

In memoriam Prof. Dr. Berencsi György

Berencsi György szerepe a gyermekbénulás elleni küzdelemben

Role of Professor Berencsi in fights against poliomyelitis

(Elhangzott a Berencsi professzor emléktáblájának avatása alkalmából rendezett emlékülésen az Országos Epidemiológiai Központban, 2013. október 14-én)

N. SZOMOR KATALIN, FARKAS ÁGNES, RIGÓ ZITA, NAGY ORSOLYA, TAKÁCS MÁRIA

Országos Epidemiológiai Központ, Budapest

Összefoglalás: A poliomyelitis kórokozóját a XX. század elején azonosították, a század végére pedig elérhető közelségbe került a kór felszámolása. A cél elérhetővé válhat a védőoltások következetes alkalmazásával, az oltási fegyelem folyamatos fenntartásával, a WHO tagországok számára előírt surveillance tevékenység végzésével valamint a felkészült és a szükséges vizsgálatok elvégzésében jártas laboratóriumok működtetésével. Magyarországon az erre a feladatra kijelölt laboratórium a WHO Poliovírusok Nemzeti Referencia Laboratóriuma, amelynek vezetője, annak megalakulásától kezdve Prof. Dr. Berencsi György lett. Berencsi Tanár úr élete végéig szívügyének tekintette a poliomyelitis ellen folytatott küzdelmet. Sokan tartozunk köszönettel Neki, hiszen számos fiatalabb kollégájának mentora volt. Sokat tett a tudományos ismeretek terjesztésben is, széles látókörű tanár volt, sokak számára. Berencsi György 2013. április 25-én távozott közülünk. Emléktábláját 2013. október 14-én avattuk az Országos Epidemiológiai Központban.

Kulcsszavak: Berencsi György, poliomyelitis, polio eradication

Abstract: The causative agents of poliomyelitis were discovered at the beginning of the 20th century, and the eradication of the disease is likely to be achieved in the near future. To reach such goals, strict vaccination discipline is indispensable and it is also necessary for all WHO member states to carry out expanded surveillance activities and operate well-prepared and proficient laboratories. The poliovirus diagnostic procedures are performed by Poliovirus National Reference Laboratory, which is the WHO accredited laboratory for this work in Hungary. Prof. George Berencsi MD was appointed the Head of Laboratory from its beginning. Fighting against polio was among his most important aims in life. For being a mentor for his younger colleagues, many of us owe him a debt of gratitude. He was an open-minded teacher who passed along scientific knowledge not only for professionals. He passed away on the 25th of April in 2013. His memorial tablet unveiling ceremony was held on the 14th of October in 2013, at the National Center for Epidemiology.

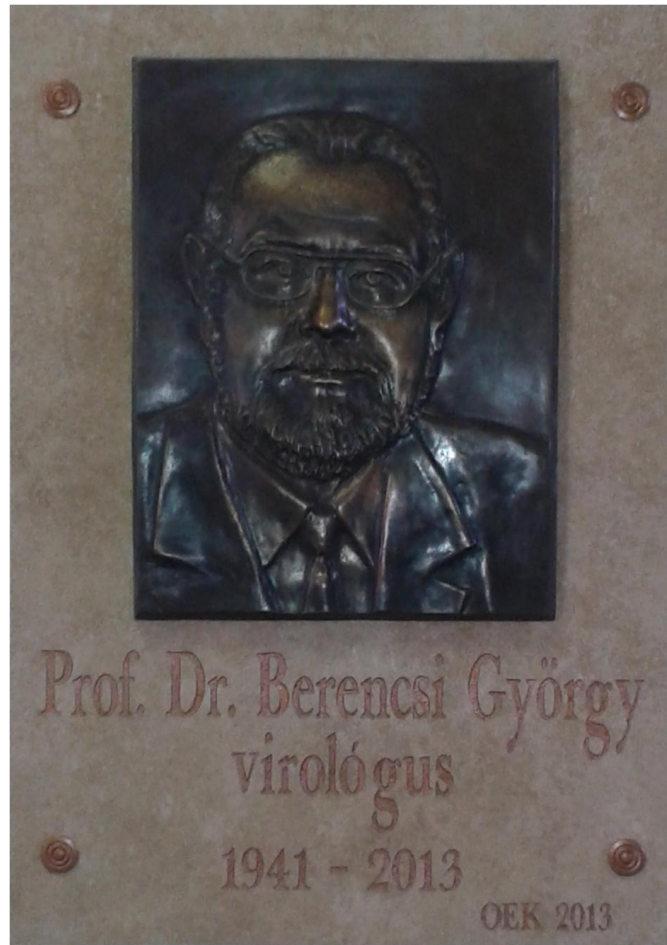
Key words: George Berencsi, poliomyelitis, polio eradication

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY
HEALTH SCIENCE

Benyújtva:
Submitted:
Elfogadva:
Accepted:

58/3 84-95 (2014.)
58/3 84-95 (2014)
2014. január 24
January 24 2014
2014. február 26
February 26 2014

SZOMOR KATALIN PHD
OEK Virologiai Főosztály
1097 Budapest, Albert F. út 2-6.
e-mail: szomor.katalin@oek.antsz.hu
tel.: +361-476-1358;



Prof. Dr. Berencsi György emléktáblája (1941-2013)

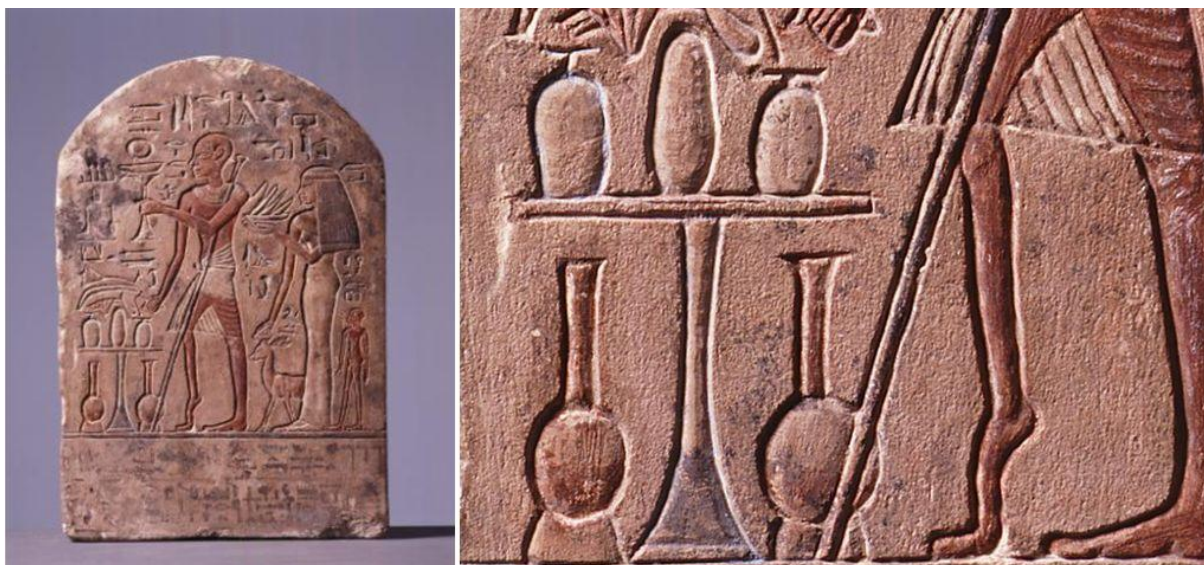
(Az emléktábla Kubaszova Tamara munkája.)

Memorial tablet of Professor George Berencsi MD (1941-2013)

(The memorial tablet is the work of Tamara Kubaszova.)

Bevezetés

A gyermekbenulás (poliomyelitis) – mint annyi más vírus okozta megbetegedés – végigkísérte az emberiség történetét. Nincs ugyan bizonyíték arra, hogy annak az i.e. 1403-1365 körül élt egyiptomi papnak is gyermekbenulás okozta volna a tüneteit, akinek emlékét egy relief őrzi a koppenhágai Ny Carlsberg Glyptotek múzeumban, de mindenesetre az ábrázolás kísértetiesen hasonlít az ún. lólábállásra (*1. ábra*), amely a vírusfertőzést követő, maradandó alsóvégtagi petyhüdt bénulásban szenvedőkre jellemző. A papot ábrázoló relief azonban mára gyakorlatilag egyfajta logójává vált a gyermekbenulás elleni küzdelemnek.



1. ábra: Egyiptomi pap ábrázolása egy i.e. XV.-XIV századból származó reliefen. A pap lábtartása hasonlít a gyermekbénulás egyik vezető tünetére.

Fig 1: An Egyptian stele from XV-XIV century BC represents a priest with a withered leg, which is one of the leading symptoms of polio.

(forrás: <http://www.glyptoteket.com/explore/the-collections/artwork/man-crippled-leg>)

Előzmények

A XVIII-XIX. századot megelőzően nem rendelkezünk megbízható forrásokkal, amelyek a betegség járványos formában való előfordulását hitelt érdemlően bizonyították volna (1). Ennek több oka is lehet. Az egyik, hogy középkorban pusztító járványok eleve csökkentették a fogékony személyek arányát a populációban, megakadályozva ezzel a nagyobb poliomyelitis járványok kialakulását. További ok lehet az is, hogy a halálos kórságok mellett az egy-egy bénulással végződő megbetegedést, a többi, akkortájt gyakori, gyakran fatális kimenetelű megbetegedéshez viszonyítva, annak „enyhe tünetei” miatt valószínűleg nem is vették annyira komolyan, és nem tartották közös eredetűnek, vagy egy járvány részének. Mindenesetre a középkorból nem maradt írásos nyoma annak, hogy nagyobb tömegeket érintő formában zajlott volna olyan megbetegedés, amely az újkori gyermekbénulás járványokhoz hasonlítható.

Az első megbízható, poliomyelitisről szóló írásos emlékek a XVIII. századból maradtak ránk. Dr. Jacob von Heine, német ortopéd orvos 1840-ben végezte az első olyan szisztematikus kutatást, amelynek nyomán a betegségről és annak klinikai következményeiről szóló első hiteles leírás látott napvilágot. Kortársától, Dr. Karl Oskar Medin svéd gyermekorvostól származik az első, pontos tünetleírás, 1890-ből. Az ő munkásságuk nyomán nevezték el a betegséget Heine-Medin kórnak (2). A kórokozó azonosítása 1907-ig váratott magára: Karl Landsteiner és Erwin Popper (osztrák orvosok)

ekkor izolálták elsőként a poliovírust. A vírus három altípusát (PV1, PV2 és PV3) Sir Macfarlane Burnet és Dame Jean MacNamara azonosította 1931-ben. A vírusokat azonban ezidőtájt jóformán csak élő laboratóriumi állatokban sikerült szaporítani, ezért nagy szenzációnak számított, hogy Thomas Weller és Frederick Robbins képesek voltak majomvese-sejtekből előállított sejtvonalon szaporítani a vírust. Ezért a felfedezésükért 1954-ben Nobel díjat kaptak. A módszer kidolgozása valóban nagy ugrás volt a virológia történetében, hiszen a vírusfertőzésre fogékony sejtek tömegének hiánya, fenntartásuk nehézsége volt az a gát, amely az ipari méretekben történő vírustermelés útjában állt.

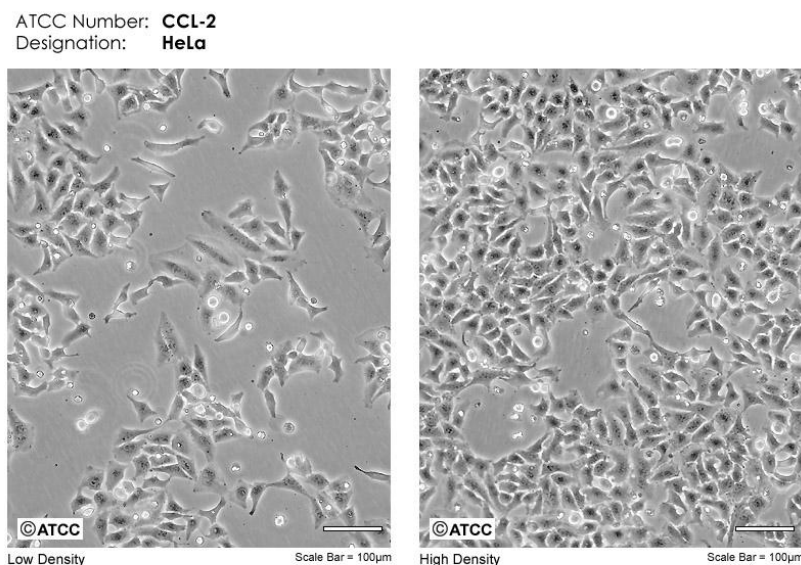
Ám a majomvese sejtvonalak még nem jelentettek azonnali megoldást a problémára, mivel ezek a sejtkultúrák csak néhány szaporodási cikluson keresztül voltak életképesek. Az igazi áttörés Henrietta Lacks szomorú esete kapcsán következett be (2. ábra). Henrietta Lacks 1951-ben méhnyakrák következtében hunyt el (3), öt gyermeket hagyva maga után, ám halála előtt a daganatos szövetének kimetszéséből készült a sokak által csak HeLa-ként ismert, első immortalizált sejtvonal (3. ábra), amely a virológiai kutatások és a vakcinatermelés robbanásszerű fejlődését tette lehetővé. A HeLa korlátlan szaporodó képességét a 18-as genotípusú humán papillomavírus által történt transzformáció okozta.



2. ábra: Henrietta Lacks (1920-1951), akinek korlátlan szaporodóképességű sejtjei (HeLa) sokak életét mentette meg.

Fig 2: Picture of Henrietta Lacks (1920-1951), her immortal cells (HeLa) saved countless lives.

(forrás: http://en.wikipedia.org/wiki/Henrietta_Lacks)



3. ábra: *HeLa: az első és legáltalánosabban használt humán sejtvonall.*

Fig 3: *HeLa cells, the oldest and most commonly used human cell line*

(forrás: <http://www.atcc.org/~media/Attachments/E/7/3/C/1765.ashx>)

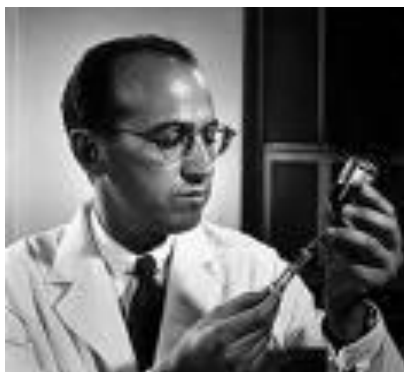
Ebben az időszakban voltak a világon a legkiterjedtebb, legtöbb esetszámmal járó gyermekbénulás járványok is (4). Korabeli beszámolók alapján az elkeseredett szülők a nyár és egyúttal a „gyermekbénulás-szezon” közeledtével nem merték gyermekeiket közösségbe engedni, mert féltek a pár napos lázas állapotot követő, néha életre szóló bénulással járó betegségtől. Jól dokumentált gyermekbénulás járványok Magyarországon 1931-ben, 1947-ben, 1954-ben, 1956-57-ben és 1959-ben voltak. A két utóbbi járvány együttesen, több mint 3500 megfertőződött beteg esetében okozott bénulást és/vagy halált.

A poliovírus fertőzés – csakúgy, mint sok más vírusherfertőzés is – az esetek 99%-ában tünetmentesen lezajlik. A poliovírossal történő fertőzést követően a vírussal szemben életre szóló védettség alakul ki. Az esetek 1-2%-ában azonban a fertőzést követően a vírus bejut a központi idegrendszerbe, megfertőzve a gerincvelő mellső szarvi motoros neuronokat és az azokat körülvevő gliasejteket. A megfertőzött neuronok illetve gliasejtek pusztulása miatt alakul ki a petyhüdt bénulás, amely azonban nem jár érzékkieséssel (5, 6).

A küzdelem kora

A HeLa sejtvonall korlátlan szaporodóképességének köszönhetően valamint a sejt kultúrák folyamatos fenntartásának kidolgozását (sejtvonall létrehozása) követően megkezdődhetett az oltóanyag fejlesztése. Két kutatócsoport egymástól függetlenül jutott el a hatékony vakcina létrehozásáig, az egyiket Jonas Salk (4. ábra), a másikat Albert Sabin (5. ábra) vezette. A két vakcina alapvetően eltérő volt: Salk csoportja előlt kórokozóból készített oltást, amelyet intramuscularis injekció formájában adtak be (7), Sabin munkacsoportja pedig élő,

gyengített virulenciájú (attenuált) vírust tartalmazó vakcinát állított elő, lényegesen egyszerűbb, szájon át beadható cseppek formájában (8). A két vakcina által kiváltott immunválasz is eltért egymástól. Az élő vírust tartalmazó vakcina aktív szaporodásnak indult az oltottak szervezetében, és szemben az elölt vírust tartalmazó oltóanyaggal, robosztus nazális és duodenális szekretoros immunválaszt is indukált.



4. ábra: *Jonas Salk (1914-1995.), a gyermekbénulás ellen elsőként alkalmazott, inaktivált oltóanyag kifejlesztője.*

Fig 4: *Jonas Salk (1914-1995.), who developed the first successful inactivated vaccine against poliomyelitis.*

(forrás: http://en.wikipedia.org/wiki/Jonas_Salk)



5. ábra: *Albert Sabin (1906-1993.), a szájon át adható, élő vírust tartalmazó polio vakcina kifejlesztője.*

Fig 5: *Albert Sabin (1906-1993.), who developed the oral, attenuated polio vaccine.*

(forrás: <http://bigstory.ap.org/content/dr-albert-sabin-1969>)

Az elölt vírust tartalmazó oltóanyagot 1955-ben kezdték használni az Egyesült Államokban, és már az első eredmények sikerrel kecsegtettek. A két évvel később, Genfben megtartott polio konferencián a tudósok a gyermekbénulás járványok megfékezéséről számoltak be az Egyesült Államokban, Dániában és Ausztráliában. Magyarországon 1959-től kezdődően alkalmazták a szájon át adható, attenuált, Sabin munkacsoportja által kifejlesztett vakcinát, amelyet az USA-ban 1962-ben vezettek be.

A vakcináció kezdeti sikereit követően az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 1988-ban a poliovírusok által okozott megbetegedések/bénulások 2000-ig történő globális kiirtását tűzte ki célul (9). Egy kórokozó eradikációjának (10) alapfeltétele, hogy

1. az adott kórokozónak ne legyen természetes állati rezervoárja,
2. a fertőzést követően ne maradjon vissza sokáig tartó hordozói állapot, és tartós immunitás alakuljon ki,
3. hatékony immunizálási lehetőség álljon rendelkezésre.

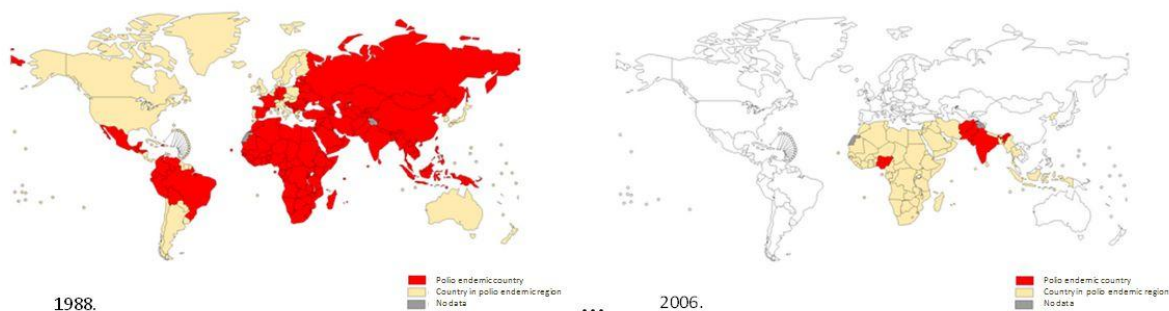
Ezek a feltételek a poliovírus esetén adottak illetve megvalósultak (11).

Az eradikáció véghezviteléhez a WHO 1990-ben kezdeményezte a polio laboratóriumi hálózat (polio laboratory network) létrehozását a vad (WPV) és vakcina eredetű, ún. „visszavadult” (cVDPV) vírusok cirkulációjának monitorozására. A laboratórium Magyarországon is hamarosan megalakult (Poliovirus National Reference Laboratory, Hungary), melynek szakmai vezetője, annak megalakulásától kezdve Prof. Dr. Berencsi György lett. Berencsi Györgynek sokat köszönhetünk mind a poliovírusok laboratóriumi diagnosztikájának magas színvonalú végzésében mind pedig a szakmai utánpótlás nevelésben (12, 13, 14).

A cirkuláló poliovírusok monitorozására a laboratóriumi hálózatban résztvevő WHO tagországok egy ún. AFP (acut flaccid paralysis) surveillance-ot kötelesek működtetni, melynek részét képezi:

1. meghatározott tünet/tünetegyüttes jelentkezésekor az eset jelentése a járványügyi hatóság felé, a klinikus által
2. megfelelő vizsgálati minta beküldése a kijelölt laboratóriumba
3. laboratóriumi diagnosztikai eljárások poliovírus jelenlétének igazolására vagy kizárására
4. pozitív eredmény esetén a vírus eredetének meghatározása klasszikus virológiai és molekuláris módszerekkel

A védőoltások következetes alkalmazásával, az oltási fegyelem betartásával, a tagországok számára előírt AFP surveillance valamint a felkészült és a vizsgálatok elvégzésében jártas laboratóriumok működtetésével (15) a poliovírus endémiás területek látványos zsugorodása tapasztalható 1988. és 2006. között (6. ábra).



6. ábra: Endémiás területek a polio eradikáció kezdetén (1988.) és 2006-ban.

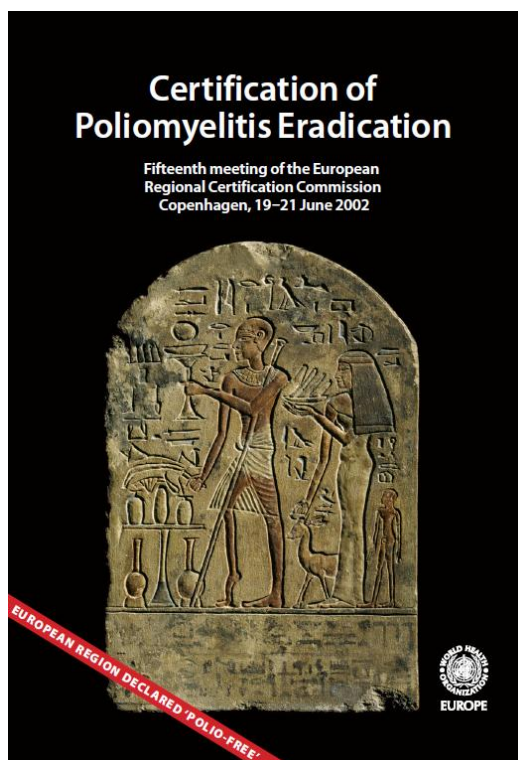
Fig 6: Polio endemic region at the beginning of eradication process (1988.) and later in 2006.

(forrás: <http://www.polioeradication.org/Polioandprevention/Historyofpolio.aspx>)

A polio eradikáció mérföldköveinek számítanak azok a dátumok, amelyek az egyes földrészekén utolsóként regisztrált bénulásos esetek előfordulásának időpontjai:

1. Amerikai kontinens: 1991. Luis Fermin Tenorio (3 éves, észak perui kisfiú)
2. Dél-Kelet Ázsia: 1997. Mum Chanty (15 hónapos kambodzsai kislány,)
3. Európa: 1998. Melik Minas (33 hónapos török kisfiú)

Az európai régió poliomentességét a 2002-ben Koppenhágában tartott polio konferencián deklarálták (7. ábra).



7. ábra: 2002: Európa poliomyelitis mentessé nyilvánításának dokumentuma

Fig 7: Cover page of certificate of poliomyelitis eradication of European Region, 2002.

A poliovírus mentesség elérése azonban csak egy része a folyamatnak, a cél a mentesség folyamatos fenntartása. Ennek igazolására az AFP surveillance mellett javasolt a környezeti minták monitorozása is, amelynek során a széklétszóródás útján terjedő vírus jelenlétét vizsgálják szennyvízmintákban. A környezeti monitorozás szükségességére és fontosságára világított rá az az esemény, hogy Izraelben 2013 februárjától környezeti minták (szennyvíz) vizsgálata során vad, 1-es típusú poliovírus (WPV1) jelenlétét igazolták (2013 februárja és augusztusa között 24 mintavételi helyről származó 67 mintában mutatták ki a vírust). A magas átoltottság következtében azonban megbetegedés nem fordult elő az érintett területen. A környezeti monitorozás azonban segíthet abban, hogy a veszélyt időben felismerjük és hatékonyan tegyünk ellene (16).

A Jemenben és Indonéziában zajló egyedi járványok megfékezését követően 2006-ra már csak négy ország maradt endémiás: Afganisztán, India, Nigéria és Pakisztán. Az endémiás területeken a vírus cirkulációja gyakorlatilag folyamatos. Ezekről a területekről származó vírusok kiindulópontjai lehetnek újabb járványoknak, amennyiben a kórokozó újból behurcolásra kerül a korábban már vad vírustól mentesnek nyilvánított területre. A migráció felerősödése, a háború sújtotta területekről származó menekültek érkezése miatt a behurcolás lehetőségével egyre inkább számolni kell. Természetesen szükséges ehhez az is, hogy az adott területen legyenek fogékony személyek, akiknek szervezetében a vírus – védő ellenanyag hiányában – szaporodni tud. Ha azonban a fogékony személyek a védőoltásokat megfelelő időpontokban, következetesen megkapják, akkor az esetlegesen behurcolt vírus nem jelent veszélyt a védett populációra.

A felejtés kora?

Az eradikáció folyamatában 2011 újabb mérföldkő: az utolsó, vad poliovírus által okozott bénulásos esetet ez év januárjában regisztrálták Indiában, azóta India is poliomentes területnek számít. Joggal gondolhatnánk tehát, hogy ismét elérkeztünk egy újabb rettegett kór felszámolási folyamatának végéhez, és a himlő után a poliovírusok okozta gyermekbénulás is már csak egy rossz emlék marad az emberiség történelmében. Sajnos, mint sok más dolog az életben, ez sem olyan egyszerű. Ahogyan a védőoltásokkal ma már sok súlyos, korábban esetenként halálos kimenetelű betegséget meg lehet előzni, úgy lassan halványulnak az olyan emlékek is, mint a megbetegedéstől vagy a megbetegedés kimenetelétől való félelem. Valószínűleg azért is felejtünk könnyebben, mert a kór áldozatai nincsenek annyira „szem előtt”, mint ahogyan a betegség felszámolásával még aktívan küzdő országokban. Afganisztán, Pakisztán, Nigéria, utcáin járva bármikor találkozhatunk a fertőzés megnyomorodott áldozataival (8. ábra).



8. ábra: A gyermekbenulás egyik áldozata Indiában.

Fig 8: An Indian boy's legs are shrunken from paralysis caused by polio.

(forrás: <http://www.polioeradication.org/Polioandprevention.aspx>)

A felejtést elősegíti, hogy a múlt században zajló utolsó magyarországi gyermekbenulás járványának (1959) azon áldozatai, akik egész életükben utókezelésre szorúlnak, a Szent János Kórház Baba utcai Légzésrehabilitációs osztályán élnek, emiatt ezekkel az emberekkel nem találkozunk minden nap. Talán sokak számára ismerősek a „Szájjal és Lábbal Festő Művészek”, akik közül néhányan a gyermekbenulás miatt lettek egész életükre ennek az intézménynek a lakói.

Az eradikációt veszélyeztetik azok az oltásokat ellenző csoportok is, akik a gyermekbenulások „szelíd” voltára és átvészelésük immunrendszert természetes úton erősítő tulajdonságára hivatkozva utasítják el az oltásokat. Az oltások tehát gyakorlatilag önmaguk áldozataivá váltak: a védőoltások oltalma alatt felnőtt emberek számára korántsem tűnnek már annyira riasztónak a nagyszüleink korában még magas gyermekhalandóságot vagy egy életre szóló, súlyos szövődmény(eke)t okozó betegségek. Nem ritka az sem, hogy ugyanezen csoportok megkérdőjelezzik az eddig felhalmozott tudást, és a nyilvánvaló tényeket (pl. kórokozó – betegség párosítás), kétségbe vonva annak a sok száz kutatónak a munkáját, akik nem ritkán életüket tették fel egy-egy probléma megoldására.

Az oltási fegyelem lazulása – bármilyen okból történjen is – veszélyezteti az eddig elért eredményeket a betegség felszámolásáért végzett munkában (17). Legjobb példa erre a 2013. októberére Szíriában kialakult helyzet. Szíriában már 1999. óta nem fordult elő gyermekbenulás, a polgárháború miatt elmaradt oltások miatt viszont a legkisebbek, akik egyben a legsérülékenyebbek, védelem nélkül maradtak. Az így kialakult fogékony gyermekpopuláció elegendően nagyknak bizonyult ahhoz, hogy a feltételezhetően

Pakisztánból behurcolt 1-es típusú vad poliovírus (WPV1) újbóli cirkulációjához vezessen. A szíriai poliomyelitis járvány következtében 2013 novemberéig 17 gyermek bénult meg (18). Az oltási fegyelem lazulása veszélyezteti továbbá azokat is, akik valamilyen okból nem oltathatók, viszont az oltott környezet és a fogékony populáció hiánya védelmet jelent számukra is.

Engedjék meg, hogy a megemlékezést azzal a mondattal zárjam, amit olyan sokszor hallottunk Gyuri bácsitól, és ami annyira tükrözi az Ő személyes szakmai meggyőződését is: „Az oltatlan gyermek időzített bomba” (Berencsi György)

IRODALOM

REFERENCES

1. *Nathanson N, Martin J*: The epidemiology of poliomyelitis: enigmas surrounding its appearance, epidemicity, and disappearance". *Am J Epidemiol* 1979. 110. 672–92.
2. *Pearce JMS*: Poliomyelitis (Heine-Medin disease)) *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2005. 76.128.
3. *Skloot, R*: The Immortal Life of Henrietta Lacks 2010. Barnes & Noble USA
4. <http://www.polioeradication.org/Polioandprevention/Historyofpolio.aspx>
5. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/polio.pdf>
6. <http://www.who.int/features/factfiles/polio/en/>
7. *Salk JE*: Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis. 1. A preliminary report. *J Am Med Assoc* 1953. 151. 1081–98.
8. *Sabin AB*: Characteristics and genetic potentialities of experimentally produced and naturally occurring variants of poliomyelitis virus *Ann NY Acad Sci* 1955. 61.924–38.
9. World Health Organization. Global polio eradication initiative: strategic plan 2004-2008 Geneva: 2003 WHO. ISBN 92-4-159117-X.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Global disease elimination and eradication as public health strategies. *MMWR* 1999. 48 (Suppl).
11. <http://www.polioeradication.org/Polioandprevention.aspx>
12. *Berencsi G, et al*: Interference among viruses circulating and administered in Hungary from 1931 to 2008. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2010. 57.73-86.
13. *Kapusinszky B, et al*: Detection of non-polio enteroviruses in Hungary 2000-2008 and molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16, and echovirus 30. *Virus Genes* 2010. 40.163-73.
14. *Kapusinszky B et al*: Molecular characterization of poliovirus isolates from children who contracted vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) following administration of monovalent type 3 oral poliovirus vaccine in the 1960s in Hungary. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010. 58.211-7.

15. Polio laboratory manual. 4th edition, 2004. World Health Organization, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals
16. Poliovirus detected from environmental samples in Israel:
http://www.who.int/csr/don/2013_06_03/en/index.html
17. *Berencsi Gy és mtsai*: A poliovírus 103 éve és a vírusjárvány felszámolásának utolsó eredményei. Egészségtudomány 2013. 57. 22-34.
18. Polio this week in Syrian Arab Republic:
<http://www.polioeradication.org/Infectedcountries/Importationcountries/SyrianArabRepublic.aspx>