

Niveljalkaisten välityksellä leviävät virukset hyödyntävät isännän immuunipuolustusta infektion aikaansaamiseksi

Bunyavirukset (*Bunyaviridae*) ovat verraten yksinkertaisia vaipallisia viruksia, joilla on negatiivisäikeinen yksijuosteinen RNA-genomi. Muutamia poikkeuksia lukuun ottamatta ne päätyvät ihmisten ja muiden isäntäorganismien ihoon niveljalkaisten puremien välityksellä. Siellä ne kohtaavat ihon dendriittisolut (DC), jotka ovat osa immuunipuolustusjärjestelmää. Tässä lyhyessä katsauksessa pohdimme, miten nämä virukset hyödyntävät dendriittisoluja infektion käynnistämiseen ja ihmisisännän elimistöön leviämiseen. Mekanismi perustuu viruksen ja dendriittisoluissa runsaana ilmenevän DC-SIGN-lektiinin väliseen vuorovaikutukseen.

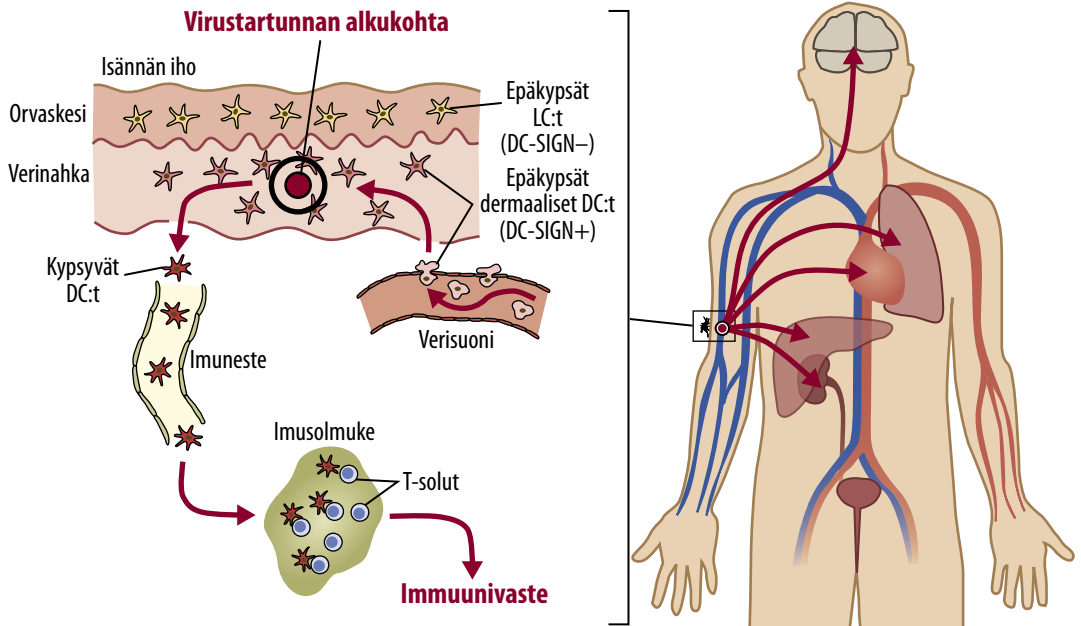
Ralf Petterssonin tutkimuskohde oli Uukuniemi-virus (UUKV), joka on *Bunyaviridae*-heimon *Phlebo*-virusjäsen. UUKV:n eristi ensimmäisenä karjan puutiaisista Nils Oker-Blom kolleegoineen (Oker-Blom ym. 1964). Virus löytyi Uukuniemellä kerätyistä puutiaisista, mistä johtuu viruksen ei-suomenkielisten mielestä vaikeasti äännettävä ja muistettava nimi. Petterssonin ansiosta UUKV on nykyään eräs parhaiten tunnetuista bunyaviruksista (von Bonsdorff ja Pettersson 1975, Kuismanen ym. 1982, Pettersson 1991, Elliott ym. 1992). *Bunyaviridae*-heimon jäseniä esiintyy ympäri maailmaa (350 tunnistettua jäsentä) (Blakqori ym. 2011). Monet aiheuttavat verenvuotokuumeita ja muita usein tappavia oireita ihmisissä. Bunyaviruksia vastaan ei ole rokotteita eikä vakiintuneita hoitoja.

Toisin kuin useimmat muut flebovirukset, UUKV ei ole ihmispatogeeni. Sitä voidaan

siksi tutkia laboratoriossa ilman mittavia bioturvallisuusvarotoimenpiteitä. Tätä etua hyödyntäen Ralf Pettersson työtovereineen analysoi viruksen rakenteen ja koostumuksen, sekvensoi genomia ja karakterisoi monia lisääntymiskierron perusprosesseista. Hän loi perustan tämän yhä tärkeämmäksi käyväksi mutta edelleen alituttuun virusheimon nyky-aikaiselle tutkimukselle.

Niveljalkaisten välityksellä leviävät virukset

Bunyavirukset leviävät ihmis-, eläin- ja lintuisäntiin muutamia poikkeuksia lukuun ottamatta hyttysten, hiekkakärpästen ja puutiaisten puremien kautta. Virusreservoaroin muodostavat eläimet ja niveljalkaisvektorit, joissa virus monistuu (Blakqori ym. 2011, Walter ja Barr, 2011). Infektio niveljalkaisissa on oireeton. Ihmiset ovat yleensä ”loppuisäntiä”, joiden ihon verinahkakerrokseen virukset siirtyvät niveljalkaisista syljen mukana (KUVA 1). Ihossa syntyvän paikallisen infektion jälkeen ne voivat nopeasti ja tehokkaasti levitä koko kehoon vakavin seurauksin. Bunya- ja arbovirukset muodostavat maailmanlaajuisesti kasvavan huolenaiheen. Ihmisten ja ilmastomuutoksen vuoksi vektorit leviävät uusille alueille. Kun jokin hyttys- tai puutiaislaji on vakiintunut uudelle alueelle, virukset seuraavat mukana. Tästä ovat hyviä esimerkkejä Krimin–Kongon verenvuotokuumeviruksia (CCHFV) levittävät puutiaiset ja Rift Valley -kuumeen (RVFV) tartuntaa aiheuttavat hyttyset. Näitä aiemmin Saharan eteläpuoliseen Afrikkaan rajoittuneita bunyaviruksia tavataan nyt ym-



KUVA 1. Dendriittisolut (DC) kohtaavat arboviruksia. Arbovirukset joutuvat suoraan isännän verinahkaan infektoituneiden niveljalcaisten (hyttysten, hiekkakärpästen ja puutiaisten) välityksellä niiden veriaterian aikana. Verinahan DC:t ovat ensimmäisiä viruksen kohtaamia soluja. DC:t ilmentävät pinnallaan C-tyyppin lektiiniä DC-SIGN. Arbovirukset kykenevät hyödyntämään DC-SIGN:ia DC:iden infektoimiseksi, ja mitä todennäköisimmin ne käyttävät hyödyksi näiden solujen liikkuvuutta infektion leviämisen helpottamiseksi imusolmukkeisiin ja sieltä ihmisen koko elimistöön. Siepattuaan ja suljettuaan vieraat antigeenit sisäänsä DC:t on ohjelmoitu läpikäymään kypsyamisprosessi ja siirtymään imusolmukkeisiin, joissa ne esittelevät prosessoidut antigeenit T-soluille immuunivasteen laukaisemiseksi. Lyhenteet DC ja LC merkitsevät dendriittisoluja ja Langerhansin soluja.

päri Afrikkaa, Lähi-Idässä ja – CCHFV:n tapauksessa – myös eteläisessä Euroopassa ja Aasiassa (Chevalier ym. 2010, Malteou ja Papa 2010, Estrada-Pena ym. 2012). Toinen esimerkki on Kiinasta äskettäin löydetty puutiaisen välityksellä leviävä flebovirus, johon ihmisillä liittyy 60 %:n kuolleisuus. Se on läheistä sukua UUKV:lle (Xu ym. 2011).

Epidemioiden lisääntyvä esiintymistiheys ja vektoreiden leviäminen tekevät bunyavirusista ja muista arboviruksista (arthropod-borne viruses) vakavan uhkatekijän. Muita arboviruksia ovat flavivirukset kuten dengue-, keltakuume- ja Länsi-Niilin virukset; togavirukset kuten rubella-, chikungunya- ja läntinen hevosaivotulehdus -virukset; ja reovirukset kuten Coloradon puutiaiskuumevirus (**TAULUKKO**). Bunyavirusten tavoin monet näistä edustavat virusheimoja, joiden osalta perustiedot ja vastakeinot ovat puutteellisia.

Dendriittisolut avaavat portin arboviruksille

Käsitlemme seuraavassa arbovirusinfektion solubiologiaa ja kuvaamme, miten eräät näistä viruksista ovat kehittyneet paitsi välttämään isäntänsä immuunipuolustuskeinoja myös hyödyntämään niitä.

Keskeisessä roolissa isännän puolelta ovat ihon dendriittisolut (DC) (Fernandez-Garcia ym. 2009, Freer ja Matteucci, 2009). DC:t ovat antigeeniä muokkaavia ja esitteleviä soluja, jotka toimivat Ralph Steinmanin osoittamalla tavalla luontaisten ja adaptiivisten immuunivasteiden välimaastossa. Steinman sai Nobelin palkinnon työstään vuonna 2011. DC:t partioivat perifeerisissä kudoksissa ja etsivät viruksia ja muita sisään tunkeutuvia patogeenejä (**KUVA 1**). Kun patogeenejä löytyy, DC:n tehtäviin kuuluu niiden tunnistaminen

TAULUKKO. Keskeisten arbovirusten ominaisuuksia.

Virusheimo	Tärkeimmät tyypilliset arbovirusjäsenet	Pääasiialliset vektorit	Pääasiialliset isännät	Tärkeimmät aiheutetut taudit ihmisissä
Bunyviridae ssRNA-, vaipallinen	Krimin–Kongon verenvuotokuumevirus La Crosse -virus Rift Valley -kuumevirus Uukuniemi-virus	Hyttyset, hiekkakärpäset, puutiaiset	Ihminen, linnut, nisäkkäät	Aivokuume, hepatiitti, verenvuotokuume
Flaviviridae ssRNA+, vaipallinen	Dengue-virus Länsi-Niilin virus Keltakuumevirus	Hyttyset, puutiaiset	Ihminen, linnut, nisäkkäät	Aivokuume, verenvuotokuume
Togaviridae ssRNA+, vaipallinen	Chikungunya-virus Rubella-virus Semliki forest -virus Läntinen hevosaiivotulehdus -virus	Hyttyset	Ihminen, linnut, nisäkkäät, pussieläimet	Artriitti, aivokuume, kuume, ihottuma
Reoviridae dsRNA, vaipaton	Coloradon puutiaiskuumevirus	Puutiaiset	Ihminen	Gastroenteriitti, kuume, myalgia
Rhabdoviridae ssRNA-, vaipallinen	Vesikulaarinen stomatiitti-virus	Hyttyset, hiekkakärpäset	Ihminen, nisäkkäät	Aivokuume, flunssan kaltaiset oireet

ss = yksijuosteinen, ds = kaksijuosteinen

ja eliminoiminen. DC:t sulkevat patogeenejä sisäänsä endosytoosin kautta sekä tappavat ja hajottavat ne. DC:t siirtyvät saaliineen imusolmukkeisiin, joissa ne lopuksi ”esittelevät” hajotetuista patogeeneistä peräisin olevia peptidejä T-soluille ja laukaisevat näin adaptiivisen immuunivasteen.

DC:t kuuluvat ensimmäisiin isännän soluihin, jotka joutuvat kosketuksiin sisään tunkeutuvien arbovirusten kanssa (KUVA 1). Tunkeutujien tunnistamiseksi ne ilmentävät pinnallaan reseptoreita, kuten CLR:iä (C-tyypin lektiinireseptoreita) ja TLR:iä (Tollin kaltaisia reseptoreita) (van Kooyk, 2008). Siinä missä TLR:t ovat avainreseptoreita tunnistuksen jälkeisten solunsisäisten signaalintikaskaadien aktivoimisessa, CLR:t ovat erityisen tärkeitä sitä ennen tapahtuvassa virusten sieppauksessa ja endosytoosissa

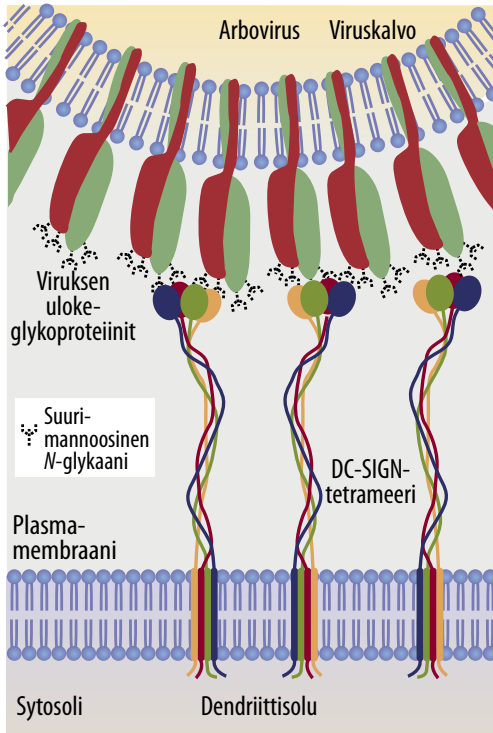
Erästä intensiivisimmin tutkituista CLR:istä kutsutaan nimellä DC-SIGN. Lyhenne tulee sanoista dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin (KUVA 1) (Svajger ym. 2010). DC-SIGN on

lektiini eli proteiini joka pystyy sitomaan hiilihydraatteja. Hiilihydraatteja esiintyy runsaasti virusten, bakteerien, ja eukaryoottisolujen pinnassa eri moutoisina poly- ja oligosakkarideina, eli niin kutsuttuina glykaaneina. Glykaaneja sisältävissä proteiineissa (glykoproteiineissa) N-sidotut glykaanit muodostavat asparagiinin sivuketjuun sidottuja sokeriryhmiä. Hiilihydraatintunnistusosionsa välityksellä DC-SIGN sitoutuu runsasmannoosisiin N-sidottuihin glykaaneihin sekä fukoosia sisältäviin glykaaneihin (KUVA 2). Tämä on tärkeää, koska juuri näitä glykaaneja esiintyy runsaasti niveljalkaisista peräisin olevissa glykoproteiineissa ja näin ollen myös bunyavirusten pinnalla. Eläinsoluissa esiintyvät N-sidotut glykaanit ovat pääasiallisesti sellaisia, joita DC-SIGN ei tunnista.

DC-SIGN esiintyy erilaisina oligomeereina, joten se voi tunnistaa monta glykaania yhtä aikaa. Lyhyessä sytoplasmisessa hännässä on aminohapposekvenssejä, jotka toimivat signaaleina endosytoottiselle internalisoinnille, solunsisäiselle kalvoliikenteelle ja signaloinnille.

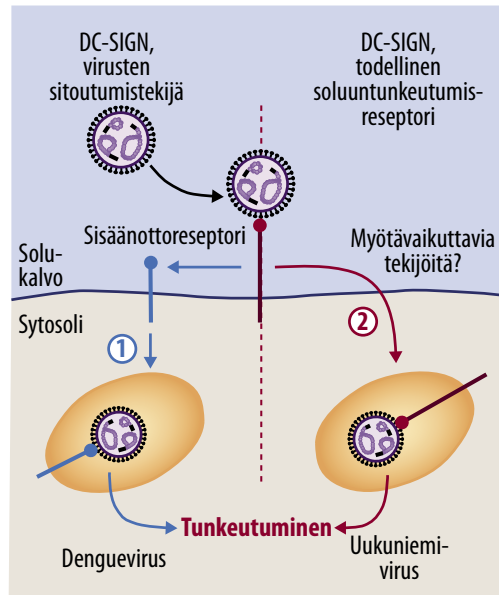
DC-SIGN reseptorina viruksen sisäänpääsulle

DC-SIGN tunnistettiin ensin proteiinina, joka pystyi sitoutumaan ihmisen immuunikatoviruksen gp120 glykoproteiiniin (Curtis ym. 1992). Ottaen huomioon DC-SIGN:in tehtävän vartijana tunkeutujia vastaan ei ole yllättävää, että useissa tutkimuksissa on saatu todisteita vuorovaikutuksista bakteereiden, hiivojen ja virusten kanssa (Svajger ym. 2010). Vaikka DC-SIGN on vastuussa isännän suojaamisesta, näyttävät vuorovaikutukset joidenkin patogeeneiden kanssa kuitenkin aiheuttavan enemmän haittaa kuin hyötyä: monien arbovirusten on osoitettu käyttävän hyväksien vuorovaikutustaan DC-SIGN:in kanssa DC:iden infektoimiseksi (KUVA 3) (Svajger ym. 2010).



KUVA 2. Arbovirukset kiinnittyvät dendriittisolun pinnan tetrameerisiin DC-SIGN-reseptoreihin. Viruksen ulokeglykoproteiinien runsasmannoosiset N-glykaanit ovat vastuussa sitoutumisesta.

Osoitimme vastikään, että DC-SIGN ei pelkästään auta UUKV:tä kiinnittymään DC-soluihin vaan se on todellinen endosyyttinen reseptori, joka mahdollistaa UUKV:n ja muiden flebovirusten internalisoinnin ja infektion (KUVA 3 ja 4) (Lozach ym. 2011). Työmme perustui elävien solujen mikroskopointiin ja reseptoridynamiikan visualisointiin viruksen tunkeutuessa soluun. Heijastava fluoresenssimikroskopia (total internal reflection fluorescence microscopy) osoitti, että UUKV oli suorassa vuorovaikutuksessa DC-SIGN lektiinien kanssa ja että useita reseptoreja rekrytoitiin viruksen sitoutumiskohtaan solukalvolla ennen endosytoosin tapahtumista (KUVA 4).

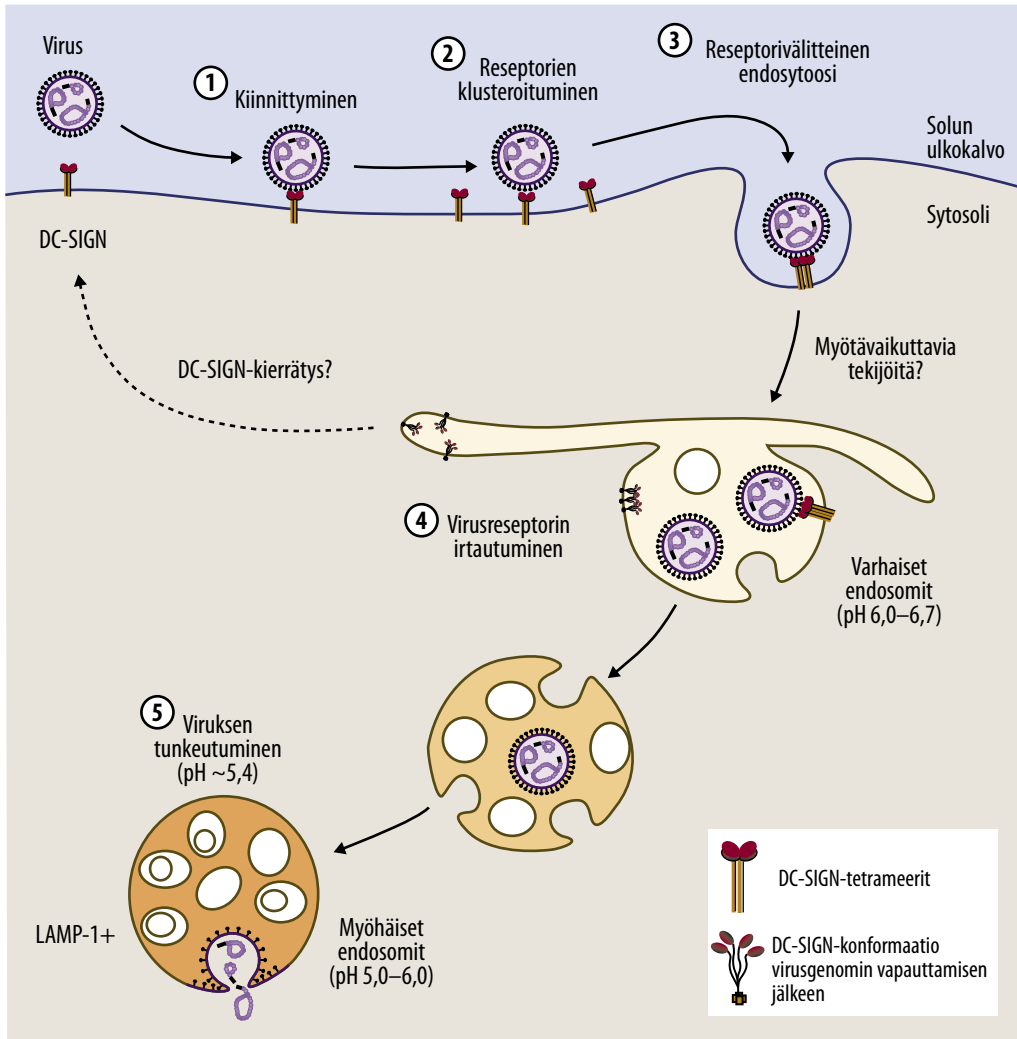


KUVA 3. Arbovirukset käyttävät DC-SIGN:ia kiinnittymistekijänä ja reseptorina infektiolle. 1) DC-SIGN:in roolissa infektiossa voi yksinkertaisesti olla viruksen sitominen runsaasti mannoosia sisältävien N-sitoutuneiden oligosakkaridien avulla solun pinnalle ja sen jälkeen niiden siirtäminen muille molekyyleille, jotka ovat vastuussa endosyyttisen internalisoinnin käynnistämisestä ja viruksen toimittamisesta happamiin endosomaalisiin vakuoleihin. Dengueviruksen on esitetty käyttävän tällaisia mekanismeja DC:iden infektiossa. 2) DC-SIGN voi myös toimia todellisena soluuntunkeutumisreseptorina. Tämä tarkoittaa sen olevan vastuussa sekä viruksen kiinnittymisestä että endosyyttisestä internalisoinnista. Laboratoriomme osoitti äskettäin, että flebovirukset, kuten UUKV, käyttävät DC-SIGN:ia tällä tavoin DC:iden infektoimiseen.

Isännän puolustusmekanismien hyödyntäminen

Tilanteesta muodostuva kokonaiskuva osoittaa, että infektion aikaansaamiseksi arbovirukset hyödyntävät isäntäorganismien omia puolustusaseita. Niveljalkaisten soluissa syn-

tetisoiduissa viruksen glykoproteiineissa on glykaaneja, jotka DC-SIGN tunnistaa. Sen sijaan, että pyrkisivät välttämään tunnistusta, arbovirukset avoimesti paljastavat ”vieraan” alkuperänsä ja antavat itsensä tulla siepatuiksi. Sen jälkeen ne kulkevat passiivisena lastina reseptorien käynnistäessä monimutkaisen



KUVA 4. DC-SIGN on vastuussa fleboviruksen reseptorivälitteisestä endosytoosista ja viruksen kohdentamisesta myöhäisiin endosomeihin. Flebovirukset sitoutuvat DC solujen pinnalla olevaan DC-SIGN:iin mannoosia sisältävien N-glykaanien välityksellä. Näitä on runsaasti virusvaipan glykoproteiineissa. Kiinnittyminen indusoi aluksi DC-SIGN-molekyylien nopean klusteroitumisen, jonka jälkeen DC-SIGN välittää viruksen ja reseptorin muodostamien kompleksien siirtymisen endosomiverkoston. Jouduttuaan endosyyttisten vesikkeleiden välityksellä varhaisiin endosomeihin, joissa vallitsee lievästi hapan pH, DC-SIGN käy läpi konformaatiomuutoksen ja dissosioituu viruksesta palatakseen solukalvolle. Viruspartikkelit seulotaan myöhäisiin endosomeihin, jotta ne joutuisivat lysosomeihin hajotettaviksi. Kun pH myöhäisissä endosomeissa pienenee noin arvoon 5,4, viruksen glykoproteiinit aktivoituvat ja indusoiivat viruskalvon fuusioitumisen endosomikalvon kanssa. Näin viruksen RNA-genomin molekyylit siirtyvät sytosoliin, jolloin infektiio varsinaisesti käynnistyy. LAMP-1 on myöhäisten endosomaalisten tai lysosomaalisten osastojen markkeriproteiini.

YDINASIAI

- ▶▶ Ralf Pettersson loi perustan bunyavirusheimon nykyaikaiselle tutkimukselle.
- ▶▶ Bunyavirukset aiheuttavat maailmanlaajuisesti kasvavan huolenaiheen. Vastakeinoja ei ole. Kiinasta äskettäin löydettyyn puutiaisten levittämään uuteen bunyavirukseen liittyy ihmisillä 60 % kuolleisuus.
- ▶▶ Bunyavirusten infektiotapa on erikoinen. Hyttystai puutiaispureman jälkeen ne hyödyntävät isännän immuunipuolustusta infektion käynnistämiseen ja leviämiseen elimistöön.
- ▶▶ Dendriittisolun pinnan lektiini (DC-SIGN), joka tunnistaa uukuniemiviruksen ja muiden bunyavirusten pinnan hiilihydraattirakenteet, on vastuussa sekä viruksen kiinnittymisestä että endosyyttisestä internalisoinnista.
- ▶▶ Infektoitunut dendriittisolu levittää virusinfektion muihin soluihin.

endosyyttisen internalisointiprosessin, jonka tarkoituksena on varmistaa patogeenin tuhoutuminen. Kun virukset on toimitettu endosytoosin kautta happamiin endosomaalisiin tai lysosomaalisiin rakkuloihin, ne kuitenkin irtaavat DC-SIGN-molekyyleistä ja luovuttavat virus-RNA-hyötykuormansa (virusgenomin ja apuproteiinit) solun sytosoliin. Tämä tapahtuu happaman ympäristön laukaiseman kalvofuusiomekanismin välityksellä. Fuusio tapahtuu viruksen vaipan ja endosomin kalvon välillä. Fuusion välittäjänä toimivat viruksen ulokeglykoproteiinit (Helenius 2007).

Tunkeutujan onnistuneen internalisoinnin jälkeen DC noudattaa normaalia kypsymisohjelmaansa. Se siirtyy ihosta imusolmukkeisiin, joissa se kohtaa T-soluja ja muita soluja, joille se esittelee viruksesta peräisin olevia peptidejä (KUVA 1). DC on kuitenkin nyt infektoitunut ja tuottaa jälkeläisviruksia, jotka kykenevät infektoimaan uusia soluja, joiden kanssa DC joutuu kosketuksiin. Infektion leviäminen verinahasta imusolmukkeisiin voi

myöhemmin laajentua systeemiseksi infektioksi.

Viruksen leviämisen myöhemmissä vaiheissa infektoituneilla soluilla ei pääsääntöisesti ole DC-SIGN:ia. Tämä merkitsee sitä, että soluihin tunkeutuakseen virusten on nyt kyettävä käyttämään muitakin reseptoreita. UUKV:n osalta vaihtoehtoisia reseptoreita ei ole vielä tunnistettu, mutta olemme osoittaneet, että vaikka tunkeutumisprosessi on tehottomampi, se muistuttaa prosessia, joka on havaittu DC-SIGN:ia ilmentävissä soluissa. Se riippuu endosytoosista ja happaman ympäristön aktiivisuudesta kalvofuusiosta myöhäisissä endosomeissa (Lozach ym. 2010).

Tulevaisuudennäkymiä

Edellä kuvattu skenaario on esimerkki ikiaikaisesta kilpavarustelusta patogeenien ja niiden isäntien välillä. Se pakottaa molemmat jatkuvasti kehittämään ja keksimään uusia strategioita. Usein voidaan havaita, että patogeenit ovat keksineet järjestelmän, jonka avulla ne voivat välttää tai vaimentaa niitä vastaan rakennettuja puolustusjärjestelmiä. Arbovirukset nähtävästi kulkevat vielä pitemmälle; ne käyttävät hyödykseen ja ovat riippuvaisia prosessista, joka on suunniteltu ehkäisemään niiden invaasiota. Tämä strategia on erityisen nerokas. Isäntäeliöillä ei ole varaa sulkea DC-puolustuslinjaa koska näillä DC-soluilla on keskeinen rooli luontaisessa ja hankinnaisessa immuniteetissa muita patogeneja vastaan.

Onko mahdollista kehittää uusia menetelmiä bunyavirusepidemioiden ehkäisemiseksi? Yksi mahdollisuus on rajoittaa niveljalokaisvektoreiden leviämistä. Tämä on vaikea mutta realistinen strategia. Rokottaminen saattaa tarjota toisen mahdollisuuden, mutta toistaiseksi rokotteita ei ole saatavilla. Saattaa olla mahdollista kehittää lääkkeitä viruksen polymeeraasia tai joitakin isäntäsolun tekijöitä vastaan, joita virus tarvitsee replikaatiosyklin aikana. Tähän tarvitaan enemmän perustietoa bunyaviruksista. Antiviraalisten strategioiden kehittämiseksi molekyyli- ja solutasolla Ralf Petterssonin aloittamaa työtä on siksi tarpeen jatkaa ja laajentaa. ■

KIRJALLISUUTTA

- Blakqori G, Bouloy M, Bridgen A, ym. Bunyaviridae: Molecular and Cellular Biology. Plyusnin A, Elliott RM, toim. Caister Academic Press, 2011.
- Chevalier V, Pepin M, Plee L, Lancelot R. Rift Valley fever – a threat for Europe? Euro Surveill 2010;15:19506.
- Curtis BM, Scharnowske S, Watson AJ. Sequence and expression of a membrane-associated C-type lectin that exhibits CD4-independent binding of human immunodeficiency virus envelope glycoprotein gp120. Proc Natl Acad Sci USA 1999;289:8356–60.
- Elliott RM, Dunn E, Simons JF, Pettersson RF. Nucleotide sequence and coding strategy of the Uukuniemi virus L RNA segment. J General Virol 1992;73:1745–52.
- Estrada-Pena A, Palomar AM, Santibanez P, ym. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks, Southwestern Europe, 2010. Emerg Infect Dis 2012;18:179–80.
- Fernandez-Garcia MD, Mazzon M, Jacobs M, Amara A. Pathogenesis of flavivirus infections: using and abusing the host cell. Cell Host Microbe 2009;5:318–28.
- Freer G, Matteucci D. Influence of dendritic cells on viral pathogenicity. PLoS Pathog 2009;5:e1000384.
- Helenius A. Virus entry and uncoating. Teoksessa: Fields Virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, s. 99–118.
- Kuusimäen E, Hedman K, Saraste J, Pettersson RF. Uukuniemi virus maturation: accumulation of virus particles and viral antigens in the Golgi complex. Mol Cell Biol 1982;2:1444–58.
- Lozach PY, Kuhbacher A, Meier R, ym. DC-SIGN as a receptor for phleboviruses. Cell Host Microbe 2011;10:75–88.
- Lozach PY, Mancini R, Bitto D, ym. Entry of bunyaviruses into mammalian cells. Cell Host Microbe 2010;7:488–99.
- Maltezou HC, Papa A. Crimean-Congo hemorrhagic fever: risk for emergence of new endemic foci in Europe? Travel Med Infect Dis 2010;8:139–43.
- Oker-Blom N, Salminen A, Brummer-Korvenkontio M, Kääriäinen L, Weckström P. Isolation of some viruses other than typical tick-borne encephalitis viruses from ixodes ricinus ticks in Finland. Ann Med Exp Biol Fenn 1964;42:109–12.
- Pettersson RF. Protein localization and virus assembly at intracellular membranes. Current topics in microbiology and immunology 1991;170:67–106.
- Svajger U, Anderluh M, Jeras M, Obermajer N. C-type lectin DC-SIGN: an adhesion, signalling and antigen-uptake molecule that guides dendritic cells in immunity. Cell Signal 2010;22:1397–405.
- van Kooyk Y. C-type lectins on dendritic cells: key modulators for the induction of immune responses. Biochem Soc Trans 2008;36:1478–81.
- von Bonsdorff CH, Pettersson R. Surface structure of Uukuniemi virus. J Virol 1975;16:1296–307.
- Walter CT, Barr JN. Recent advances in the molecular and cellular biology of bunyaviruses. J Gen Virol 2011;92:2467–84.
- Xu B, Liu L, Huang X, ym. Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan Province, China: discovery of a new bunyavirus. PLoS Pathog 2011;7:e1002369.

PIERRE-YVES LOZACH, PhD

ARI HELENIUS, professori

Institute of Biochemistry, ETH Zurich
Schafmattstrasse 18, 8093 Zurich, Switzerland

SIDONNAISUDET

Pierre-Yves Lozach: Työsuhte (ETH Zurich)

Ari Helenius: Johtokunnan jäsenyys (3-V Biosciences Inc), patentti (3-V Biosciences Inc), osakeomistusta (3-V Biosciences Inc)

Summary

In Ralf Pettersson, we have lost an influential and internationally recognized investigator with a significant impact in the field of animal virology. The Bunyaviridae constitute the viral family that he studied the most. These are relatively simple enveloped viruses with a tri-segmented negative-sense single-stranded RNA genome. With few exceptions, bunyaviruses are transmitted by arthropod vectors and are introduced into the skin of hosts via bites of infected arthropods. Dermal dendritic cells (DCs) are among the first cells to encounter incoming viruses. In this short review, we will discuss how arthropod-borne viruses exploit DCs to spread throughout the body of the human host. The mechanism depends on interactions with DC-SIGN, a C-type lectin abundantly expressed on DCs.