

Panu Rätty

GENEETTINEN POLYMORFISMI LASTEN HENGITYSTIEINFEKTIOALTTIUDEN
TAUSTALLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Syyslukukausi 2019

Panu Rätty

GENEETTINEN POLYMORFISMI LASTEN HENGITYSTIEINFEKTIOALTTIUDEN
TAUSTALLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2019

Vastuuhenkilöt: Ville Peltola ja Laura Korhonen

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

RÄTY, PANU: Geneettinen polymorfismi lasten hengitystieinfektioalttiuden taustalla

Syventävien opintojen kirjallinen työ: Alkuperäisartikkeli ”Associations between IFI44L gene variants and rates of respiratory tract infections during early childhood” ja kirjallisuuskatsaus ”Geneettinen polymorfismi lasten hengitystieinfektioalttiuden taustalla”, 11 s.

Lastentautioppi
Joulukuu 2019

Lasten hengitystieinfektiot ovat yleisiä. Alle kaksivuotiaat lapset sairastavat keskimäärin kuusi hengitystieinfektiota vuodessa. Usein kyseessä on virusinfektio, jota saattaa komplisoida akuutti välikorvatulehdus. Osa lapsista sairastaa huomattavasti enemmän hengitystieinfektiota ja korvatulehduksia, ja tällöin puhutaan infektiokierteestä. Syyt infektiokierteen taustalla ovat monitahoisia eikä niitä vielä täysin tunneta. Luontaisen immunitetin rooli korostuu varhaisessa lapsuudessa hankitun immunitetin ollessa vielä kehittymätön. Yhden emäksen muutokset (single nucleotide polymorphisms; SNPs) ja muut geenivariantit luontaisen immunitetin proteiineja koodaavissa geneeissä ovat olleet kasvavan kiinnostuksen kohteena infektioalttiuden eroja tutkittaessa.

Alkuperäistutkimuksessamme selvitimme kahden IFI44L (interferon-induced protein 44-like)-geenin polymorfismin vaikutuksia lasten infektioalttiuteen kahdessa prospektiivisessä syntymäkohortissa: Hyvän kasvun avaimet (HKA) -tutkimuksessa ja FinnBrain-tutkimuksessa. HKA-kohortti käsitti 1 827 lasta. Lapsia seurattiin HKA-kohortissa kahden vuoden ikään asti kliinisillä kontrollikäynneillä sekä infektiopäiväkirjojen avulla. Osalta lapsista otettiin nenänielunäytteet hengitystieinfektion oireiden alkaessa. Verinäytteet geenianalyysiä varten otettiin kahden kuukauden iässä. Tiedot sairaalajaksoista kerättiin takautuvasti potilastietojärjestelmästä. FinnBrain-kohortti käsitti 1 443 lasta, joita seurattiin vuoden ikään asti kuukausittaisilla kyselomakkeilla. Lasten vanhemmat keräsivät lomakkeisiin tiedot lääkärin tekemistä diagnooseista ja antibioottikuureista. Lapsille tehtiin lääkärintarkastus kolmen kuukauden iässä. Verinäyte geenitestiä varten otettiin napaverinäytteestä. Nenänielunäytteet otettiin osalta lapsista.

Genotyypianalyysi tehtiin yhteensä 1 135 lapsesta HKA-kohortissa ja 970 lapsesta FinnBrain-kohortissa. HKA-kohortissa IFI44L-polymorfismi oli yhteydessä vähäisempään välikorvatulehduksen esiintymiseen ja FinnBrain-kohortissa kyseisen IFI44L-geenivariantin omaavilla lapsissa oli vähemmän hengitystieinfektioita. Kummassakin kohortissa IFI44L-geenin polymorfismi oli yhteydessä vähäisempään antibiooteilla hoidettujen hengitystieinfektioiden määrään.

Tutkimuksessa saatiin selville IFI44L-geenin polymorfismin olevan hengitystieinfektioilta ja välikorvatulehduksilta suojaava tekijä pienillä lapsilla kahdessa toisistaan riippumattomassa kohortissa. Tämä polymorfismi todennäköisesti vaimentaa virusten aiheuttamaa interferoniaktivaatiota.

Asiasanat: hengitystieinfektio, IFI44L, lapsi, välikorvatulehdus

Sisällys

1. JOHDANTO	2
2. LASTEN HENGITYSTIEINFEKTIOIDEN JA VÄLIKORVATULEHDUSTEN YLEISYYS JA AIHEUTTAJAT	2
3. LASTEN HENGITYSTIEINFEKTIOIDEN VAIKUTUKSIA YKSILÖ- JA YHTEISÖTASOLLA.....	3
4. INFEKTIOALTTIUDEN OSATEKIJÄT	4
5. LUONTAISEN IMMUNITEETIN GEENIEN POLYMORFISMIT	5
6. POHDINTAA.....	8
7. LÄHDELUETTELO	9

1. Johdanto

Tämä kirjallisuuskatsaus on itsenäinen osa syventävää opinnäytetyötäni, joka koostuu lisäksi englanninkielisestä artikkelista ja sen suomenkielisestä tiivistelmästä. Tässä katsauksessa käyn läpi lasten hengitystieinfektioiden ja välikorvatulehdusten yleisyyttä, aiheuttajia ja riskitekijöitä. Avaan myös lyhyesti näiden hyvinkin yleisten tautien vaikutuksia yksilön ja yhteisön tasolla. Erityisesti keskityn infektiokierteeseen ja siihen johtaviin tekijöihin. Infektioalttiuden taustatekijöistä pureudun eniten luontaisen immunitetin geneettisiin variaatioihin. Katsauksen loppupuolella esittelen myös englanninkielisessä artikkelissa mainitun, vielä jokseenkin tuntemattoman IFI44L-proteiinin.

2. Lasten hengitystieinfektioiden ja välikorvatulehdusten yleisyys ja aiheuttajat

Lasten hengitystieinfektiot ovat erittäin yleisiä (Tregoning ja Schwarze 2010). Nuoret lapset sairastavat keskimäärin 5,9 hengitystieinfektiota vuodessa (Toivonen ym. 2016). Osa lapsista sairastaa huomattavasti tätä enemmän hengitystieinfektioita ja 10 %:lla lapsista on hengitystieoireita 98 päivää tai enemmän (Toivonen ym. 2016). Paljon sairastavien kohdalla voidaankin puhua infektiokierteestä. Lasten infektiokierteellä tarkoitetaan toistuvia ylähengitysteiden ja välikorvan infektiota.

Suurin osa lasten hengitystieinfektioista on ylempien hengitysteiden virusinfektioita. Yleisimpiä aiheuttajia ovat rinovirus, respiratory syncytial -virus (RSV), influenssa A- ja B-virukset, koronavirus, parainfluenssavirus ja metapneumovirus (Miller ym. 2013). Lasten äkilliset välikorvatulehdukset ovat usein viruksen ja bakteerin aiheuttamia sekainfektioita. Lähes aina välikorvatulehdukseen liittyy joko edeltävä tai samanaikainen viruksen aiheuttama ylähengitystieinfektio. Välikorvatulehdukseen liittyvät virukset ovat samoja kuin muidenkin ylähengitystieinfektioiden aiheuttajat. RS-virusinfektioon liittyy suuri riski sairastua välikorvatulehdukseen, mutta yleisyytensä vuoksi rinovirus on kuitenkin tavallisin virus välikorvatulehduksesta sairastaville lapsilla (Ruohola ym. 2013). Yleisimpiä aiheuttajabakteereita ovat *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ja *Moraxella catarrhalis* (Casey ym. 2013). Harvemmin välikorvaeritteestä tavataan myös esimerkiksi *Streptococcus pyogenes* tai

Staphylococcus aureus. Korvien putkivuodoista saadaan viljelyvastauksena ajoittain myös *Pseudomonas aeruginosa* (Ruohola ym. 2006).

Alahengitystieinfektioista bronkioliitti, eli pienten keuhkoputkien sekä niitä ympäröivän keuhkokudoksen tulehdus, on virusperäinen. Tärkein bronkioliitin aiheuttaja on RSV. Muita aiheuttajia ovat rino- ja enterovirukset sekä metapneumovirus ja parainfluenssavirus. Hengitysvaikeuden aiheuttavan infektion toistuessa tai sen ilmaantuessa yli 1-vuotiaalla lapsella sitä kutsutaan obstruktiiviseksi bronkiitiksi. Keuhkokuumeen eli pneumonian aiheuttajia ovat sekä virukset että bakteerit. Kolmasosassa tapauksia kyseessä on viruksen ja bakteerin sekainfektio. Hoidon kannalta *Streptococcus pneumoniae* on merkittävin taudinaiheuttaja.

3. Lasten hengitystieinfektioiden vaikutuksia yksilö- ja yhteisötasolla

Jatkuva sairastelu vaikuttaa lasten hyvinvointiin (Kujala ym. 2017). Korvatulehdusten toistuessa komplikaatioiden riski kasvaa. Näitä ovat esimerkiksi sekretorinen välikorvatulehdus eli liimakorva, krooninen välikorvatulehdus ja tärykalvon perforaatio. Harvinaisempia välikorvatulehduksen komplikaatioita ovat muun muassa kartiolisäkkeen tulehdus, kasvohermohalvaus, sinustromboflebiitti, aivokalvotulehdus ja aivopaise. Kun antibiootti- ja muut lääkekuurit lisääntyvät, ne aiheuttavat omia haittavaikutuksiaan. Terveystieteiden tutkimusten, kuten korvien putkitusten, määrä kasvaa. Usein etiologialtaan virusperäiset ylähengitystieinfektiot altistavat sekundaarisille bakteeri-infektioille.

Lapsen jatkuva sairastelu vaikuttaa monin tavoin myös vanhempiin ja muihin perheenjäseniin. Vanhemmat esimerkiksi joutuvat olemaan useammin poissa töistä (Toivonen ym. 2016). Lasten hengitystieinfektioista aiheutuu merkittävä määrä rahallisia kustannuksia. 2000-luvun alkupuolella tehdyssä yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa tutkijat havaitsivat virusperäisten hengitystieinfektioiden aiheuttavan USA:ssa jopa vajaan 40 miljardin dollarin vuosittaiset kustannukset. Tutkijat havaitsivat myös, että infektioista aiheutuneet epäsuorat kustannukset jopa ylittivät suorat kustannukset. Epäsuorat kustannukset syntyivät suurimmilta osin vanhempien työpoissaoloista. (Fendrick ym. 2003.)

4. Infektioalttiuden osatekijät

Lasten infektioalttiuden taustat ovat monitahoisia. Alttiustekijät voidaan jakaa lapsen ympäristöstä aiheutuviin syihin ja yksilöllisiin ominaisuuksiin, kuten anatomisiin syihin sekä geneettisiin ja epigeneettisiin syihin.

Lapsen ikä vaikuttaa todennäköisyyteen sairastaa hengitysteiden ja välikorvan infektioita. 2000-luvun taitteessa tehdyn kalifornialaisen pneumokokkirokotustutkimuksen mukaan korvatulehdusten ilmaantuvuus oli suurimmillaan 10 kuukauden iässä. 8–10 kuukauden iässä tutkimukseen osallistuneiden lasten lääkärikäynneistä 22–24 % koski korvatulehduksia. Korvatulehduksen takia tehdyt lääkärikäynnit laskivat puoleen, kun lapset varttuivat 12 kuukauden iästä 30 kuukauden ikään. (Fireman ym. 2003.) Samansuuntaisia tuloksia on saatu myös muista tutkimuksista (Välikorvatulehdus (lasten äkillinen): Käypä hoito -suositus, 2017).

Hatakka ja työtoverit (2010) tutkivat lapsen ylähengitystie- ja korvatulehdusriskiin vaikuttavia tekijöitä 18 helsinkiläisessä päiväkodissa. Vanhempien atooppiset sairaudet, äidin akateeminen koulutus ja keskipitkä päiväkotiaika lisäsivät riskiä toistuville hengitystieinfektioille. Karvaiset lemmikit ja lapsen vanhempi ikä vähensivät riskiä. Toistuvien korvatulehdusten riskiä lisäsivät toistuvat hengitystieinfektiot, äidin akateeminen koulutus ja pidempi päiväkotiaika. Yli kuusi kuukautta kestänyt imetysaika ja lapsen vanhempi ikä laskivat riskiä. (Hatakka ym. 2010.) Tässä tutkimuksessa ei löydetty yhteyttä vanhempien tupakoinnin ja lasten korvatulehdusten välille. Monissa tutkimuksissa on kuitenkin havaittu yhteys toistuvien korvatulehdusten ja passiivisen tupakoinnin välillä (Håberg ym. 2010, 2018). Myös se, että lapsella on sisaruksia lisää riskiä toistuville ylähengitystieinfektioille ja korvatulehduksille (Ladomenou ym. 2010, Toivonen ym. 2016). Nenänielun *Streptococcus pneumoniae* -kolonisaatio on myös yhteydessä toistuviin ylähengitystieinfektioihin (Toivonen ym. 2016).

Vissing ja työtoverit (2018) tutkivat äskettäin lapsuusajan infektioiden riskitekijöitä kööpenhaminalaisessa prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa, johon kuului 411 lasta, joiden äiti sairasti astmaa. Kolmen vuoden seuranta-aikana lasten sairastamien infektioiden mediaani oli 14 (vaihteluväli 2–43 infektiota). Ylähengitystieinfektioiden määrä oli yhteydessä päiväkodissa hoidettujen lasten lukumäärään ja lattiapinta-alaan yksittäistä lasta kohden. Alahengitystieinfektioiden määrää lisäsi keisarinleikkaus, äidin tupakointi ja vanhemmat sisarukset. Myöhäisempi päiväkodin aloitusaika oli yhteydessä pienentyneeseen

alahengitystieinfektorisikiin. Johtopäätöksenä oli, että vain pieni osa (8,4 %) suuresta infektiotarianssista muuten terveiden lasten välillä on selitettävissä ympäristön riskitekijöillä. Lasten yksilöllisillä ominaisuuksilla on suuri vaikutus infektiotierkkyyteen.

Ympäristön vaikutus lapsen immunologiseen kehitykseen alkaa jo äidin raskausaikana. Hollantilaisessa tutkimuksessa seurattiin 174 äitiä ja heidän lapsiaan. Äidit täyttivät raskauden viimeisellä kolmanneksella kyselyn, joka koski stressiä ja ahdistusta. Lisäksi heiltä mitattiin kortisolipitoisuudet sylkinäytteestä. Lasten antibioottien käyttöä seurattiin. Todettiin, että äidin raskaudenaikainen stressi oli yhteydessä lasten antibiootin käyttömääriin (Beijers ym. 2010). Antibioottikuureista 9,3 % määrättiin hengitystieinfektion hoitoon. Tutkimuksissa pohdittiin äidin suuren kortisolipitoisuuden vaikuttavan sikiön immunologiseen kehitykseen.

Myös anatomiset variaatiot vaikuttavat korvatulehdusten määrään. Suulakihalkion tiedetään lisäävän korvatulehduksia ja altistavan liimakorvataudille. Kapea ja loivassa kulmassa oleva korvatorvi altistaa korvatulehduksille (Renko ym. 2007).

Perimän vaikutusta infektiotierkkyyteen on tutkittu aktiivisesti. Kaksostutkimuksissa on havaittu vahva perinnöllinen taipumus korvatulehduksiin (Casselbrant ym. 1999, 2004). On ajateltu, että tämä perinnöllinen alttius selittyisi ainakin osittain luontaisen immunitietin geenien polymorfismeilla. Pienillä lapsilla luontainen immunitietti on tärkeässä roolissa elimistön puolustuksessa, kun äidiltä saadut vasta-aineet hupenevat ja adaptiivinen immunitietti on vielä kehittymätön.

Myös tietyt epigeneettiset muutokset voisivat olla osallisina infektiotierkkyyden säätelyssä (Merlot ym. 2008). Epigeneettiset muutokset, kuten histonien ja DNA-molekyylien asetylaatio ja metylaatio voivat vaikuttaa esimerkiksi valkosolujen toimintaan. Epigenetiikka on kiinnostava uusi tutkimuskohde ja tulevaisuudessa saamme varmasti lisätietoa eri epigeneettisten muutosten vaikutuksesta infektiotierkkyyteen sekä mahdollisista syy-seuraussuhteista.

5. Luontaisen immunitietin geenien polymorfismit

Luontainen immunitietti koostuu kudosten yleisistä puolustuskoneismeista (happamuus, entsyymit ja värekarvat), fagosytoivista soluista (makrofagit, neutrofiilit ja eosinofiilit),

luontaisista tappajasoluista (NK-solut), syöttösoluista, komplementista, alfa- ja beeta-interferoneista sekä joukosta erilaisia tunnistusreseptoreja (Meri 2003). Luontaiselle immunitetille ovat tyypillisiä erilaiset hahmontunnistusreseptorit (PRR; pattern recognition receptors), jotka tunnistavat patogeeneille ominaisia rakenteita (PAMPs; pathogen-associated molecular patterns). Hahmontunnistusreseptoreihin kuuluvat mm. tollin kaltaiset reseptorit (TLR; toll-like receptors), mannoosia sitovat lektiinit (MBLs; mannose binding lectins), NOD-like reseptorit, RIG-I ja C-tyypin lektiinireseptorit (Mittal ym. 2014).

Tollin kaltaisia reseptoreita ja niiden yhden emäksen polymorfismeja on tutkittu runsaasti. Ihmisen TLR-molekyylien perhe koostuu kymmenestä TLR-molekyylistä. Ne esiintyvät dimeerisinä molekyyleinä solukalvolla tai endosomissa solun sisällä. Eri TLR-molekyylit tunnistavat erilaisia patogeeneiden osia. Esimerkiksi TLR4 tunnistaa bakteerin lipopolysakkaridin ja TLR5 flagelliinin (Turvey ja Broide 2010). TLR1, TLR2, TLR4, TLR6 ja TLR9 puolestaan tunnistavat *Streptococcus pneumoniae* (Turvey ja Broide 2010). Tärkeän roolinsa vuoksi TLR-molekyylien yhden emäksen polymorfismeja (SNP; single nucleotide polymorphism) on tutkittu runsaasti erityisesti toistuvien välikorvatulehdusten yhteydessä (Mittal ym. 2014). Hollantilaisessa rokotetutkimuksessa TLR4:n 299 A/A -genotyypin ja toistuvien välikorvatulehdusten välillä havaittiin olevan yhteys (Emonts ym. 2007). Suomalaisessa tutkimuksessa TLR4:n Asp299Gly-polymorfismin todettiin lisäävän riskiä toistuville *Moraxella catarrhalis* -kolonisaatioille (Vuononvirta ym. 2013). Tämä polymorfismi aiheuttaa muutoksia reseptorimolekyylin ekstrasellulaarisessa osassa ja se onkin yhteydessä huonompaan reaktioon bakteerien lipopolysakkaridille (Van Der Graaf ym. 2005). Tämä voisi hyvin selittää suuremman riskin kolonisoitua gram-negatiivisella *M. catarrhalis*ksella.

Suomalaisessa prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa analysoitiin 381 lapsen TLR-molekyylien polymorfismeja ja niiden yhteyttä hengitystieinfektioihin. Lapsilla, joilla oli TLR 8:n polymorfismi, oli suurempi riski saada toistuvia rinovirusinfektioita. TLR 2:n polymorfismi lisäsi riskiä toistuville korvatulehduksille. TLR 7:n polymorfismi oli yhteydessä pienempään rinovirusinfektion sekä rinovirukseen yhteydessä olevan korvatulehduksen riskiin. (Toivonen ym. 2017.)

Mannoosia sitovat lektiinit eli MBL-molekyylit ovat pääasiassa hepatosyyttien syntetisoimia kalsiumriippuvaisia proteiineja, jotka tunnistavat vieraita hiilihydraattirakenteita (Mittal ym. 2014). MBL-molekyylien aktivaatio saa aikaan lektiiniriippuvaisen komplementtikaskadin

aktivoitumisen. MBL-puutosta (seerumin MBL-pitoisuus alle 100 ng/mL) on arvioitu olevan jopa 5–10 %:lla valkoihoisista (Turner 1968). Tämä näyttäisi olevan yhteydessä suurentuneeseen infektoriskiin, erityisesti jos lapsella on muita immuunipuutoksia tai immunitetti ei ole vielä kunnolla kehittynyt (Wiertsema ym. 2006). *MBL2*-geenin variaatiot selittävät suurilta osin elimistön MBL-pitoisuuden (Crosdale ym. 2000). *MBL2*-geeni sijaitsee kromosomissa 10 ja koostuu neljästä eksonista (Nuytinck ym. 2006).

Hollantilaisessa pneumokokkrokotetutkimuksessa selvitettiin lasten *MBL2*-haplotyyppin ja toistuvien korvatulehdusten välistä suhdetta. Lapsilla, jotka olivat 12–24 kuukautta vanhoja, *MBL2*:n YAYA-haplotyyppi oli yhteydessä suurimpiin MBL-pitoisuuksiin ja samalla myös pienimpiin välikorvatulehdusmääriin. Tutkijat havaitsivat myös, että 3130G>C SNP eksonissa 4 johti merkittävästi pienempiin MBL-pitoisuuksiin ja suurempaan korvatulehdusmäärään villityypin verrattuna. (Wiertsema ym. 2006).

Belgialaisessa tutkimuksessa tehtiin *MBL2*-genotyyppianalyysi pienelle 17 lapsen kohortille, joilla oli ollut aiemmin toistuvia välikorvatulehduksia tai krooninen välikorvatulehdus. LYPB-haplotyyppin havaittiin olevan yhteydessä toistuviin ja kroonisiin välikorvatulehduksiin. Lisäksi YO/XA-haplotyyppin SNP 211G/C oli niin ikään yhteydessä toistuviin tai kroonisiin korvatulehduksiin. (Nuytinck ym. 2006.)

Suomalaisessa prospektiivisessä 381 lapsen aineistossa analysoitiin MBL-variantin yhteyttä hengitystieinfektiopäivien lukumäärään sekä korvatulehduksiin. Lapsilla, joilla oli MBL-varianttigenotyyppi, oli keskimäärin 59 päivää vuodessa hengitystieinfektion oireita. Tämä oli merkitsevästi enemmän kuin MBL-villityypin omaavilla lapsilla, joilla infektio-oireisia päiviä oli keskimäärin 49. MBL-polymorfismi oli lisäksi yhteydessä suurempaan riskiin saada rinovirukseen liittyviä korvatulehduksia. (Toivonen ym. 2017.)

Toisaalta Sale ja työtoverit (2011) eivät havainneet yhteyttä *MBL2*-geenipolymorfismien ja toistuvien välikorvatulehdusten välillä.

Sytokiineilla on tärkeä rooli immuunipuolustuksen ja tulehduksen säätelyssä. Interleukiinit IL1-alfa ja IL1-beeta ovat tärkeitä tulehduksen välittäjäaineita. Teksasilaisessa tutkimuksessa selvitettiin eri polymorfismien osuutta toistuvissa akuuteissa välikorvatulehduksissa. Tutkimus koostui kahdesta retrospektiivisestä ja kahdesta prospektiivisestä aineistosta. Siinä havaittiin,

että IL1-beetan polymorfismi oli yhteydessä suurentuneeseen ylähengitystieinfektioiden riskiin, mutta ei välikorvatulehduksiin. Toinen saman interleukiinin polymorfismi toimi jopa ylähengitystieinfektioilta ja niitä seuraavilta korvatulehduksilta suojaavana tekijänä. Tämän saman polymorfismin villityyppi yhdistettynä valkoihoisuuteen oli vahva välikorvatulehdusten ennustekijä. (Nokso-Koivisto ym. 2014)

Myös monia muita tulehduksen välittäjäaineita, kuten IL6:tta, IL10:tä, TGF-beetaa, TNF-alfaa ja IFN-gammaa on tutkittu eri kohorteissa. Tulokset eri polymorfismien yhteyksistä hengitystieinfektoriskiin ovat olleet osin ristiriitaisia (Mittal ym. 2014).

IFI44L (interferon-induced protein 44-like) on proteiini, jota koodaava geeni on kromosomissa 1. Sen toiminnasta ei ole vielä tarkkaa tietoa. Sen transkription käynnistää tyypin 1 interferoni (Haralambieva ym. 2017). IFI44L on osoittautunut tärkeäksi virusten vastaiseksi toimijaksi hepatiitti C -virusinfektioissa (Schoggins ym. 2011). Sen geenivariantit ovat myös yhteydessä virusmyokardiittiin (Wiltshire ym. 2011). Nämä tutkimukset antavat viitteitä sen mahdollisesti tärkeästä roolista luontaisessa immunitetissa ja immuunivasteen muodostuksessa. IFI44L:n transkriptioaktiivisuutta mittaamalla on myös saatu lupaavia tuloksia kuumeisten lasten erotusdiagnostiikassa virus- ja bakteeri-infektion välillä (Herberg ym. 2016).

6. Pohdintaa

Tässä katsauksessa olen tarkastellut lasten hengitystieinfektioita ja välikorvatulehduksia sekä niille altistavia tekijöitä. Aihe on tärkeä, sillä nämä taudit ovat hyvin yleisiä ja voivat potentiaalisesti altistaa vakavillekin komplikaatioille. Lisäksi näistä taudeista koituu haittaa koko perheelle. Erityisesti infektiokierteisten lasten ja heidän perheidensä hyvinvointiin tulisi kiinnittää huomiota.

Erilaisia infektiolle altistavia tekijöitä on tutkittu runsaasti eri kohorteissa. Lasten ympäristön riskitekijöistä erityisesti passiivinen tupakointi ja imetysajan pituus ovat tekijöitä, joihin vaikuttamalla pystyttäisiin infektiotakin välttämään. Geneettistä polymorfismia infektiotaihtuuden taustalla on niin ikään tutkittu laajalti, mutta tulokset ovat osin olleet ristiriitaisia. Erityisesti luontaisen immunitetin genetiikan tutkiminen saattaa tulevaisuudessa tarjota mahdollisuuden selvittää lasten infektiotaihtuutta. Tämä saattaisi helpottaa infektioiden

ennaltaehkäisyä erityisesti niillä lapsilla, joiden immuunipuolustus on muuten heikentynyt. IFI44L on esimerkki tulehduksen välittäjäainemolekyyleistä, joilla voisi olla potentiaalia infektioiden diagnostiikassa. Tutkimukset ovat viitanneet sen tärkeään rooliin tulehdusvasteen säätelyssä.

Epigeneettiset muutokset ja niiden vaikutus immuunipuolustukseen ovat mielenkiintoisia uusia tutkimuskohteita. Esimerkiksi äidin raskaudenaikainen stressi ja elämäntavat saattavat vaikuttaa lapsen geenien säätelyyn epigeneettisten mekanismien kautta. Äidin raskauden aikana kokeman psykologisen stressin vaikutusta lapsen terveyteen ja immunologiaan tutkitaan muun muassa turkulaisessa FinnBrain-syntymäkohortissa.

7. Lähdeluettelo

Beijers, R., Jansen J., Riksen-Walraven M. ym. Maternal Prenatal Anxiety and Stress Predict Infant Illnesses and Health Complaints. *Pediatrics* 2010; 126 (2): e401–409.

Casey, J. R., Kaur R., Friedel V. C. ym. Acute Otitis Media Otopathogens during 2008 to 2010 in Rochester, New York. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32 (8): 805–809.

Casselbrant, M. L., Mandel E. M., Fall P. A. ym. The Heritability of Otitis Media. *JAMA* 1999; 282 (22): 2125–2130.

Crosdale, D. J., Ollier, W. E., Thomson, W. ym. Mannose Binding Lectin (MBL) Genotype Distributions with Relation to Serum Levels in UK Caucasoids. *Eur J Immunogenet* 2000; 27 (3): 111–117.

Emonts, M., Veenhoven, R. H., Wiertsema, S. P. ym. Genetic Polymorphisms in Immunoresponse Genes TNFA, IL6, IL10, and TLR4 Are Associated With Recurrent Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2007; 120 (4): 814–823.

Fendrick A. M., Monto A. S., Nightengale B. ym. The Economic Burden of Non-Influenza-Related Viral Respiratory Tract Infection in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163 (4): 487–494.

Fireman, B., Black, S. B., Shinefield H. R. ym. Impact of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Otitis Media. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 (1): 10–16.

Van Der Graaf, C., Kullberg B. J., Joosten L. ym. Functional Consequences of the Asp299Gly Toll-like Receptor-4 Polymorphism. *Cytokine* 2005; 30 (5): 264–68.

Håberg, S. E., Stigum H., Nystad W. ym. Original Contribution Effects of Pre- and Postnatal Exposure to Parental Smoking on Early Childhood Respiratory Health. *Am J Epidemiol* 2018; 166 (6): 679–686.

- Haralambieva, I. H., Ovsyannikova I. G., Kennedy R. B. ym. Genome-Wide Associations of CD46 and IFI44L Genetic Variants with Neutralizing Antibody Response to Measles Vaccine. *Hum Genet* 2017; 136 (4): 421–435.
- Hatakka, K., Piirainen, P., Pohjavuori, S. ym. Factors Associated with Acute Respiratory Illness in Day Care Children. *Scand J Infect Dis* 2010; 42 (9): 704–711.
- Herberg, J. A., Kaforou M., Wright V. J. ym. Diagnostic Test Accuracy of a 2-Transcript Host RNA Signature for Discriminating Bacterial vs Viral Infection in Febrile Children. *JAMA* 2016; 316 (8): 835–845.
- Kujala, T., Alho O. P., Kristo A. ym. Recurrent Acute Otitis Media Detracts from Health-Related Quality of Life. *J Laryngol Otol* 2017; 131 (2): 128–137.
- Meri, S. Luontainen Immuneetti Puolustuksen Eturintamassa. *Duodecim* 2003; 119 (8): 749–756.
- Merlot, E., Couret, D., Otten, W. Prenatal Stress, Fetal Imprinting and Immunity. *Brain, Behavior, and Immunity* 2008; 22 (1): 42–51.
- Miller, E. K., Gebretsadik, T., Carrol K. N. ym. Viral Etiologies of Infant Bronchiolitis, Croup and Upper Respiratory Illness during 4 Consecutive Years. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32 (9): 950–955.
- Mittal, R., Kodyan J., Gerring R. ym. Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of Otitis Media. *Int J Infect Dis* 2014; 29: 259–267.
- Mittal, R., Robalino G., Gerring R. ym. Immunity Genes and Susceptibility to Otitis Media: A Comprehensive Review. *J Genet Genomics* 2014; 41 (11): 567–581.
- Nokso-Koivisto, J., Chonmaitree T., Jennings K. ym. Polymorphisms of Immunity Genes and Susceptibility to Otitis Media in Children. *PLoS ONE* 2014; 9 (4): e93930
- Nuytinck, L., De Meester, E., Van Thielen, M. ym. Role of Mannose-Binding Lectin (MBL2) Genotyping in Predicting the Risk of Recurrent Otitis Media (ROM). *Adv Exp Med Biol* 2006; 586: 281–290.
- Renko, M., Kristo A., Tapiainen, T. ym. Nasopharyngeal Dimensions in Magnetic Resonance Imaging and the Risk of Acute Otitis Media. *Laryngol Otol* 2007; 121 (9): 853–856.
- Ruohola, A., Meurman, O., Nikkari, S. ym. Microbiology of Acute Otitis Media in Children with Tympanostomy Tubes: Prevalences of Bacteria and Viruses. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (11): 1417–1422.
- Ruohola, A., Pettigrew, M. M., Lindholm, L. ym. Bacterial and Viral Interactions within the Nasopharynx Contribute to the Risk of Acute Otitis Media. *J Infect* 2013; 66 (3): 247–254.
- Schoggins, J. W., Wilson S. J., Panis M. ym. A Diverse Range of Gene Products Are Effectors of the Type I Interferon Antiviral Response. *Nature* 2011; 472 (7344): 481–485.
- Toivonen, L., Schuez-Havupalo L., Karppinen S. ym. Rhinovirus Infections in the First 2 Years

of Life. *Pediatrics* 2016; 138 (3): e20161309–e20161309.

Toivonen, L., Karppinen S., Schuez-Havupalo L. ym. Burden of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35 (12): e362–e369.

Toivonen, L., Vuononvirta, J., Mertsola, J. ym. Polymorphisms of Mannose-Binding Lectin and Toll-like Receptors 2, 3, 4, 7 and 8 and the Risk of Respiratory Infections and Acute Otitis Media in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36 (5): e114–e122.

Tregoning, J. S., Schwarze, J. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23 (1): 74–98.

Turner, M. W. Deficiency of Mannan Binding Protein - a New Complement Deficiency Syndrome. *Clin Exp Immunol* 1968; 86 (3): 53–57.

Turvey, S. E., Broide, D. H. Innate Immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2): S24–32.

Vuononvirta, J., Peltola, V., Mertsola, J. ym. Risk of Repeated *Moraxella Catarrhalis* Colonization Is Increased in Children with Toll-like Receptor 4 Asp299Gly Polymorphism. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32 (11): 1185–1188.

Välikorvatulehdus (lasten äkillinen). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Korva-, nenä- ja kurkkutaudit – pään ja kaulan kirurgia ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Yleislääketieteen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (viitattu 16.11.2019). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Wiertsema, S. P., Herpers, B. L., Veenhoven, R. H. ym. Functional Polymorphisms in the Mannan-Binding Lectin 2 Gene: Effect on MBL Levels and Otitis Media. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (6): 1344–1350.

Wiltshire, S. A., Leiva-Torres, G. A., Vidal S. M. Quantitative Trait Locus Analysis, Pathway Analysis, and Consomic Mapping Show Genetic Variants of Tnni3k, Fpgt, or H28 Control Susceptibility to Viral Myocarditis. *J Immunol* 2011; 186 (11): 6398–6405.