



EDITORIAL

La bronquiolitis aguda inducida por virus y la genética

Viral induced bronchiolitis and genetics

J. Figuerola Mulet* y B. Osona Rodríguez de Torres

Servicio de Pediatría, Unidad de Neumología y Alergia, Hospital Universitari Son Dureta, Palma de Mallorca, España

La bronquiolitis es la infección aguda del tracto respiratorio inferior más frecuente en niños menores de 2 años y es la causa de hospitalización principal en lactantes de esta edad. Está producida por virus, fundamentalmente el virus respiratorio sincitial (VRS) en el 50–70% de los casos, y el rinovirus, metaneumovirus, adenovirus, influenza y otros virus respiratorios le siguen en frecuencia. A pesar de que a la edad de 2 años prácticamente todos los niños han sido infectados por el VRS, el curso clínico es extremadamente variable y oscila desde síntomas catarrales leves hasta distrés respiratorio grave, y ocasionalmente la muerte. Sólo en el 40% de los pacientes se afecta el tracto respiratorio inferior y una pequeña parte de ellos, del 1 al 3%, evoluciona a un cuadro grave que precisa la hospitalización.

Si bien se conocen distintos factores de riesgo que se asocian a enfermedad grave, como la prematuridad, enfermedad cardíaca congénita, enfermedad pulmonar crónica o inmunodeficiencia, la mayor parte de los niños hospitalizados no presentan ninguna patología predisponente, por lo que se postula la existencia de otros factores que contribuyan a la severidad de la afección. Entre estos factores se encuentran los ambientales (contaminación, humo de tabaco), los relacionados con el virus y los dependientes del huésped. Aunque la variabilidad en las manifestaciones clínicas depende de una combinación de estos factores, sólo se han encontrado pequeñas diferencias en la gravedad de la enfermedad según la carga viral o el serotipo de VRS participante, lo que se atribuye a la distinta cinética de replicación viral o a la inducción de cantidades diferentes de

citocinas proinflamatorias. Por todo ello, en los últimos años la investigación se ha centrado en factores específicos dependientes del huésped y relacionados con la heterogeneidad genética que puedan explicar dicha variabilidad.

El papel de la predisposición genética se apoya en la asociación de la susceptibilidad a presentar formas más graves de infección con historia familiar de asma y en diferencias en la susceptibilidad según los distintos grupos étnicos, raciales o de sexo¹. Existen pocos estudios clásicos que estimen el impacto de los factores genéticos en el curso de la bronquiolitis por VRS. Un trabajo reciente estudió a 12.346 pares de gemelos nacidos en Dinamarca en un período de 10 años, relacionándolos con su hospitalización causada por VRS. La concordancia fue de 0,66 en los gemelos monocigóticos frente a 0,53 en los dicigóticos y se estimó una contribución genética del 16 a 20% en la gravedad de la enfermedad². Estos datos deben de interpretarse con cautela, ya que la definición de gemelos monocigóticos o dicigóticos se basó en las respuestas de los progenitores y, por lo tanto, puede no ser correcta en algunos casos, y porque exista una tendencia al ingreso de un gemelo menos afectado cuando su hermano tenga una bronquiolitis grave.

Los datos epidemiológicos y clínicos no apoyan un modelo de herencia mendeliana clásica relacionado con el tipo de afectación por el VRS, por lo que, como la mayoría de las enfermedades más comunes, la variabilidad en la presentación clínica tiene una base poligénica mucho más difícil de investigar. Se calcula que hay más de 10 millones de variaciones en el genoma y la forma más frecuente de variación son los polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNP), que consisten en una sustitución de una base por otra diferente. Se presentan con una frecuencia

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joan.figuerola@ssib.es (J. Figuerola Mulet).

superior al 1% en la población, por lo que, dada esta elevada participación y la ventaja de ser genotificados fácilmente y con un bajo coste, se han estudiado ampliamente como marcadores genéticos potenciales que pueden tener consecuencias funcionales directas o no tenerlas. Cada una de las formas de un gen o marcador como un SNP se denomina alelo y estos diferentes alelos producen variaciones en las características hereditarias. Un haplotipo es la combinación de alelos en cada cromosoma que tiende a ser heredado de manera conjunta. En principio, los SNP no alteran el fenotipo de un individuo, pero en determinadas condiciones ambientales pueden afectar a la función génica determinando la susceptibilidad de presentar una enfermedad, como la bronquiolitis o la respuesta a un tratamiento farmacológico. Para estudiar los genes relacionados con la enfermedad se utilizan dos tipos de estudios: los estudios de asociación de genoma completo (poco empleados en enfermedades infecciosas) y la aproximación que incide en el estudio sobre determinados genes candidatos. Este método ha sido el más utilizado en los estudios relacionados con la bronquiolitis y ha determinado la frecuencia de los distintos alelos, haplotipos y genotipos en los genes candidatos mediante estudios de casos y controles y utilizando la hospitalización generalmente como parámetro de gravedad de la afectación por el virus. La elección de los posibles genes candidatos implicados refleja el concepto de la patogénesis de la infección por VRS y se basa en dos hipótesis. Una se dirige hacia el estudio de los genes implicados en el control directo del patógeno y que pueden alterar la adhesión del virus, así como su fusión, replicación y aclaramiento. La otra hipótesis se dirige al estudio de los genes que modifican la respuesta inmunitaria posterior. En realidad, estas dos hipótesis no son mutuamente excluyentes, y probablemente se combinan de distintas maneras en cada individuo según la edad y la genética individual.

La infección por los virus respiratorios generalmente se restringe a las células superficiales del epitelio respiratorio, y en especial a las células ciliadas de los bronquiolos y de los neumocitos tipo 1 en el alvéolo, y se resuelve mediante la inmunidad innata y la adaptativa. El VRS es detectado por estas células epiteliales a través de receptores especializados de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PRR) en forma de moléculas transmembrana denominados receptores tipo Toll (Toll like receptor o TLR). Los TLR, mediante una cascada de señalización, inducen la inmunidad innata con la expresión de una respuesta inflamatoria liberando distintas citocinas y quemocinas (interleucina [IL] 6, factor de necrosis tumoral alfa, IL-8, RANTES/CCL5, IL-10, IL-13, CX3CL1), y proteínas del surfactante³. Algunos de estos factores tienen propiedades antivirales directas, mientras otros estimulan la activación y el tráfico de las células *natural killer*, granulocitos, monocitos y macrófagos, que iniciarán una respuesta inmunitaria adaptativa eficaz. Uno de los componentes más importantes de la inmunidad celular es la participación de los linfocitos T. Del equilibrio de la respuesta Th-1/Th-2 puede depender el aclaramiento del virus y la severidad de la infección⁴. El funcionamiento inadecuado o excesivo de la producción de estos mediadores inmunitarios en el tracto respiratorio, regulado por distintos genes, puede exacerbar la respuesta inflamatoria y causar daño en la

vía aérea. Los genes de mediadores más estudiados han sido los siguientes:

- **TLR:** son una familia de receptores y componentes esenciales del sistema inmunitario innato y adaptativo que inician la liberación de mediadores. Los TLR-2, 3 y 7, y el complejo del receptor TLR-4/CD14+ son activados por la proteínas del VRS. Aunque existen trabajos con resultados contradictorios, uno de los escasos estudios que emplean como grupo control lactantes con infección leve por VRS concluye que las mutaciones del TLR-4 Asp299Gly y Thr399Ile parecen favorecer la gravedad del cuadro en niños menores de 1 año (*odds ratio* [OR]=4,1)⁵. El análisis de haplotipos de 2 polimorfismos de TLR-4 también ha revelado asociación con el fenotipo de infección por VRS grave⁶. Sin embargo, en otros trabajos en poblaciones de Alemania y Canadá no se han podido reproducir estos resultados.
- **CX3C:** también llamada fractalkina, es una proteína presente en los leucocitos que interacciona con el receptor CX3CR cuando se liga a la proteína G del VRS mediando reacciones inmunológicas posteriores. El polimorfismo T280M del receptor CX3CR se ha asociado a bronquiolitis grave por VRS⁷.
- **Proteínas del surfactante:** la familia de las proteínas del surfactante SP-A, B, C y D no sólo se encargan de mantener la tensión superficial alveolar. Las SP-A y SP-D son proteínas hidrofílicas y participan en mecanismos de defensa inmunitaria regulando la liberación de citocinas proinflamatorias y participando en la quimiotaxis y reparación tisular. La SP-A se sintetiza principalmente en las células del epitelio respiratorio y en las células alveolares tipo I. Interacciona con las proteínas F y G del VRS y actúa como una opsonina para los macrófagos. En ratones con déficit de SP-A se ha comprobado que la carga viral y la infección por VRS son más graves. También se han referido valores menores de SP-A y SP-D en el lavado broncoalveolar de lactantes con bronquiolitis por VRS. En un trabajo reciente se ha descrito que un polimorfismo del gen de SP-A2, el alelo 1A, se encuentra presente 10 veces más frecuentemente en menores de 1 año con infección por VRS que en los controles, asociándose con hospitalización por VRS con una OR de 10,4⁸. Asimismo, se han encontrado otros haplotipos en el gen de SP-A y SP-D que pueden ser protectores o asociarse con riesgo de hospitalización por VRS⁹. Aunque se han descrito polimorfismos en el gen de la SP-B relacionados con bronquiolitis grave por VRS¹⁰, sus efectos son controvertidos, ya que la gravedad de la infección puede ser un efecto de la afectación pulmonar basal en individuos con alteración de esta proteína del surfactante.
- **RANTES:** es una quemocina que se encuentra elevada en sangre y secreciones respiratorias de lactantes con bronquiolitis por VRS y que recluta células T, monocitos y eosinófilos. Se ha demostrado la asociación de distintos polimorfismos de su receptor CCR5 con hospitalización por VRS.
- **IL:** esta familia de citocinas se ha estudiado ampliamente, ya que son clave en la respuesta inmunitaria y de hipersensibilidad. Debemos destacar el papel clave de la IL-4, IL-10 e IL-13 como facilitadoras de la respuesta

inmunitaria celular tipo Th2. Se ha encontrado asociación de diferentes haplotipos y SNP de los genes de la IL-4, IL-8, IL-10, IL-13 y IL-18 con afectación severa por VRS, aunque generalmente con OR bajas, de 1,5 a 2,4. En varios trabajos, estas variantes genéticas sólo se han encontrado asociadas significativamente en los mayores (IL-4) o menores (IL-10) de 6 meses de edad, lo cual sugiere un efecto dependiente de la edad que puede influir en el equilibrio Th1/Th2. En otros trabajos sobre IL, como la 5, 6, 8, y 9, los SNP estudiados no han mostrado esta asociación¹¹.

Janssen et al¹² han realizado el estudio de variaciones genéticas relacionadas con infección por VRS posiblemente más exhaustivo hasta la fecha. Analizaron 384 SNP en 220 genes candidatos implicados en la respuesta inmunitaria en un grupo de 480 lactantes con una edad media de 70 días, hospitalizados por bronquiolitis por VRS. Los 220 genes se categorizaron en 5 procesos: respuesta de la mucosa de la vía aérea, inmunidad innata, quimiotaxis, inmunidad adaptativa y asma alérgica. Los resultados muestran que la mayor asociación se encuentra sólo en SNP de unos pocos genes de la inmunidad innata. Entre ellos destacan el gen del receptor de la vitamina D (influye en la IL-12 y el interferón gamma), el gen de la sintetasa de óxido nítrico (NOS2A, con papel antimicrobiano y antiinflamatorio), el oncogén JUN (un importante regulador transcripcional) y el gen *IFNA5* (implicado en la síntesis de interferón alfa). Empleando este mismo esquema de investigación, este grupo de trabajo ha descrito diferentes SNP en genes que influyen en el remodelado de la vía aérea (ADAM33 y TGFBR1) y la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, que alteran la susceptibilidad a VRS de manera distinta en prematuros que en los niños nacidos a término¹³. Aunque esto ilustra la complejidad de la susceptibilidad a la bronquiolitis por VRS, hay que destacar que no se dispone de estudios que analicen la funcionalidad de los defectos genéticos encontrados.

Otro problema de muchos de los trabajos publicados es que, a menudo, los resultados no se han reproducido en otras investigaciones posteriores o han sido contradictorios. Los factores que pueden contribuir a ello son un bajo tamaño de la muestra, el empleo de modelos animales poco adecuados, la indefinición de los fenotipos, los estudios en diferentes grupos étnicos, ningún ajuste o control por la estacionalidad del nacimiento, y las asociaciones falsas positivas y negativas. Además, las asociaciones positivas genotipo-fenotipo no se han revaluado prospectivamente, por lo que a pesar de haberse descrito más de 40 variaciones genéticas asociadas a la gravedad de la infección por VRS¹⁴, esto aún no se ha traducido en información práctica para emplear como herramienta de cribado.

Finalmente, hay que destacar que, a pesar de que se conoce que la bronquiolitis grave por virus respiratorios aumenta el riesgo de asma al menos hasta los 13 años de edad, aún continúa la discusión acerca de la naturaleza de esta asociación. No está claro si la infección causa el desarrollo de asma de una manera directa o si la bronquiolitis sólo precede al asma en niños ya predispuestos, lo que pudiera deberse a una base genética común. Esta última hipótesis se ha visto apoyada recientemente por un estudio realizado en más de 8.000 parejas de gemelos¹⁵.

Aunque claramente ambas enfermedades comparten algunos factores genéticos de riesgo comunes, como la IL-13, IL-4 y el interferón alfa¹⁶, son necesarios más estudios que resuelvan esta cuestión.

Bibliografía

- Hull J. Genetic susceptibility to RSV disease. En: Cane PA, editor. Perspectives in medical virology: Respiratory syncytial virus. Ámsterdam: Elsevier; 2007. p. 115–40.
- Thomsen SF, Stensballe LG, Skytthe A, Kyvic KO, Backer V, Bisgaard H. Increased concordance of severe respiratory syncytial virus infection in identical twins. *Pediatrics*. 2008;121:493–6.
- Oshansky C, Zhang V, Moore E, Tripp R. The host response and molecular pathogenesis associated with respiratory syncytial virus infection. *Future Microbiol*. 2009;4:279–97.
- DeVicenzo JP. Factors predicting childhood respiratory syncytial virus severity. What they indicate about pathogenesis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:S177–8183.
- Tal G, Mandelberg I, Dalal K, Cesar E, Somekh E, Tal A, et al. Association between common Toll like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease. *J Infect Dis*. 2004;189:2057–63.
- Puthothu B, Forster J, Heinzmann A, Krueger M. TLR-4 and CD14 polymorphism in respiratory syncytial virus associated disease. *Dis Markers*. 2006;22:303–8.
- Amanatidou V, Sourvinos G, Apostolakis S, Neonaki A, Tsilimigaki A, Krambovitis E, et al. T280M variation of the CX3C receptor gene is associated with increased risk for severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:410–4.
- Logfren J, Ramet M, Renko M, Marttila R, Hallman M. Association between surfactant protein A gene locus and severe respiratory syncytial virus infection in infants. *J Infect Dis*. 2002;185:283–9.
- Thomas N, DiAngelo S, Hess J, Fan Ruzong, Ball M, Geskey J, et al. Transmission of surfactant protein variants and haplotypes in children hospitalized with respiratory syncytial virus. *Pediatr Res*. 2009;66:70–3.
- Puthou B, Forster J, Heinze J, Heinzmann A, Krueger M. Surfactant proteína B polymorphisms are associated with severe respiratory syncytial virus infection, but not with asthma. *BMC Pulm Med*. 2007;7:6.
- Miyairi I, DeVicenzo JP. Human Genetic Factors and respiratory syncytial virus disease severity. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:686–703.
- Janssen R, Bont L, Siezen C, Hdemaekers H, Ermers M, Doornbos G, et al. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis*. 2007;196:826–34.
- Siezen C, Bont L, Hdemaekers H, Ermers M, Doornbos G, Vant Slot R, et al. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis in preterm children is associated with airway remodelling genes and innate immune genes. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:333–5.
- Amanatidou V, Apostolakis S, Spandidos D. Genetic diversity of the host and severe respiratory syncytial virus-induced lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:135–40.
- Thomsen S, Van der Sluis S, Stensballe L, Posthuma D, Skytthe A, Kyvic K, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma. A registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:1091–7.
- Mailaparambil B, Grychtol R, Heinzmann A. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and asthma. Insights from recent Studies and implications for therapy. *Inflam Allergy Drug Targets*. 2009;8:202–7.