

Lari Pyöriä, Klaus Hedman ja Maria Perdomo

Elinikäiset virusinfektiot – ihmisen kudosisiromi

Sisäelimemme eivät ole steriilejä edes terveinä. Päinvastoin: useat lapsuudessa tarttuvat DNA-virukset eivät poistu infektion jälkeen vaan jäävät kehoon eliniäksi. Tätä ilmiötä kutsumme kudosisiromiksi – ihmisen henkilökohtaiseksi virusarkistoksi. Varmistaakseen pysyvyytensä nämä virukset ovat jatkuvassa vuorovaikutuksessa isäntäsolujen ja immuunijärjestelmän kanssa sekä muokkaavat alttiutta myöhemmille sairauksille jopa vuosikymmeniä ensitartunnan jälkeen. Arviolta yli 10 % syöivistä on pysyvien virusten aiheuttamia, ja monissa kroonisissa autoimmuunisairauksissa virusten roolia epäillään merkittäväksi. Viimeaikaiset kehitysasteleat rinnakkaissekvensoinnissa mahdollistavat aiempaa herkemman kokonaisten virusgenomien selvittämisen ja mahdollisten patogeenisten varianttien havaitsemisen suoraan kudosisista. Kudosisiromianalyseilla on tulevaisuudessa käytännön merkitystä erityisesti riskinarvioissa elinsiirtolääketieteessä, jossa luovuttajaelimen mukana siirtyvät ja immuunipuutoksen aikana uudelleenaktivoituvat virukset voivat aiheuttaa vakavia komplikaatioita.

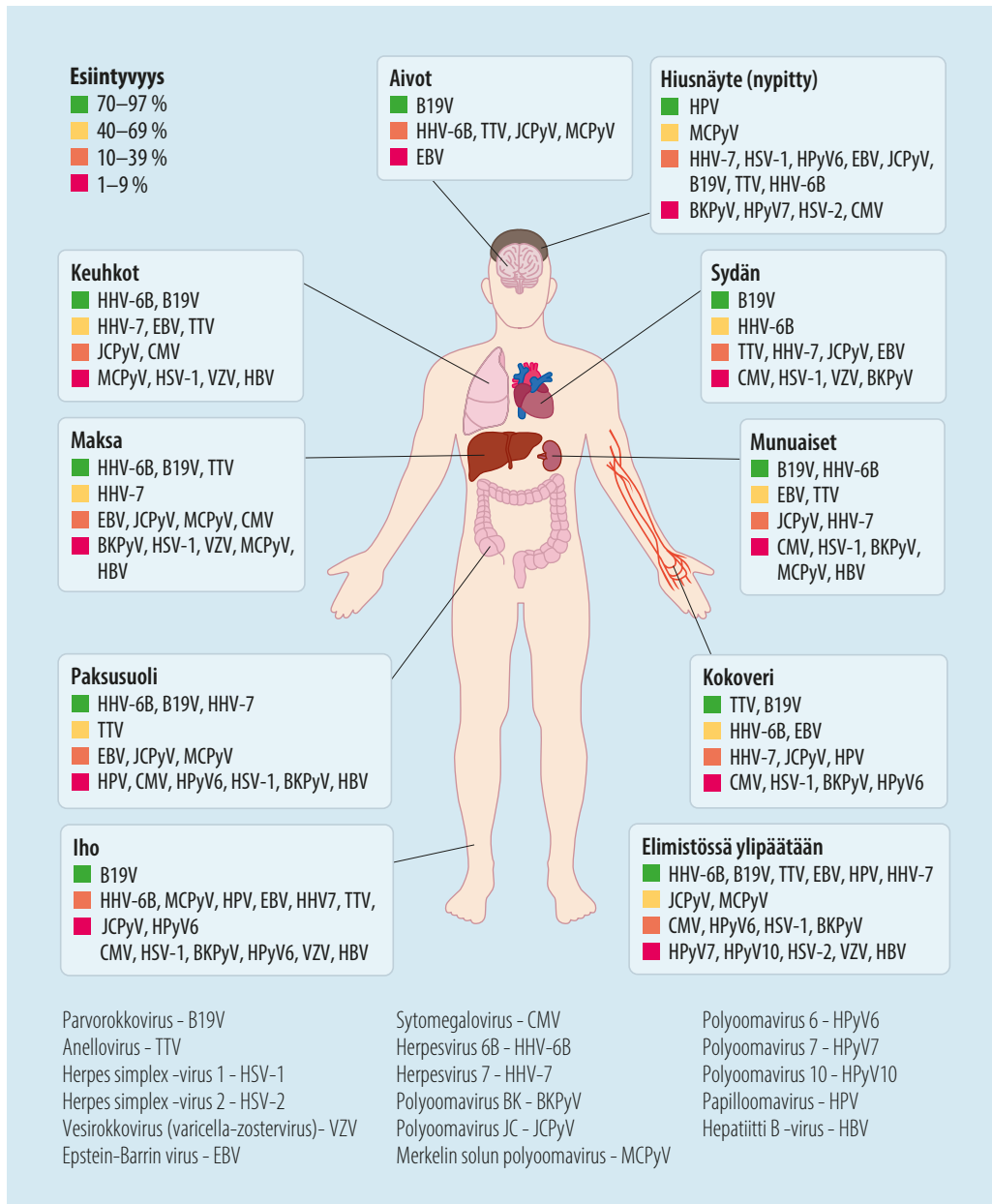
Tavanomaisesta käsityksestä poiketen monet virusinfektioista eivät ole ohimeneviä. Useat hyvin yleiset, lapsuudessakin tarttuvat virukset – kuten herpes-, polyooma- ja parvovirukset – eivät poistu elimistöstä koskaan vaan jäävät eliniäksi kudosisiromme soluihin (1). Tämä ei ole harvinainen poikkeus vaan biologinen normi. Käytännössä jokainen aikuinen kantaa lähes kaikissa elimissään useantyyppisiä viruksia. Osa näistä on jatkuvasti aktiivisia, toiset ajoittain (latenssi), ja osa saattaa olla pelkkiä DNA-jäänteitä (pseudolatenssi). Tätä näkymätöntä mikrobien joukkoa kutsumme kudosisiromiksi – ihmiselimistön henkilökohtaiseksi virusarkistoksi (2).

Monimuotoinen kudosisiromi on koko elämänsä ajan vuorovaikutuksessa elimistön solujen, immuunijärjestelmän ja muiden mikrobien kanssa. Vuorovaikutus voi säädellä, miten immuunijärjestelmämme kehittyy ja millaisille taudeille altistumme, kun puolustuksemme heikkenee esimerkiksi vanhenemisen, sairauksien tai lääkitysten vuoksi. Osa syöivistä ja ylipäänsä kroonisista sairauksista voi ke-

hittyä pysyvien virusten vaikutuksesta vuosikymmenten aikana (1). Kudosisiromi haastaa meitä tarkastelemaan infektiosairauksia entistä laajemmin: niistä monet eivät tule ulkopuolelta vaan kehittyvät meissä vuosikymmenten kuluessa.

Omat havainnot

Monien virusten on pitkään tiedetty jäävän elimistön soluihin ja aktivoituvan uudelleen tietyissä olosuhteissa, mutta aiemmin huomio on keskittynyt yksittäisiin viruksiin, ja systemaattinen analyysi tällaisten viruslajien yleisyydestä ja sijainnista ihmisessä on ollut puutteellista. Osoitimme polymeerasiketjureaktio (PCR) -menetelmillä ja rinnakkaissekvensoinnilla (NGS), että ihmiselimistössä piileskelee lukuisen eri DNA-viruslajien genomeja (**KUVA 1**) (2–4). Monet löydettyistä viruksista ovat latentiviruksia, joiden yleisyys aikuisten elimistössä tukee ajatusta, että lukuisat virukset tarttuvat meihin loppuiäksemme. Löydökset ovat sopusoinnissa maailmanlaajuisesti yleis-



KUVA 1. Pysyvien virusten esiintyvyys eri puolilla elimistöä. Kuva esittää virus-DNA:iden esiintyvyyttä kudoksissa qPCR- ja rinnakkaissekvensointimenetelmillä arvioituna. Kyseessä on 31 suomalaisen iältään 36–85-vuotiaan (keskiarvo 67) henkilön kohortti; kohorttilaisten näytteet on kerätty oikeuslääketieteellisessä avauksessa. Kuolinsyyt eivät liittyneet infektioitauteihin (2).

ten virusspesifisten IgG-vasta-aineiden kanssa (1,5,6). IgG-vasta-aineet kertovat, että virus on aiemmin infektoinut kyseisen henkilön.

Kaikista tutkituista löytyi vähintään kaksi, keskimäärin seitsemän ja enimmillään peräti 12 eri DNA-viruslajia. Kaikki tarkastelluista yhdeksästä elintyyppistä sisälsivät sekä erilaisia

viruslajeja että vaihtelevia DNA-kopiomääriä. Tämä osoittaa, että nämä solunsisäiset symbiontit kykenevät kolonisoimaan elimistön jokaisen kolkkan, mikä murtaa käsitystä, että mikrobien olemassaolo olisi terveillä rajoittunut pelkästään elimistön ulkopinnoille, kuten iholle tai ruuansulatuskanavaan.

TAULUKKO 1. Valikoituja esimerkkejä tavoista, joilla pysyvät virukset vaikuttavat isäntäsolujensa homeostaasiin (11,12,29,30,44–47).

Vaikutus isäntäsoluun	Esimerkkivirus	Esimerkkiproteiini	Selitys
Apoptoosi	Sytomegalovirus (CMV)	vICA	Estää kaspasi-8:n aktivaatiota ja siten apoptoosia
Autofagia	Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	ICP34.5	Estää Beclin 1:n toimintaa ja siten autofagiaa
DNA:n korjausmekanismit ja geneettinen epävakaus	Papillomavirus (HPV)	E6	Lisää p53:n proteasomaalista hajotusta, mikä lopulta johtaa DNA-vaurioiden korjautumisen vähentymiseen
Solusyklin säätely	Kaposin sarkoomaan liittyvä herpesvirus (KSHV)	v-sykliini	Sitoutuu solun CDK6-proteiiniin ja aktivoi sen, mikä lopulta edesauttaa siirtymistä solusyklin S-vaiheeseen
Aineenvaihdunta	Epstein–Barrin virus (EBV)	LMP-1	LMP-1 aktivoi solujen glukosinottoa lisäämällä GLUT1-glukoosinkuljettajaproteiinin määrää solukalvolla
Liikkuvuus	CMV	US28	US28 toimii G-proteiinikytkentäisenä reseptorina, joka ohjaa infektoituneiden solujen liikkumista kohti tiettyjä kemokiineja
Signaalireitit ja transkriptio	EBV	LMP-1	LMP-1 toimii kuin jatkuvasti aktiivinen CD40-reseptori, mikä aktivoi NF-κB-signaaloinnin sekä kiihdyttää solun kasvuun ja selviytymiseen liittyvien geenien luentaa
Translaatio	Merkelin solun polyoomavirus (MCPyV)	sT	sT edistää 4E-BP1:n inaktivaatiota, mikä aktivoi cap-riippuvaista translaatiota

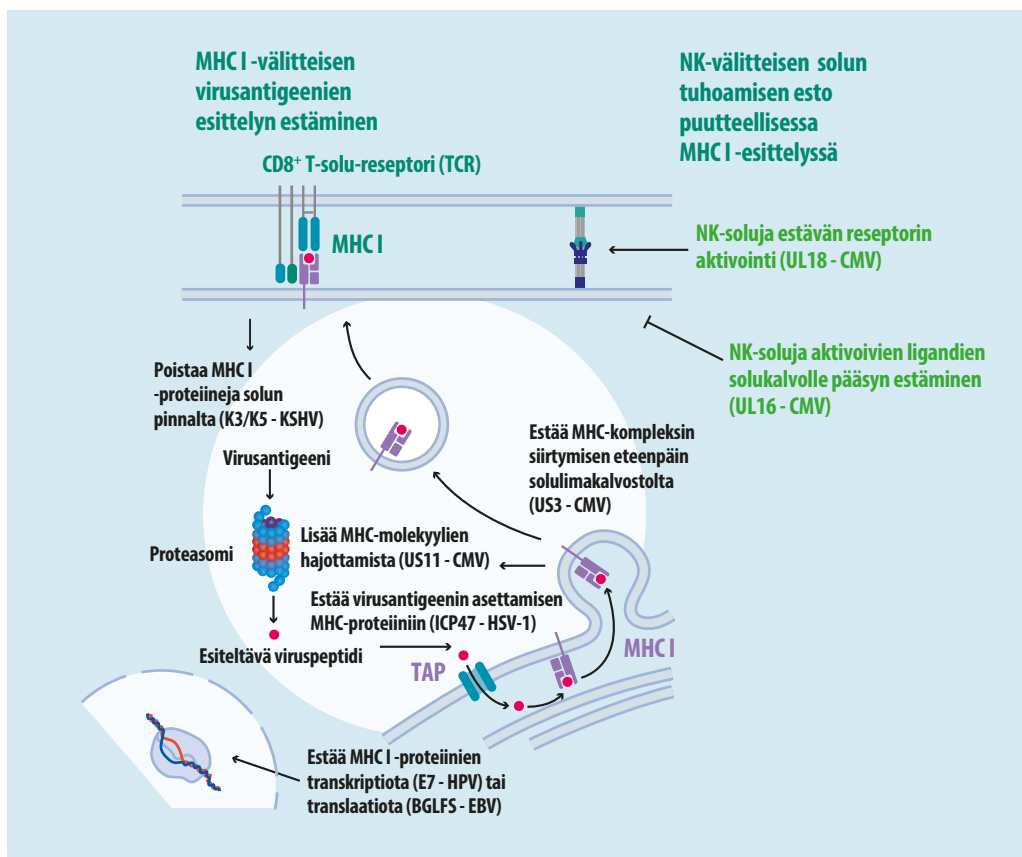
Jokainen elintyyppi sisälsi omanlaisensa viruskokoelman. Herpesviruksista HHV-6B:n, HHV-7:n ja Epstein–Barrin viruksen (EBV) esiintyvyys ja kopiomäärät olivat suurimmillaan maksassa, keuhkoissa, munuaisissa ja paksusuolen seinämissä. Tiettyjä polyoomaviruksia puolestaan oli useimmin munuaisissa sekä papilloomavirusten ohella ihosta ja erityisesti hiusfollikkeleissa. Sydän- ja aivokudoksetkaan eivät olleet viruksettomia, vaikka viruslajeja olikin suhteellisen niukasti; etupäässä havaittiin parvorokko-, HHV-6B- ja anelloviruksia. Eri elinten viruspitoisuudet voivat vaikuttaa esimerkiksi elinsiirtoihin liittyvän infektioriskin arviointiin (7). Viimeaikaiset genomilajuiset assosiaatiotutkimukset ovat osoittaneet erityisesti HLA-alleelien merkityksen virusten määrälle veressä (8).

Kudokset toimivat koko elämän ajan lukuisien pysyvien virusten reservinä. Virus-DNA:n löytyminen ilman RNA-transkripteja ei kuitenkaan yksinään osoita viruksen senhetkistä aktiivisuutta (9). Silti useimmilla löydetyistä DNA-viruksista on uinuvassakin muodossa kyky vaikuttaa solujen homeostaasiin – sen li-

säksi, että virus voi myöhemmin uudelleenaktivoitua (**TAULUKKO 1**) (10). Poikkeuksellisen suuri virus-DNA-pitoisuus voi kuitenkin itsessään viitata käynnissä olevaan virusreplikaatioon.

Miten virukset pysyvät kehossa koko eliniän?

Pysyvät virukset ovat alkujaan peräisin toisesta henkilöstä ja voivat aiheuttaa oireita ensitartunnassa (primaari-infektio). Pysyvien DNA-virusten sukupolviväli – aika virustartunnasta seuraavaan – voi olla hyvinkin pitkä, jopa vuosikymmeniä, mikä poikkeaa tyypillisestä virus-epidemiologiasta (11). Esimerkiksi monet herpesheimon virukset voivat piileskellä isännässään ensin häivemuodossa vuosia, kunnes uudelleenaktivoiduttuaan infektoivat seuraavan yksilön – esimerkiksi alkuperäisen isännän jälkeläiset (12). Selviytyäkseen ihmiselimestä näin pitkiä aikoja ovat virukset koevoluution myötä kehittäneet monimutkaisia keinoja, joilla ne kykenevät tehokkaasti muokkaamaan sekä isäntäsolujen että immuunipuolustuksen



KUVA 2. Esimerkkejä pysyvien virusten keinoista estää virusantigeenien MHC I -välitteistä esittelyä infektoituneessa solussa (12). Normaalisti solut esittelevät tuottamia antigeenejä CD8-positiivisille (CD8⁺) T-soluille MHC I -reseptoreissa (sekä omiaan että infektoineen viruksen), jolloin infektoituneet solut voidaan tuhota. Virukset ovat kehittäneet lukuisia tapoja tämän esittelyn estämiseen. Luonnolliset tappajasolut (NK-solut) kuitenkin havainnoivat ja tarvittaessa tuhoavat soluja, jotka eivät esitele normaalia määriä MHC I -proteiineja, joten virusten on selvitäkseen estettävä myös NK-solujen vahtima "missing self" -ilmiö (11,12,42,43).

TAP = transporter associated with antigen processing

toimintaa – ja näin varmistamaan pysyvyytensä (**KUVA 2**) (10).

Mekanismit, joilla virukset saavuttavat elinikäisen pysyvyyden, voitaneen jakaa kolmeen päätyyppiin: kroonisiin infektoihin, viruslatenssiin ja merkitykseltään tuntemattomiin virus-DNA-jäänteisiin (11).

Krooninen infektiö. Virus replikoituu kehossa jatkuvasti vähäisessä määrin, muuntautuu ja ilmentää immuunipuolustusta hämääviä geenituotteita, jolloin jatkuva virusten uudistuotanto mahdollistaa uusien solujen infektion. Prosessi voi johtaa krooniseen tulehdusvasteeseen ja terveysongelmiin, kuten hepatiitti B:n osalta – toisaalta ei aina: anellovirukset, jotka ilmaantuvat ihmiskehoon nopeasti syntymän

jälkeen, replikoituvat jatkuvasti ja löytyvät seerumista jopa yli 90 %:lta ihmisistä ilman tunnettuja tautiyhteyksiä (1,13).

Viruslatenssi. Jatkuva lisääntymistä hienovaraisempi keino on piiloutua solujen sisään hiljaisesti. Tähän sisältyy myös monimutkaisia vaikutuksia isäntäsolujen toimintaan (**TAULUKKO 1**), ja virusten tavoitteena on pitää isäntäsolupopulaatiot elossa tarpeeksi runsaslukuisina sekä aktiivisesti hämätä immuunipuolustusta. Useimmat viruslajit toteuttavat latenssinsa muuttamalla genominsa rengasmaiseksi episomiksi, joka voi virusproteiinien välityksellä tarttua isäntäsolun kromosomeihin ja jopa kahdentua synkronoidusti tämän kanssa (10). Toisaalta eräät viruslajit pystyvät fuusioimaan

genominsa suoraan osaksi isännän DNA:ta eli integroitumaan (14). Latenssiin kuuluu määritelmänsä mukaisesti kyky uudelleenaktivoitua ja käynnistää jakautumissykli. Tyypiesimerkki latenssin muodostamisesta ovat herpesheimon virukset.

Merkitykseltään tuntematon virus-DNA-jäännös. Esimerkiksi parvorokkoviruksen (B19V) genomi pysyy isäntäsoluissaan ilman todistettua uudelleenaktivaatiota. Tällaisen pseudolagenssin kliininen merkitys on tuntematon, ja nykytiedon mukaan B19V-DNA:n löytyminen kiinteistä kudoksista (pois lukien ensi-infektiot) kuvastaa vain tartunta-arpea, mikä vertautuu diagnostiikassa IgG-vasta-aineiden löytymiseen verestä (15,16).

Käytännössä virusten pysyvyyden keinot tunnetaan vielä puutteellisesti. Todennäköisesti ne ovat myös oppikirjojen kuvauksia monimutkaisempia ja monien virusten osalta jopa yhdistelmä useita syklisesti vaihtuvia mekanismeja.

Useimmat DNA-virukset pystyvät kulkeutumaan tuman sisälle, ja niiden molekyylit on vaikea verrattuna RNA:han, joten useimmat tunnetusti pysyvistä viruksista ovat genomiltaan DNA:ta. Pysyvät RNA-virukset muodostavat aina joko kroonisen infektion (hepatiitti C) tai ovat retroviruksia, jotka kääntävät genominsa DNA-muotoon (HIV; ihmisen T-lymfotrooppinen virus, HTLV). Useimpia RNA-viruksia on pysyvyyden näkökulmasta kuitenkin tutkittu niukasti (17).

Elinikäisten virusten aiheuttamat taudit

Pysyvien virusten tavanomaisimmat vaikutukset liittyvät ensitartuntaan tai uudelleenaktivaatioihin. Nämä voivat olla klassisia lasten rokko-otauteja tai oireiltaan lieviä tai jopa kokonaan oireettomia. Koska IgG-vasta-aineet kertovat elinikäisen tartuntahistorian, ne soveltuvat esiintyvyyden arviointiin väestötasolla. Monilla viruksilla IgG-vasta-aineiden esiintyvyys on lähes sataprosenttinen – esimerkiksi vesirokko-viruksella (VZV) ja HHV-6B:llä – sekä useilla muillakin yli 70-prosenttinen (EBV, BKPyV, CMV, HHV-7, B19V) (5,6,15,16).

Lääkärit kohtaavat vastaanotoillaan pysyvien

Ydinasiat

- » Useat DNA-virukset jäävät ensitartunnan jälkeen pysyvästi elimistöön ja muodostavat elinikäisen kudosviromin.
- » Viime vuosina on tunnistettu uusia pysyvien virusten yhteyksiä syöpiin ja kroonisiin autoimmuunisairauksiin.
- » Rinnakkaissekvensointi (NGS) suoraan kudoksista mahdollistaa virusten yksityiskohtaisen genomianalyysin ja syvemmän ymmärryksen niiden patogeneesistä.
- » Elinsiirroissa sekä vastaanottajan että siirteen virukset voivat uudelleenaktivoitua, ja tarkempi kudosviromianalyysi voi parantaa riskinarviota.

virusten aiheuttamista ensitaudeista tyypillisesti HSV-1:n aiheuttamaa stomatiittia, HSV-2:n genitaalierpestä, VZV:n vesirokkoa (ilmaantuvuus on vähentynyt huomattavasti kansallisen rokotusohjelman käynnistymisen jälkeen), HHV-6B:n vauvarokkoa ja B19V:n parvorokkoa (18,19). Tartuntaikä ja puolustuskyky vaikuttavat taudinkuvaan: siinä missä EBV:n aiheuttama taudinkuva on lapsilla yleensä oireeton tai lievä, nuoruusiässä se aiheuttaa useammin mononukleosia (20). Aikuisena myös VZV:n primaari-infektio voi olla voimakasoireisempi ja B19V voi aiheuttaa useammin oireita niveliin (12).

Uudelleenaktivoituvien virusten tunnusomaisimmat edustajat valtaväestössä lienevät VZV:n aiheuttama vyöruusu ja HSV-1/2:n aiheuttamat vesikkelit iholla tai limakalvoilla (12,19). Virusten aktivoitumiset uudelleen eivät kuitenkaan aina johda kliinisiin oireisiin. Esimerkiksi syljessä voidaan ajoittain osoittaa infektiokykyisiä herpesviruksia (esimerkiksi HSV-1, EBV, HHV-6B, HHV-7) ilman oireita (10). Äskettäisen Naturessa julkaistun tutkimuksen mukaan 80-vuotiaille annettu vyöruusurokote vähensi dementiaan sairastumisen riskiä noin viidenneksen (21). Toistuvat subkliiniset uudelleenaktivoitumiset voivat siis

TAULUKKO 2. Esimerkkejä pysyvien DNA-virusten epätyypillisistä ilmentymistä elinsiirtojen jälkeen (1,9,10,12,41).

Aiheuttajavirus	Esimerkkitaudinkuva
Herpes simplex -virus 1/2 (HSV-1/2)	Esofagiitti, enkefaliitti taikka disseminoitunut tai viskeraalinen tauti
Vesirokkovirus (varicella-zostervirus, VZV)	Disseminoitunut tai viskeraalinen tauti
Epstein–Barrin virus (EBV)	Elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen tauti (PTLD)
Sytomegalovirus (CMV)	CMV-yleistauti, johon voivat kuulua lukuisten elinten infektio-oireet, muun muassa keuhkokuume, hepatiitti ja enteriitti
Ihmisen herpesvirus 6B (HHV-6B)	Kuume, ihottumat, enkefaliitti
Kaposin sarkoomaan liittyvä herpesvirus (KSHV)	Kaposin sarkooma, primaarinen effuusiolympooma
Parvorokkovirus (B19V)	Krooninen anemia
BK-polyoomavirus (BKPyV)	Polyoomavirusnefropatia (PVAN), hemorraginen kystiitti
JC-polyoomavirus (JCPyV)	Etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)
Trichodysplasia spinulosa -polyoomavirus (TSPyV)	Trichodysplasia spinulosa (piikkiirikodysplasia)

eittämättä vaikuttaa kroonisten sairauksien syntyyn (21,22).

Jos henkilö on vahvasti immuunipuutteinen esimerkiksi elinsiirron jälkeisen hyljinnäestölääkityksen vaikutuksesta, uudelleenaktivoituvat virukset ja niiden aiheuttamat taudit voivat olla epätyypillisiä (**TAULUKKO 2**).

Pysyvien virusten diagnostiikka

Vasteena systeemiseen virusinfektioon keho tuottaa vasta-aineita, joista plasman IgG-pitoisuus pysyy suurentuneena yleensä pysyvästi. Vasta-aineiden ilmaantuminen eli serokonversio on useimpien pysyvienkin virusten osalta primaari-infektion toteamisen kulmakivi, kun taas uudelleenaktivaatioiden tulkinnessa serodiagnostiikasta on harvemmin hyötyä (20,23).

Koska veren soluttomassa fraktiossa terveillä ei yleensä ole virusten DNA:ta (anelloviruksia lukuun ottamatta), systeemiset uudelleenaktivaatiot voidaan diagnosoida osoittamalla PCR:llä plasmasta tai seerumista viruksen perimäainesta (24). Vastaavasti keskushermosto-infektioiden yhteydessä virus-DNA:ta voidaan havaita aivo-selkäydinnesteestä sekä paikallisten ihoaffisioiden yhteydessä rakkulanäytteestä (esimerkiksi HSV-1/2- ja VZV-infektiot) (19).

Virusten rinnakkaissekvensointi eli metagenomiikka on tulossa vahvasti osaksi kliinistä tutkimusvalikoimaa. Aiemmin virusmetagenomiikan käyttöä diagnosoinnissa ovat estäneet hinta ja menetelmien työläys, mutta näitä

esteitä on maailmalla jo osittain ratkaistu (25). Muun muassa Ison-Britannian, Ruotsin ja Norjan kliniset laboratoriot tarjoavat mikrobien koko genomien sekvensointia (25–27). Suomessa tämä ei toistaiseksi ole rutiinikäytössä. Virusmetagenomiikka olisi parhaimmillaan sellaisissa diagnostisissa pulmissa, joissa mahdollisia taudinaiheuttajia on valtaisa määrä tai ne ovat aiemmin tuntemattomia. Tyyppiesimerkki on epäilty infektiokenkefaliitti, jonka aiheuttajista yli puolet jää nykymenetelmillä tuntemommiksi (25).

Koska elimistö oletuksellisesti sisältää runsaasti eri viruslajeja, metagenomiikan tulosten tulkinta vaatii erityisasiantuntemusta ja oireiden tarkkaa arviota suhteessa löydettyyn virussekvenssiin ja näyttemateriaaliin. Niinpä viitearvot kudosviromeista (kudostyyppi- ja viruskohtaiset kopiomäärät ja sekvenssit) ovat oleellisia tulevaisuuden molekyyliagnostiikassa, erityisesti kudosnäytteissä. Lisätietoa voitaisiin saada solujen omista ja virustranskriptiteista, jotta aktiivinen virusinfektio erotettaisiin luontaisesta pysyvyydestä. Tarkka genomien tulkinta mahdollistaa tulevaisuudessa monen viruslajin patogeenisten ja hyvänlaatuisten varianttien erottelun osana taudinmäärittystä (25). Lisänäkökulmana: uusilla hypoteesitoimilla sekvensointimenetelmillä löydetään niin ikään virusten koinfektioita ja koreaktivaatioita, joita nykykirjallisuuden perusteella useasti tapahtuu mutta joiden yhteisvaikutukset jäävät tätä nykyä pimentoon (28).

Kudosviromin merkitys elinsiirtolääketieteessä

Elinten sisältämät viruslajit ja määrät vaihtelevat elintyyppien ja yksilöiden välillä, joten kudosviromianalyysi voisi tarkentaa leikkauksenjälkeisen hyljinnän tai infektiokomplikaatioiden riskiä. Elinsiirroissa siirtyvien ja aktivoituvien virusten dynamiikka on hyvin monisäikeinen: virukset voivat tulla siirteen mukana, aktivoitua uudelleen potilaan muista kudoksista tai saapua ympäristöstä. Genomianalyysillä voidaan selvittää infektiivisen viruksen alkuperää ja vaikutusta elinsiirron onnistumiseen tai myöhäiskomplikaatioihin (14). Nykyisin toimenpidettä edeltävä viruksia koskeva riskinarviointi perustuu luovuttajan ja vastaanottajan vasta-ainemittauksiin (23).

Viruspersistenssi ja syöpä

Vuosikymmenien yhteisvaikutukset solujen kanssa tekevät monista pysyvistä viruksista kandidaatteja kroonisten sairauksien ja syöpien käynnistäjiksi tai edesauttajiksi (29). Keinot, joilla piilevät virukset varmistavat isäntäsolunsa hengissä selviämisen, ovat päällekkäisiä tärkeiden onkogeenisten prosessien kanssa, ja syöpä voi kehittyä tämän sivutuotteena (**TAULUKKO 1**) (30). Kaikki seitsemän tunnettua ihmisen syöpävirusta ovatkin itse asiassa luonteeltaan pysyviä: EBV, hepatiitit B ja C, tietyt papilloomavirukset, Merkelin solun polyoomavirus (MCPyV), Kaposin sarkoomaan liittyvä herpesvirus (KSHV) ja HTLV (31).

BK-polyoomaviruksenkin epäillään koko genomien tutkimusten perusteella aiheuttavan elinsiirtojen jälkeistä uroteelisyöpää (32). Lisäksi vuonna 2016 löydetty protoparvovirusiin kuuluva cutavirus löytyy terveeseen ihoon verrattuna hätkähdyttävän usein sekä ihon T-solulymfoomista että niiden esiasteista (33). Helsingin yliopistossa tutkitaan, onko tällä viruksella jokin rooli syövän käynnistymisessä tai edistämisessä.

Joillekin viruksille, kuten HHV-6A:lle ja HHV-6B:lle, integroituminen on osa normaalia kiertokulkua (9). Toisten virusten, kuten HPV:n, HBV:n, MCPyV:n tai EBV:n,

insertioilla isännän genomiin arvellaan kuitenkin olevan rooli tiettyjen syöpien synnys- ja kehitymisessä. Esimerkiksi noin 80 % merkelinsolukarsinoomatapauksista johtuu MCPyV:n mutatoituneen genomien sulautumisesta isännän perimäaineeseen, jolloin seurauksena on monoklonaalinen insertio syöpäsoluissa (31).

Elinikäinen pysyvyys mahdollistaa pitkän vaikutusajan ja hankaloittaa syyllisten etsintää kroonisissa sairauksissa

Pysyvien virusten ja kroonisten sairauksien syy-yhteyden osoittaminen on vaativaa, koska ensitartunnan ja taudin kehittymisen väli voi olla vuosikymmeniä ja taudit voivat olla väestössä harvinaisia mutta virukset taas niin yleisiä, että infektoitumattomien verrokkien löytäminen on hankalaa. Siksi epidemiologiaan tutkimuksiin tarvitaan valtavia populaatioita korrelaation osoittamiseksi. Esimerkiksi Science-lehdessä julkaistu artikkeli EBV:n ja multippeliskleroosin (MS) yhteydestä vaati alkutilanteessa yli kymmenen miljoonan ihmisen kohortin (34).

EBV aiheuttaa tunnetusti erityyppisiä lymfoomia ja epiteelikarsinomia, joista monet ovat painottuneet Aasian tai Afrikan manteelelle (31). MS puolestaan on selvästi yleisempi pohjoisella pallonpuoliskolla. Hyvin harvalle EBV:n infektoimalle ihmiselle kehittyy MS, mutta harvinaisia poikkeuksia lukuun ottamatta tartunta on välttämätön taudin kehittymiselle (34). Vaikka viruksen tarkka patogeeninen mekanismi on vielä varmistamatta, alueellinen vaihtelu on herättänyt kiinnostusta siitä, voisivatko viruskantaerot selittää riskieroja (35). Herkät kiinteiden kudosten rinnakkaissekvenssointimenetelmät, jotka mahdollistavat virusten koko genomien tulkinnan aina yksiemäsmuunnosten ja alavarianttien tasolle, voivat tarjota vastauksia tähänkin kysymykseen (4). Joitain osoituksia on saatu erityisesti syöpää aiheuttavista EBV-tyypeistä (36). Suo- messakin tutkitaan, eroavatko MS:ään sairastuneiden EBV-kannat tyypillisistä valtaväestön kannoista (37,38).

Mikäli on mahdollista osoittaa tietyt virusvariantit tautiriskien taustalla, kyseisiä komplikaatioita voitaneen tulevaisuudessa ehkäistä rokotuksilla (36). Monien pysyvien virusten osalta rokotuksilla on saavutettu menestystä syöpien ehkäisyssä, esimerkiksi HPV:n riskityyppien (kohdunkaulasyöpä) ja hepatiitti B:n (maksasyöpä) osalta (29,39).

Pysyvät virukset ovat osa ihmislajia

Monet pysyvät virukset ovat ihmislajin kehityksessä onnistuneet juurtumaan jotakuinkin täydelliseksi seuralaisiksemme. Niin pitkän koevoluution voisi ajatella johtavan molempia hyödyttäviin kehityskuluihin (1). Voisiko virusinfektioista siis olla ihmisille jotain hyötyä? Eläinmaailmasta löytyy esimerkkejä, joissa jokin virus on suoranainen edellytys isäntälajin lisääntymiselle, ja myös ihmisen istukan muodostukselle välttämättömän synsytiinin geeni on peräisin muinaisilta retroviruksilta (40). Mahdollisista

myönteisistä vaikutuksista ihmisten terveyteen on toistaiseksi niukasti tutkimustietoa.

Lopuksi

Kudosviromi on olennainen osa ihmislajin biologiaa. Pysyvien virusten ymmärtäminen osana kudosten ja immuunijärjestelmän pitkäaikaista säätelyä muuttaa käsitystämme sairauksien synnystä. Yhteyden osoittaminen varhaislapsuudessa koetun virustartunnan ja vuosikymmeniä myöhemmin puhkeavan sairauden välillä ei kuitenkaan ole suoraviivaista, etenkin kun useiden muidenkin riskitekijöiden on kohdattava samanaikaisesti. Viromin systemaattinen analysointi yhdessä soluvasteiden mittaamisen kanssa voi auttaa selittämään, miksi sairaudet kehittyvät osalle altistuneista. Tämän myötä joitain kroonisia sairauksia voitaneenkin tulevaisuudessa ehkäistä tai jopa hoitaa uudella virusrokotteilla tai virusspesifisillä T-soluvalmisteilla (23,41). ■

KIRJALLISUUTTA

- Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell* 2009;138:30–50.
- Pyöriä L, Pratas D, Toppinen M, ym. Unmasking the tissue-resident eukaryotic DNA virome in humans. *Nucleic Acids Res* 2023;51:3223–39.
- Toppinen M, Pratas D, Väisänen E, ym. The landscape of persistent human DNA viruses in femoral bone. *Forensic Sci Int Genet* 2020;48:102353.
- Pyöriä L, Pratas D, Toppinen M, ym. Intra-host genomic diversity and integration landscape of human tissue-resident DNA virome. *Nucleic Acids Res* 2024;52:13073–93.
- Puhakka L, Sarvikivi E, Lappalainen M, ym. Decrease in seroprevalence for herpesviruses among pregnant women in Finland: cross-sectional study of three time points 1992, 2002 and 2012. *Infect Dis* 2016;48:406–10.
- Laine HK, Waterboer T, Syrjänen K, ym. Seroprevalence of polyomaviruses BK and JC in Finnish women and their spouses followed-up for three years. *Sci Rep* 2023;13:879.
- Barzon L, Murer L, Pacenti M, ym. Detection of viral DNA in kidney graft preservation and washing solutions is predictive of posttransplant infections in pediatric recipients. *J Infect Dis* 2009;200:1425–33.
- Kamitaki N, Tang D, McCarroll SA, Loh P-R. The DNA virome varies with human genes and environments. *Nature*, julkaistu verkossa 25.3.2026. <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10288-y>.
- Lautenschlager I, Loginov R. HHV-6-infektio ja sen kliininen merkitys. *Duodecim* 2011;127:1204–11.
- Cohen JI. Herpesvirus latency. *J Clin Invest* 2020;130:3361–9.
- Kane M, Golovkina T. Common threads in persistent viral infections. *J Virol* 2010;84:4116–23.
- Pyöriä L. The tissue-resident eukaryotic DNA virome in humans: genetic composition, intra-host diversity and integration into the host genome. Helsinki: Helsingin yliopisto 2025.
- Kaczorowska J, van der Hoek L. Human anelloviruses: diverse, omnipresent and commensal members of the virome. *FEMS Microbiol Rev* 2020;44:305–13.
- Hannolainen L, Pyöriä L, Pratas D, ym. Reactivation of a transplant recipient's inherited human herpesvirus 6 and implications to the graft. *J Infect Dis* 2025;231:e267–76.
- Norja P, Hokynar K, Aaltonen LM, ym. Bioportfolio: lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissue. *Proc Natl Acad Sci* 2006;103:7450–3.
- Pyöriä L, Toppinen M, Mäntylä E, ym. Extinct type of human parvovirus B19 persists in tonsillar B cells. *Nat Commun* 2017;8:14930.
- Randall RE, Griffin DE. Within host RNA virus persistence: mechanisms and consequences. *Curr Opin Virol* 2017;23:35–42.
- Salo H, Perälä J, Hannila-Handelberg T, ym. Decline in varicella cases contacting primary health care after introduction of varicella vaccination in Finland – a population-based register study. *Vaccine* 2023;41:6535–41.
- Knöpfel N, Noguera-Morel L, Latour I, ym. Viral exanthems in children: a great imitator. *Clin Dermatol* 2019;37:213–26.
- Martellus T, Pyöriä L, Hedman K. Mononukleosi. *Duodecim* 2017;133:1454–60.
- Eyting M, Xie M, Michalik F, ym. A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia. *Nature* 2025;641:438–46.
- Taqet M, Dercon Q, Todd JA, ym. The recombinant shingles vaccine is associated with lower risk of dementia. *Nat Med* 2024;30:2777–81.
- Helanterä I, Tikkanen J. Uudet hoidot elinsiirtoihin liittyviin CMV-infektioihin. *Duodecim* 2024;140:1587–93.
- Hannolainen LD. Prevalence of persistent human DNA viruses in healthy Finnish individuals. Helsinki: Helsingin yliopisto 2024. <http://hdl.handle.net/10138/587965>.
- Torres Montaguth OE, Buddle S, Morfopoulou S, ym. Clinical metagenomics for diagnosis and surveillance of viral pathogens. *Nat Rev Microbiol* 2026;24:61–75.

26. Metagenomisk sekvensering, mikrobiologi. Tukholma: Karolinska Universitetssjukhuset 2024. www.karolinska.se/pta/klinisk-mikrobiologi/metagenomisk-sekvensering-mikrobiologi/.
27. Metagenomisk mikrobepävisning. Oslo: Oslo universitetssykehus 2025. <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=UEBwz7J8>.
28. Kumar N, Sharma S, Barua S, ym. Virological and immunological outcomes of coinfections. *Clin Microbiol Rev* 2018;31:e00111-17.
29. Pekkonen PM, Ojala PM. Virusinfektio – monimuotoinen syövän aiheuttaja. *Duodecim* 2013;129:1545–51.
30. Mesri EA, Feitelson M, Munger K. Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis. *Cell Host Microbe* 2014;15:266–82.
31. Moore PS, Chang Y. Are there more human cancer viruses left to be found? *Annu Rev Virol* 2024;11:239–59.
32. Wang Y, Yan S, Liu Y, ym. Dynamic viral integration patterns actively participate in the progression of BK polyomavirus-associated diseases after renal transplantation. *Am J Transplant* 2023;23:1694–708.
33. Mohanraj U, Väkevää L, Ranki A, ym. Prevalence, tropism, and activity of cutavirus in circulating blood lymphocytes, stool, and skin biopsy specimens of patients with cutaneous T-cell lymphoma and parapsoriasis en plaques. *J Med Virol* 2024;96:e29575.
34. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, ym. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022;375:296–301.
35. Tienari P, Airas L. Epstein-Barr virus MS-taudin ajurina. *Duodecim* 2022;138:743–5.
36. Xu M, Feng R, Liu Z, ym. Host genetic variants, Epstein-Barr virus subtypes, and the risk of nasopharyngeal carcinoma: assessment of interaction and mediation. *Cell Genomics* 2024;4:100474.
37. Lähikainen J, Hannolainen L, Rautila OS, ym. EBV genome analysis in multiple sclerosis shows extensive viral diversity and links to autoimmunity. *NAR Mol Med* 2026;3:ugag019. <https://doi.org/10.1093/narmme/ugag019>
38. Sarkkinen J, Yohannes DA, Kreivi N, ym. Altered immune landscape of cervical lymph nodes reveals Epstein-Barr virus signature in multiple sclerosis. *Sci Immunol* 2025;10:ead13604. doi: 10.1126/sciimmunol.adl3604.
39. Vänskä S, Salo H, Leino T. HPV-rokotuksilla syöpiä vastaan. *Duodecim* 2025;141:25–31.
40. Roossinck MJ. The good viruses: viral mutualistic symbioses. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:99–108.
41. Smith C, Khanna R. Adoptive T-cell therapy for virus-associated diseases. *Clin Microbiol Rev* 2025;38:e00198-24.
42. Nolan DS, Altenburg AF. Viral manipulation of the HLA class I antigen processing and presentation pathway. *Front Immunol* 2025;16:1694498.
43. Valés-Gómez M, Browne H, Reyburn HT. Expression of the UL16 glycoprotein of Human Cytomegalovirus protects the virus-infected cell from attack by natural killer cells. *BMC Immunol* 2003;4:4.
44. Streblow DN, Soderberg-Naucler C, Vieira J, ym. The Human Cytomegalovirus chemokine receptor US28 mediates vascular smooth muscle cell migration. *Cell* 1999;99:511–20.
45. Orvedahl A, Alexander D, Tallóczy Z, ym. HSV-1 ICP34.5 confers neurovirulence by targeting the beclin 1 autophagy protein. *Cell Host Microbe* 2007;1:23–35.
46. Zhang J, Jia L, Lin W, ym. Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 upregulates glucose transporter 1 transcription via the mTORC1/NF-κB signaling pathways. *J Virol* 2017;91:e02168-16.
47. Shuda M, Kwun HJ, Feng H, ym. Human Merkel cell polyomavirus small T antigen is an oncoprotein targeting the 4E-BP1 translation regulator. *J Clin Invest* 2011;121:3623–34.

LARI PYÖRIÄ, LT, tutkijatohtori, sisätauteihin erikoistuva lääkäri

Virologian osasto, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
Haartmanin sairaala, HUS

KLAUS HEDMAN, LKT, kliinisen virologian emeritusprofessori

Virologian osasto, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

MARIA PERDOMO, LT, virologian dosentti, kliininen opettaja

Virologian osasto, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET

Lari Pyöriä: Ei sidonnaisuuksia

Klaus Hedman: Apuraha (Jane ja Aatos Erkon säätiö, Finska Läkarsällskapet, Suomen Tiedeseura, Magnus Ehrnroothin säätiö)

Maria Perdomo: Ei sidonnaisuuksia