



Rhinovirus Wheezing Illness and Genetic Risk of Childhood-Onset Asthma

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2013	NEJM	51,658	Diagnóstico	Çalışkan M, Bochkov YA, Kreiner-Møller E, Bønnelykke K, Stein MM, Du G, et al.	368:1398-407.

Texto en inglés

Background: both genetic variation at the 17q21 locus and virus-induced respiratory wheezing illnesses are associated with the development of asthma. Our aim was to determine the effects of these two factors on the risk of asthma in the Childhood Origins of Asthma (COAST) and the Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood (COPSAC) birth cohorts.

Methods: we tested genotypes at the 17q21 locus for associations with asthma and with human rhinovirus (HRV) and respiratory syncytial virus (RSV) wheezing illnesses and tested for interactions between 17q21 genotypes and HRV and RSV wheezing illnesses with respect to the risk of asthma. Finally, we examined genotype-specific expression of 17q21 genes in unstimulated and HRV-stimulated peripheral-blood mononuclear cells (PBMCs).

Results: the 17q21 variants were associated with HRV wheezing illnesses in early life, but not with RSV wheezing illnesses. The associations of 17q21 variants with asthma were restricted to children who had had HRV wheezing illnesses, resulting in a significant interaction effect with respect to the risk of asthma. Moreover, the expression levels of *ORMDL3* and of *GSDMB* were significantly increased in HRV-stimulated PBMCs, as compared with unstimulated PBMCs. The expression of these genes was associated with 17q21 variants in both conditions, although the increase with exposure to HRV was not genotype-specific.

Conclusions: variants at the 17q21 locus were associated with asthma in children who had had HRV wheezing illnesses and with expression of two genes at this locus. The expression levels of both genes increased in response to HRV stimulation, although the relative increase was not associated with the 17q21 genotypes. (Funded by the National Institutes of Health.)

Sibilancias por rinovirus y riesgo genético de inicio de asma infantil

Introducción: tanto la variación genética en el *locus* 17q21 como las sibilancias respiratorias inducidas por virus están asociadas con el desarrollo de asma. Nuestro objetivo fue determinar los efectos de estos dos factores sobre el riesgo de asma en el estudio COAST (Orígenes del Asma en la Infancia) y el Estudio Prospectivo de Copenhague sobre el Asma en la Infancia Cohortes de

Nacimiento (COPSAC).

Método: se analizaron genotipos en el *locus* 17q21 para asociaciones con el asma y con sibilancias por rinovirus humano (HRV) y virus respiratorio sincitial (RSV), así como las interacciones entre genotipos 17q21 y sibilancias por HRV y RSV con respecto al riesgo de asma. Por último, se analizó la expresión del genotipo específico de 17q21 en células no estimuladas y estimuladas con HRV mononucleares de sangre periférica (CMSP).

Resultados: las variantes 17q21 se asociaron con sibilancias por rinovirus humano en los primeros años de vida, pero no con sibilancias por RSV. Las asociaciones de variantes 17q21 con asma se restringieron a los niños que habían tenido sibilancias por rinovirus, lo que significativa un efecto de interacción con respecto al riesgo de asma. Por otra parte, los niveles de expresión de ORMDL3 y de GSDMB se incrementaron significativamente en PBMC HRV-estimulado, en comparación con PBMC no estimuladas. La expresión de estos genes se asoció con variantes 17q21 en ambas condiciones, aunque el aumento con la exposición al rinovirus humano no es genotipo específico.

Conclusiones: variantes en el *locus* 17q21 se asociaron con el asma en niños que habían tenido sibilancias por HRV y con la expresión de dos genes en este *locus*. Los niveles de expresión de ambos genes (ORMDL3 y GSDMB) aumentaron en respuesta a la estimulación del rinovirus, aunque el aumento relativo no se asoció con los genotipos 17q21 (financiado por los Institutos Nacionales de Salud).