

Pandemic H1N1 2009 Influenza A virus induces weak cytokine response in human macrophages and dendritic cells and is highly sensitive to antiviral actions of interferons

Pamela Österlund¹, Jaana Pirhonen¹, Niina Ikonen¹, Esa Rönkkö¹, Mari Strengell¹, Sanna M. Mäkelä¹, Mia Broman¹, Ole J. Hamming², Rune Hartmann², Thedi Ziegler¹, Ilkka Julkunen¹

J Virol, julkaistu verkossa 25.11.2009

Pandeeminen H1N1-virus herkkä interferoneille

Vaikka sikainfluenssan aiheuttaa aivan uudentyyppinen influenssavirus, se laukaisee silti ihmisessä samankaltaisen puolustusvasteen kuin kausi-influenssavirus. Pandeeminen influenssa A (H1N1) -virus on lisäksi erittäin herkkä elimistön omille viruspuolustuksen välittäjäaineille interferoneille, jotka estävät tehokkaasti tämän viruksen kasvua ja leviämistä tulehdusalueella.

Meksikosta 2009 laajalti levinnyt pandeeminen H1N1-virus on antigeenisesti ja geneettisesti uudentyyppinen. Sen geenit ovat yhdistelmä sika-, lintu- ja ihmisperäisistä influenssaviruksista. Koska tämä virus eroaa aikaisemmista kausi-influenssaviruksista merkittävästi, suurimmalla osalla ihmisistä ei ole vasta-aineita sitä kohtaan.

Tutkimuksessa selvitettiin vuoden 2009 H1N1-viruksen aikaansaamia immuunivasteita ihmisen dendriitti- ja makrofagisolunalleissa. Vahvasti patogeenisen lintuinfluenssan (H5N1) ja vuoden 1918 pandeemisen espanjantaudin (H1N1) on osoitettu laukaisevan ihmisen immuunijärjestelmän soluissa ns. sytokiini-myrskyn, joka johtaa laajaan kudostuhoon. Tutkimuksessa vertailtiin kesällä 2009 Suomessa eristettyä pandeemista H1N1-viruskantaa viimevuotisiin H1N1-kausii-influenssarokotevirus- (1999 ja 2007) ja H1N1- ja H3N2-laboratorioviruskantoihin.

Terveiden verenuovuttajien monosyyteistä

erilaistettuja dendriittisoluja ja makrofageja infektioitiin eri influenssaviruksilla. Soluista tutkittiin viruksen replikaatiota ja infektion laukaisemia sytokiini-vasteita. Lisäksi seurattiin infektiota edeltävän interferonikäsittelyn antiviraalista vaikutusta sikainfluenssavirukseen.

Vuoden 2009 H1N1-virus replikoitui yhtä tehokkaasti kuin muutkin tutkitut viruskannat näissä ihmissolumalleissa. Viruksen tehokkaasta lisääntymisestä huolimatta solut eivät kyenneet vastaamaan infektiin voimakkailla sytokiini-signaaleilla. Kuten viimeaikaiset rokoteviruskannatkin vuoden 2009 H1N1-virus laukaisi vain heikon proinflammatorisen ja antiviraalisen sytokiini-vasteen dendriittisolussa ja makrofageissa. Sen sijaan solujen esikäsittely interferoneilla heikensi dramaattisesti sekä tämän uuden sikaperäisen influenssaviruksen että edellisvuoden rokoteviruskannan kykyä lisääntyä ihmisen dendriittisolussa ja makrofageissa.

Tulokset tukevat kliinisiä havaintoja uuden sikaperäisen influenssaviruksen laukaisemista immuunivasteista, jotka ovat samankaltaisia kuin kausi-influenssaviruksen aiheuttamat. Heikot sytokiini-vasteet johtuvat influenssavirusten kyvystä estää immuunipuolustuksen aktivaatiota. Ulkopuolisen antiviraalisen interferonitehosteen avulla viruksen lisääntyminen kuitenkin pystytään tehokkaasti estämään. Tämä havainto tukee interferonien käytön mahdollisuutta lääkehoitona vakavissa influenssavirusinfektioissa, jos virukselle kehittyy kyky vastustaa nykyisiä viruslääkkeitä. ■

¹Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, rokotusten ja immuunisuojan osasto, Helsinki; ²Centre for Structural Biology, Department of Molecular Biology, Aarhus University, Denmark