

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion Faculty		Laitos Institution Department
Matematiske-naturvetenskaplig		Biovetenskaper
Tekijä Författare Author		
Nyqvist Maria		
Työn nimi Arbetets titel Title		
Antivirala mekanismer och regleringen av genexpressionen i leverceller		
Oppiaine Läraämne Subject		
Genetik		
Työn laji Arbetets art Level	Aika Datum Month and year	Sivumäärä Sidoantal Number of pages
Pro gradu	Oktober 1999	52
Tiivistelmä Referat Abstract		
<p>Det finns litet information om de antivirala mekanismerna i leverceller, och intresset inriktades på att i detalj studera den antivirala responsen i specifika leverhepatom cellinjer. I dessa cellulära modellsystem analyserades även den generella genregleringen och cytokinsignaleringsmekanismen. Hepatom cellerna HepG2 och Huh7 från människa, stimulerades med olika cytokininer och interferoner, och kinetiken och magnituden av den cytokinin-inducerade antivirala genexpressionen analyserades. Influenza A- och Sendai-modellvirus användes för att infektera levercellinjerna. Dethär möjliggjorde en analys av kvaliteten på cytokiner som producerats av virus-infekterade celler och att man kunde förstå det molekylära händelseförloppet som leder till cytokinernas genaktivering. Jag observerade att under influensa A-virus infektion, ökade inte MxA expressionen, vilket antyder att i hepatom celler kan inte influensa A aktivera det transkriptionella system som behövs för IFN-inducerad genexpression. Ingen IFN-α/β-produktion observerades i influensa A- eller Sendai-virus infekterade celler. Sendai viruset inducerade de antivirala generna MxA och OAS, vilket betyder att viruset kan aktivera IFN-inducerade gener utan IFN-α/β-produktion. Båda virusen aktiverade dessutom kemokinproduktionen i levercellerna.</p> <p>De HepG2-celler som stimulerades med IFN, och därefter infekterades med virus, hade svag antiviral respons mot både influensa A- och Sendai-virus. HepG2-celler förbehandlade med IFN-α hade praktiskt taget ingen effekt på influensa A virusets proteinproduktion. IFN-γ ensam, eller i kombination med IFN-α hade en liten antiviral aktivitet. Antivirala effekter i Huh7-celler stimulerade med IFN, och därefter infekterade med virus, hade svag antiviral respons mot både influensa A- och Sendai-virus. Dessa resultat antyder att hepatom celler visar en relativt svag IFN-α-inducerad antiviral verkan mot influensa A eller Sendai infektioner. Det kan tänkas att IFN-α-inducerade produktionen av MxA inte är tillräckligt hög i leverceller så att den kan motverka influensa A-virusets replikation. Alternativt har levercellerna brist på andra faktorer eller antivirala proteiner, som borde inverka antiviralt på influensa A virus. I Sendai infektioner där IFN-α förbehandling med doser av 100-1000 IU/ml skett, påvisades en dosbunden inhibering av den virala proteinproduktionen. Detta kan bero på avsaknaden av IFN-specifika signaleringsmolekyler, som leder till försvagad antiviral genexpression och dålig resistens mot virus. Studier med primära hepatocyter från människa behövs dock för att kunna karaktärisera IFN-systemet i naturliga förhållanden. Eftersom det är svårt att odla primära leverceller, och det inte finns någon bra hepatit C-virusstam, är forskningen begränsad till klonade hepatit C-gener och varierande hepatom cellinjer. Därför undersökte jag HCV-transfekterade genernas effekt på interferonsystemet i levercellerna. HCV-proteinerna C, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, och NS5B påverkade inte STAT1 transporten och MxA proteinproduktionen i nämnvärd grad. Detta antyder att HCV proteinerna enskilt inte har någon direkt hindrande effekt på STAT1 eller MxA.</p>		
Avainsanat Nyckelord Keywords		
genexpression, leverceller, interferoner, kemokiner		
Säilytyspaikka Förvaringsställe Where deposited		
Muita tietoja Övriga uppgifter Additional information		
Arbetet har gjorts vid Folkhälsoinstitutets Virologiska avdelning i Virusimmunologi-laboratoriet		