élő pirókegerek vírusában.

# Az értekezés alapjául szolgáló publikációk és konferencia közlemények

## Publikációk

- Hemmi, S., Vidovszky, M.Z., Ruminska, J., Ramelli, S., Decurtins, W., Greber, U.F., Harrach, B.: **Genomic and phylogenetic analyses of murine adenovirus 2**, *Virus Res.*, 160. 128-135, 2011. *IF: 2,941*
- Jánoska, M., Vidovszky, M., Molnár, V., Liptovszky, M., Harrach, B., Benkő, M.: **Novel adenoviruses and herpesviruses detected in bats**, *Vet. J.*, 189. 118-21, 2011. *IF: 2,239*
- Peters, M., Vidovszky, M.Z., Harrach, B., Fischer, S., Wohlsein, P., Kilwinski, J.: **Squirrel adenovirus type 1 in red squirrels (*Sciurus vulgaris*) in Germany**, *Vet. Rec.*, 169. 182, 2011. *IF: 1,248*
- Vidovszky, M.Z., Boldogh, S.: **Adenovírusok kimutatása az észak-magyarországi denevérfaunában**, *Magy. Allatorvosok*, 133. 747-753, 2011. *IF: 0,201*
- Kohl, C., Vidovszky, M.Z., Mühlendorfer, K., Dabrowski, P.W., Radonić, A., Nitsche, A., Wibbelt, G., Kurth, A., Harrach, B.: **Genome analysis of bat adenovirus 2: indications of interspecies transmission**, *J. Virol.*, 86. 1888-1892, 2012. *IF: 5,076*
- Vidovszky, M.Z., Kohl, C., Boldogh, S., Görföl, T., Wibbelt, G., Kurth, A., Harrach, B.: **Random sampling of the European bat fauna reveals the existence of numerous hitherto unknown adenovirus**, *Acta Vet. Hung.*, 63. 508-525, 2015 *IF: 0,646*

## Konferencia közlemények

- Vidovszky, M.Z., Harrach, B.: **Novel adenoviruses detected in bats in Hungary**, XV. International Congress of Virology, Sapporo, Japán, 2011.
- Vidovszky, M., Ruminska, J., Ramelli, S., Decurtins, W., Doszpoly, A., Skoda, G., Hemmi, S., Harrach, B., Greber, U.: **Characterisation of the murine adenovirus 2 genome and partial sequences from similar rodent adenoviruses**, *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 58. s112-113. 2011.
- Vidovszky, M.Z., Kohl, C., Boldogh, S., Görföl, T., Wibbelt, G., Kurth, A., Harrach, B.: **Novel adenoviruses detected in bats in Hungary and Germany**, 10<sup>th</sup> International Adenoviral Meeting, Umeå, Svédország, 2012.
- Vidovszky, M.Z., Kohl, C., Boldogh, S., Görföl, T., Wibbelt, G., Kurth, A., Harrach, B.: **PCR screening of the German and Hungarian bat fauna reveals the existence of numerous hitherto unknown adenoviruses**, XVIth International Congress of Virology, Montreal, Kanada, 2014.

## További publikációk

Ballmann, M.S., Vidovszky, M.Z.: **Tág gazdaspektrumú psittacin adenovírus (PsAdV-2) kimutatása különböző papagájfajok hazai egyedeiben**, Magy. Allatorvosok, 135. 78-84, 2013. *IF: 0,185*

Nguyen, T.H., Vidovszky, M.Z., Ballmann, M.Z., Sanz-Gaitero, M., Singh, A.K., Harrach, B., Benkő, M., van Raaij, M.J.: **Crystal structure of the fibre head domain of bovine adenovirus 4, a ruminant adenovirus**, Virol. J., 12. 81, 2015. *IF: 2,181*

## Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kinyilvánítani elsősorban témavezetőmnek Dr. Harrach Balázsnak és Dr. Benkő Máriának a hihetetlen családi légkörért, amit laboratóriumunkban megteremtenek minden egyes diájkunknak, akit csak egy kicsit is érdekel a tudomány. Köszönöm továbbá a sok türelmet, lelkesítést, szakmai tanácsot és támogatást, amellyel a mai napig „tudományos szülőkként” teregetik utamat.

Köszönöm a sok segítséget az összes együttműködőknek, akikkel hónapokon keresztül rágtuk át újra és újra egy-egy tudományos cikk kéziratát; dr. Molnár Viktornak a sok egzotikus állat mintát a Budapesti állatkertből, dr. Egyed Lászlónak, Görföl Tamásnak, dr. Estók Péternek és főként dr. Boldogh Sándornak, akik fáradtságot nem kímélve gyűjtötték számunkra a mintákat; köszönöm továbbá dr. Susan Comptonnak az elszaporított MAdV-2 biztosítását.

Köszönöm minden szakdolgozómnak, Ballmann Mónikának, Görföl Tamásnak és Földes Katalinnak, akik a közös munka során, bizonyos területeken engem is túlnöve, segítettek munkámat. Köszönöm a sok segítséget a laboratóriumban dolgozó minden munkatársamnak, az előttem járóknak, akik bevezettek az egyes munkák és módszerek rejtelmeibe. A teljesség igénye nélkül dr. Kaján Győzőnek, dr. Papp Tibornak, dr. Doszpoly Andornak, dr. Pénzes Juditnak, és baráti szeretettel Jánoska Máténak†, akivel együtt kezdtük el a denevér-AdV-ok csodálatos világának felderítését, és aki sajnos ma már nem lehet köztünk.

Köszönöm a családomnak, Édesapámnak, Édesanyámnak és a testvéreimnek, akik mindig hittek és hisznek bennem, támogattak általános iskola első osztályától kezdve, és példájukkal mindig megerősítettek abban, hogy nincs lehetetlenség, csak tehetetlenség. Köszönöm végül, de nem utolsósorban elragadó feleségemnek Vidovszky Sárának és gyermekeimnek, Hangának és Marcinak, hogy megteremtik nekem azt a családi háttérrel, ami kétségkívül óriási erőt és biztonságot nyújt egy sokszor a tudomány nagy felfedezései és bukásai közt húzódo pengeélen egyensúlyozó kutató számára. Hálás vagyok a disszertáció elkészítésének időszakában tanúsított türelmükért is.

Munkám anyagi feltételeit az OTKA NN107632 számú pályázata biztosította.