

Genetisk regulering av interleukinproduksjonen ved krybbedød og infeksjonsdødsfall

Foreligger det en genetisk forstyrrelse i de immunologiske genene som kan føre til plutselig død hos spedbarn?

Tittel på prosjektet
Genetisk regulering av interleukinproduksjon ved krybbedød og infeksjonsdødsfall

Prosjektleder

Linda Ferrante

Telefon

22841454

E-post

linda.ferrante@medisin.uio.no

Institusjon

Rettsmedisinsk institutt,
Universitetet i Oslo

Veileder/faglig ansvarlig

Siri Hauge Opdal

Tildelt beløp

Kr 550 000

Prosjektets varighet

2008-2011

Midler tildelt fra



Mange forskere har rapportert tegn til infeksjon før døden hos barn som dør i krybbedød. Det er også vist at halvparten av dem som dør i krybbedød har like høye nivåer av interleukin 6 (IL-6) i spinalvæske som barn som dør av en infeksjon. Det er i tillegg studier som viser at miljøpåvirkning og bakterieutvikling kan sette i gang en feilaktig immunrespons som resulterer i en situasjon som minner om toksisk sjokk. Til sammen indikerer disse studiene at krybbedøde er sårbare overfor infeksjoner og ikke takler dem like bra som andre barn, noe som kan sette i gang en døds mekanisme som kan sammenlignes med døds mekanismen ved infeksjonsdødsfall.

Interleukiner er en gruppe proteiner som regulerer immunresponsen. De forskjellige interleukinene virker sammen i et komplisert og nøye regulert nettverk, der de påvirker produksjonen av hverandre, for på denne måten å regulere intensiteten og varigheten av immunresponsen. Hensikten med dette prosjektet er å kartlegge om det foreligger en genetisk forstyrrelse i de immunologiske genene som kan føre til plutselig død hos spedbarn. Vi har valgt å undersøke genene for de interleukinene vi tror er mest relevante i forhold til både krybbedød og infeksjonsdødsfall.

To genvarianter hyppigere hos krybbedøde funnet i mageleie

Det genet som er best undersøkt til nå er genet som koder et interleukin som forekommer tidlig i en immun respons, TNFa. Det viktigste funnet er en sammenheng mellom en spesiell variant av dette genet (-238GG) og krybbedød. Når det gjelder de andre interleukinene som er undersøkt har vi ikke funnet noen hyppigere forekomst av spesielle genvarianter hos krybbedøde i disse, men det ble avdekket en sammenheng mellom

genvarianter og risikofaktorer. To genvarianter i interleukin 8 (IL-8) ble observert oftere hos krybbedøde som ble funnet døde i mageleie, sammenlignet med barn funnet døde i andre sovestillinger. I tillegg avdekket vi en assosiasjon mellom feber før døden og en genvariant i IL-13 (+4464GG) hos barn som døde av en infeksjon.

Dessuten er det gjort studier på IL-1 genet, som også er et viktig protein tidlig i en immunrespons. Resultatene viser at også dette genet er av betydning for krybbedød. Under ett indikerer funnene så langt i dette prosjektet at spesifikke interleukin genvarianter i kombinasjon med gitte risikofaktorer kan være medvirkende årsak til plutselig uventet spedbarnsdød.

Uheldige genetiske variasjoner i immunforsvaret til barn som dør i krybbedød

I en pågående studie ønsker vi å dele gruppen av krybbedøde i to; de som ikke har tegn til immunstimulering, og de som har en sterk immunstimulering. Dette ble gjort ved å se på et spesielt protein i strupen, HLA-DR. HLA-DR er en markør for at kroppen har satt i gang en reaksjon på bakterier eller virus. Det er foreløpig funnet at ingen av de krybbedøde med mye HLA-DR, altså høy immunstimulering, har genvarianten IFNy +874A. INFy er også et protein som er viktig for kroppens forsvar mot en infeksjon. I samme gruppe er det også observert noen meget sjeldne varianter av IL-1 α genet. Samlet underbygger disse observasjonene hypotesen om at det finnes genetisk uheldige variasjoner i immunforsvaret til barn som dør i krybbedød som gjør at de responderer uheldig når de utsettes for en infeksjon.

