



Dr hab. n. med.  
**Aleksandra  
Szczepankiewicz**

Pracownia Badań  
Komórkowych  
i Molekularnych Kliniki  
Pneumonologii, Alergologii  
Dziecięcej i Immunologii  
Klinicznej UM  
w Poznaniu

Kierownik Pracowni:  
Dr hab. n. med.  
Aleksandra  
Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. n. med.  
Anna Bręborowicz

# Czynniki genetyczne podatności na infekcje wirusowe w astmie dziecięcej

Genetic factors and susceptibility to viral infections in childhood asthma

## S U M M A R Y

Viral respiratory infections in the three first years of life are considered the most important risk factors for developing asthma later in life. Viruses, with predominance of rhinoviruses and RSV, are associated with wheezing phenotype and subsequently with childhood asthma. Genetic predisposition may significantly influence susceptibility to viral infections and also asthma. This work provides a review of the latest studies on respiratory viral infections in regard to genetic susceptibility and the risk of asthma development in children.

Zakażenia wirusowe układu oddechowego w pierwszych 3 latach życia dziecka są najważniejszym czynnikiem ryzyka astmy w późniejszym okresie. Wirusy te, wśród których dominują rynowirusy i wirus RSV, są związane z fenotypem świszczącego oddechu, a w późniejszym okresie z ryzykiem rozwoju astmy dziecięcej. Predyspozycja genetyczna może istotnie modyfikować podatność na infekcje, a co za tym idzie również astmę. Niniejsza praca stanowi przegląd najnowszych badań dotyczących zakażeń wirusami pneumotropowymi a podatnością genetyczną i ryzykiem rozwoju astmy dziecięcej.

Szczepankiewicz A.: Czynniki genetyczne podatności na infekcje wirusowe w astmie dziecięcej. *Alergia*, 2017, 4; 28-30

Istotnymi czynnikami ryzyka rozwoju astmy dziecięcej są, oprócz uwarunkowań genetycznych, również czynniki środowiskowe, w tym zakażenia wirusowe.

**Zakażenia wirusowe układu oddechowego w pierwszych 3 latach życia dziecka są najważniejszym czynnikiem ryzyka astmy w późniejszym okresie [1]. Etiologicznie, przyczyną zakażeń dróg oddechowych są najczęściej pneumowirusy z rodzaju Rhinovirus (RV), syncytialny wirus nabłonka oddechowego (RSV) oraz wirus paragrypy (PI).**

W badaniach wykazano istotny związek między infekcjami wirusami RV i RSV a fenotypem świszczącego oddechu we wczesnym dzieciństwie [2, 3]. Oprócz najczęstszych wirusów, w etiologii astmy, a zwłaszcza jej zaostrzeń, istotne wydają się również zakażenia innymi pneumowirusami indukującymi fenotyp świszczącego oddechu np. bokawirusy, metapneumowirusy, wirusy grypy, koronawirusy [4]. Badania ostatnich lat wskazują na istotną rolę czynników genetycznych w uwarunkowaniu podatności na zakażenia pneumo-

wirusami i, co za tym idzie, ryzykiem rozwoju astmy u dzieci.

Poniżej omówiono udział czynników genetycznych w różnej podatności na zakażenia wirusowe układu oddechowego oraz ryzyko rozwoju astmy dziecięcej.

## Zakażenia RV

Badania ostatnich kilku lat wskazują, że zakażenie rynowirusem jest najczęstszym i zarazem najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy [1]. W badaniu całogenomowym (GWAS) kohorty duńskich dzieci z astmą, u których między 2 a 6 r.ż. pojawiały się epizody nawracających zaostrzeń wymagające hospitalizacji zidentyfikowano nowy locus związany z astmą w genie CDHR3 [5]. Gen ten koduje białko transbłonowe, receptor kadheryny 3, ulegające ekspresji w nabłonku oddechowym i płucach i związane z różnicowaniem i polaryzacją komórek nabłonkowych [6]. Najsilniejszą asocjację z astmą zaobserwowano dla polimorfizmu rs6967330, który prowadzi do zamiany aminokwasu cysteiny na tyrozynę w białku receptora [7]. W badaniach funkcjonalnych wykazano, że CDHR3 jest recep-

**Słowa kluczowe:**  
astma dziecięca, allel  
ryzyka, gen, wirus  
pneumotropowy

**Key words:**  
childhood asthma,  
risk allele, gene,  
respiratory virus



torem wiążącym wirusa RV i umożliwia jego replikację, a wariant ryzyka (allel z tyrozyną polimorfizmu rs6967330) powoduje 10-krotne zwiększenie siły wiązania rynowirusa z grupy C [8] i w związku z tym może stanowić genetyczny czynnik podatności na zakażenie tym wirusem.

Wyniki te potwierdzono w najnowszym badaniu przeprowadzonym przez Kanazawa i wsp. [9], w którym wykazano, że polimorfizm CDHR3 stanowi również wariant ryzyka astmy dorosłych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, szczególnie przy wczesnym wieku początku (przed 10 r.ż.) i współwystępującą atopią. Autorzy zasugerowali, że w rozwoju astmy dziecięcej istotne jest oddziaływanie między genetyczną predyspozycją do zakażenia wirusem RV (wariant CDHR3) a atopią.

**Potwierdzeniem wyników wielu badań GWAS, które wykazały związek między astmą dziecięcą (ale nie wieku dorosłego) z locus 17q21 było badanie Caliskan i wsp. [10]. W badaniu tym potwierdzono związek locus 17q21 również z astmą dziecięcą, ale przebiegającą z infekcją wirusową w pierwszych 3 latach życia.**

W 2 dużych kohortach urodzeniowych, COAST i COPSAC, wykazano związek genotypu regionu 17q21 z ryzykiem astmy, przy czym związek ten dotyczył wyłącznie dzieci zakażonych w przeszłości wirusem RV.

**Ponadto, badania te zasugerowały, że infekcje rynowirusowe w pierwszych latach życia mogą być znacznie silniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy niż zakażenia wirusem RSV w populacji osób z grupy ryzyka.**

Ponadto, w najnowszym badaniu obejmującym kohorty RhinoGen, COAST (fenotyp świszczącego oddechu po infekcji RV) i COPSAC (związek z zaostrzeniem astmy) zidentyfikowano czynniki genetyczne związane z podatnością na zakażenia wirusami dróg oddechowych oraz odpowiedzialne za zaostrzenia astmy indukowane zakażeniem wirusowym [11]. Wykazano istotny związek dla polimorfizmów 12 genów w badaniu RhinoGen, z których 6 genów (STAT4, JAK2, MX1, VDR, DDX58 i EIF2AK2) potwierdzono w kohorcie COAST, natomiast polimorfizmy 2 genów (STAT4 i MX1) istotnych w odpowiedzi przeciwwirusowej i związanych ze szlakiem IFN $\gamma$  okazały się wspólne dla wszystkich 3 kohort [11].

**W najnowszym badaniu dotyczącym uwarunkowanego genetycznie ryzyka zakażenia wirusem RV w populacji fińskich dzieci wykazano związek między wariantami genów związanymi z odpornością wrodzoną (m.in. lektyną wiążącą mannozę oraz receptorami Toll podobnymi) a ryzykiem zakażenia. Dzieci posiadające warianty rzadsze genu MBL2 (w kodonie 52, 54 i 57) były bardziej podatne na zakażenie rynowirusem w porównaniu do dzieci posiadających częstszy allel. Polimorfizm genu TLR8 (Leu651Leu) był związany ze zwiększonym ryzykiem infekcji RV, natomiast polimorfizm genu TLR7 (Gln11Leu) wiązał się z niższym ryzykiem zachorowania [12].**

**Wszystkie wymienione geny były również badane jako geny podatności na astmę.**

### Zakażenia RSV

Wirus RSV jest przyczyną ostrych i ciężkich infekcji dolnych dróg oddechowych (m.in. obturacyjnego zapalenia oskrzelików) w okresie niemowlęcym, często wymagających hospitalizacji. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że zakażenie RSV w niemowlęctwie istotnie zwiększa ryzyko nawrotów świszczącego oddechu oraz astmy w późniejszym dzieciństwie [13].

**W genetycznych badaniach asocjacyjnych wykazano związek między ciężkim zakażeniem RSV a polimorfizmem genów regulujących szlaki odporności wrodzonej (nieswoistej) związanych z obroną organizmu przed patogenami (SPA, SPD, TLR4 i VDR), jak również wariantami genów cytokin i chemokin (CCR5, IFN, IL6, IL10, TGFB1) oraz odpowiedzialnością szlaku Th1/Th2 (IL4, IL13) [14].**

Ponadto, w najnowszym badaniu ponad 700 polimorfizmów zlokalizowanych w 131 genach kandydujących w astmie wykazano związek między zwiększonym ryzykiem astmy z 4 rzadkimi wariantami genów ADRB2 (rs1800888), FLG i NCAM1 (rs35576001) u 182 dzieci rasy kaukaskiej, które przebyły ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RSV w okresie niemowlęcym [15]. W przeciwieństwie do klasycznych genetycznych badań asocjacyjnych, w tym badaniu opartym na sekwencjonowaniu następnej generacji (NGS) analizowano polimorfizmy rzadkie w populacji (częstość rzadkiego allelu tzw. MAF < 5%) i położone w regionach kodujących analizowanych genów, istotnie wpływających na funkcję białka. Przykładem może być polimorfizm rs1800888 (opisywany wcześniej jako substytucja Thr164Ile) w genie receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego (ADRB2), który powoduje 5-krotnie mniejszą wrażliwość receptora na agonistę, prowadząc do wzmoczonego zwężenia naczyń i skurczu oskrzeli [16].

**W jednym z najnowszych badań dotyczących roli czynników genetycznych w zakażeniach wirusem RSV wykazano asocjację polimorfizmu w genie inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) z ryzykiem astmy oraz obniżoną czynnością płuc w populacji latynoskiej [17]. Wcześniejsze prace wskazały nie tylko na zwiększoną produkcję PAI-1 pod wpływem zakażenia wirusowego, prowadzącego do remodelingu dróg oddechowych, ale także na związek genotypu regionu promotora tego genu z wyższym stężeniem PAI-1 i zwiększonym ryzykiem astmy alergicznej oraz obniżonej czynności płuc [18, 19].**

W badaniu Ampuero i wsp. [20] wykazano, że zakażenie RSV oraz nasilenie objawów może się różnić w zależności od genotypu w genach kodujących białka surfaktantów (SP-A1, SP-A2 i SP-D). Wykazano istotnie częstsze występowanie allelu Thr(11) oraz haplotypu Thr(11)-Thr(160)-Ser(270) u niemowląt zakażonych wirusem RSV w porównaniu do dzieci nie zakażonych tym wirusem.

### Inne zakażenia wirusowe

Ryzyko astmy jest związane głównie z występowaniem i częstością zakażeń wirusami pneumotropowymi prowadzącymi do fenotypu świszczącego oddechu [21]. Poza RV i RSV wśród innych wirusów wymienianych w kontekście ryzyka rozwoju astmy są metapneumowirusy, koronawirusy, wirusy paragrypy i bokawirusy. Koinfekcje więcej niż 1 wirusem są szczególnie częste w okresie niemowlęcym i zwykle są związane z ciężkością objawów [22, 23]. Wydaje się więc, że wirusy te mogą, choć w mniejszym stopniu, również zwiększać ryzyko astmy dziecięcej. Jednakże potwierdzenie tej hipotezy wymaga dalszych badań.

### Antybiotykoterapia a wirusy i geny

Nietypowe podejście zaprezentowano w badaniu Semic-Jusufagic i wsp. w którym wykazano asocjację wariantów genetycznych z regionu chromosomowego 17q21 (rs11557467 i rs4795405) ze zwiększonym ryzykiem stosowania antybiotykoterapii w okresie niemowlęcym [24]. Autorzy sugerują, że przyjmowanie antybiotyków w niemowlęctwie może osłabiać odpowiedź przeciwwirusową w późniejszym okresie i że locus 17q21 może odgrywać rolę w zaburzeniu tych procesów. U dzieci posiadających allel G (polimorfizmu rs11557467 w genie ZPBP2) oraz allel C (polimorfizmu rs4795405 w genie ORMDL3) istnieje zwiększone ryzyko przepisania im antybiotyku w okresie niemowlęcym. Jednakże wydaje się, zaobserwowany związek

może wynikać nie tyle z faktu przyjmowania antybiotyku w dzieciństwie ile z zakażenia wirusem układu oddechowego, które leczono antybiotykiem. Zatem badanie to raczej potwierdza udział wariantów genetycznych w podatności na zakażenie pneumowirusem niż związek przyczynowo-skutkowy między nosicielstwem danego allelu a ryzykiem „przepisania antybiotyku”.

### Perspektywy

Pneumowirusy są istotnym czynnikiem rozwoju astmy oraz powodującym zaostrzenie choroby. W związku z tym podjęto badania oceniające skuteczność włączenia strategii prewencyjnych (szczepionki, czynniki przeciwwirusowe anty-RV i anty-RSV, czynniki immunomodulujące) na zmniejszenie częstości i ciężkości zakażeń wywołanych pneumowirusami, które w efekcie mogłyby również zmniejszyć ryzyko rozwoju astmy dziecięcej (przegląd – [25]). Z badań wynika, że podanie pavilizumabu, przeciwciała anty-RSV skierowanego przeciwko domenie antygenowej wirusowego białka fuzyjnego zmniejsza ciężkość zakażenia tym wirusem i zapobiega nawrotom świszczącego oddechu oraz astmie nieatopowej [26]. Nie wiadomo jednak, czy prewencja zakażeń wirusowych układu oddechowego ograniczy ryzyko rozwoju astmy dziecięcej. Pożądana jest również identyfikacja biomarkerów podatności na zakażenia wirusami pneumotropowymi, by ukierunkować terapię prewencyjną u dzieci z grupy ryzyka (pre-dispozycja genetyczna). ■

Prace nadesłano  
20.10.2017  
Zaakceptowano do  
druku 23.10.2017

Konflikt interesów nie występuje.  
Treści przedstawione w artykule  
są zgodne z zasadami Deklaracji  
Helsińskiej, dyrektywami EU oraz  
jednolicznymi wymaganiami dla  
czasopism biomedycznych.

**Piśmiennictwo:** 1. Song DJ. Rhinovirus and childhood asthma: an update. *Korean J Pediatr* 2016; 59(11): p. 432-439. 2. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H i wsp. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32(4): p. 1096-110. 3. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML i wsp. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): p. 315-22. 4. Jackson DJ, Gern JE, and Lemanske RF, Jr. The contributions of allergic sensitization and respiratory pathogens to asthma inception. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(3): p. 659-65; quiz 666. 5. Bonnelykke K, Sleiman P, Nielsen K i wsp. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. *Nat Genet* 2014; 46(1): p. 51-5. 6. Ross AJ, Dailey LA, Brighton LE i wsp. Transcriptional profiling of mucociliary differentiation in human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37(2): p. 169-85. 7. Jamieson KC, Warner SM, Leigh R i wsp. Rhinovirus in the Pathogenesis and Clinical Course of Asthma. *Chest* 2015; 148(6): p. 1508-1516. 8. Bochkov YA, Watters K, Ashraf S i wsp. Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(17): p. 5485-90. 9. Kanazawa J, Masuko H, Yatagai Y i wsp. Genetic association of the functional CDHR3 genotype with early-onset adult asthma in Japanese populations. *Allergol Int* 2017; 66(4): p. 563-567. 10. Caliskan M, Bochkov YA, Kreiner-Moller E i wsp. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med* 2013; 368(15): p. 1398-407. 11. Loisel DA, Du G, Ahluwalia TS i wsp. Genetic associations with viral respiratory illnesses and asthma control in children. *Clin Exp Allergy* 2016; 46(1): p. 112-24. 12. Toivonen L, Vuononvirta J, Mertsola J i wsp. 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): p. e114-e122. 13. Regnier SA and Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(8): p. 820-6. 14. Choi EH, Lee HJ, and Chanock SJ. Human genetics and respiratory syncytial virus disease: current findings and future approaches. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013; 372: p. 121-37. 15. Torgerson DG, Giri T, Druley TE i wsp. Pooled Sequencing of Candidate Genes Implicates Rare Variants in the Development of Asthma Following Severe RSV Bronchiolitis in Infancy. *PLoS One* 2015; 10(11): p. e0142649. 16. Dishy V, Landau R, Sofowora GG i wsp. Beta2-adrenoceptor Thr164Ile polymorphism is associated with markedly decreased vasodilator and increased vasoconstrictor sensitivity in vivo. *Pharmacogenetics* 2004; 14(8): p. 517-22. 17. Cho SH, Min JY, Kim DY i wsp. Association of a PAI-1 Gene Polymorphism and Early Life Infections with Asthma Risk, Exacerbations, and Reduced Lung Function. *PLoS One* 2016; 11(8): p. e0157848. 18. Kathiresan S, Gabriel SB, Yang Q i wsp. Comprehensive survey of common genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus and relations to circulating plasminogen activator inhibitor-1 levels. *Circulation* 2005; 112(12): p. 1728-35. 19. Pampuch A, Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A i wsp. The -675 4G/5G plasminogen activator inhibitor-1 promoter polymorphism in house dust mite-sensitive allergic asthma patients. *Allergy* 2006; 61(2): p. 234-8. 20. Ampuero S, Luchsinger V, Tapia L i wsp. SP-A1, SP-A2 and SP-D gene polymorphisms in severe acute respiratory syncytial infection in Chilean infants. *Infect Genet Evol* 2011; 11(6): p. 1368-77. 21. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD i wsp. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(7): p. 667-72. 22. Lemanske RF, Jr., Jackson DJ, Gangnon RE i wsp. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(3): p. 571-7. 23. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M i wsp. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(9): p. 1285-9. 24. Semic-Jusufagic A, Belgrave D, Pickles A i wsp. Assessing the association of early life antibiotic prescription with asthma exacerbations, impaired antiviral immunity, and genetic variants in 17q21: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med* 2014; 2(8): p. 621-30. 25. Edwards MR, Strong K, Cameron A i wsp. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(4): p. 909-920. 26. Jartti T and Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(4): p. 895-906.