



X Congreso **SEIP**
y XII Reunión
Hispano-Mexicana de Infectología Pediátrica

SOCIEDAD ESPAÑOLA de INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

11 - 13
MARZO
2021

Infección por virus Zika desde la perspectiva del huésped: búsqueda de marcadores de susceptibilidad, diagnóstico, evolución y pronóstico (**Proyecto ZIKAHOST**)

Irene Rivero Calle

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela





DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERESES

Infección por virus Zika desde la perspectiva del huésped: búsqueda de marcadores de susceptibilidad, diagnóstico, evolución y pronóstico (Proyecto ZIKAHOST)

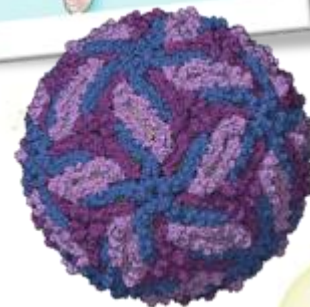
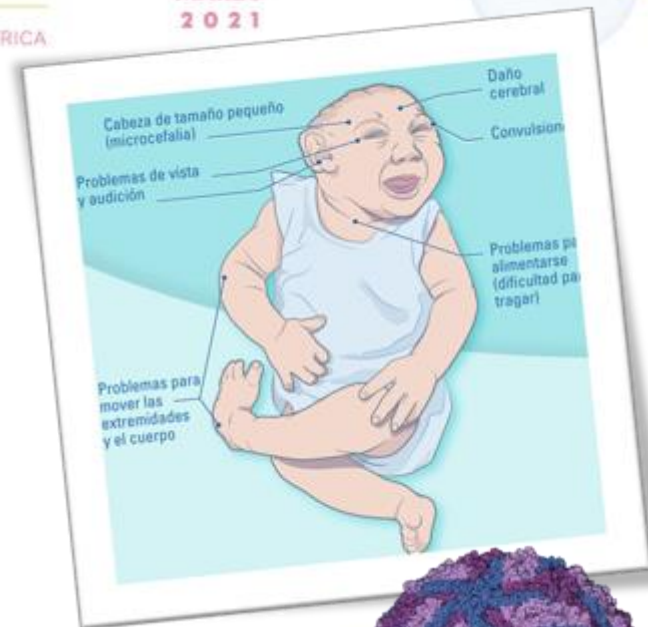
Este proyecto ha recibido fondos del programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea en virtud del acuerdo de subvención #734857.



Introducción

Durante el reciente brote mundial de Zika, se estableció una relación causal entre el virus y un espectro de anomalías fetales, ahora conocido como **Síndrome de Zika Congénito**.

La atención se centró en el patógeno y la naturaleza transmisible de las infecciones. Sin embargo, creemos que **podría haber factores genéticos en el huésped que condicionen esta respuesta a la infección.**





Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han puesto de relieve un **papel clave para la variación genética del huésped en la determinación de la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas.**

Además, en la actualidad existen nuevas tecnologías, como la ***Next Generation Sequencing (NGS)***, que permiten identificar variantes raras que no pueden ser capturadas con GWAS, especialmente cuando se aplican al estudio de fenotipos extremos.





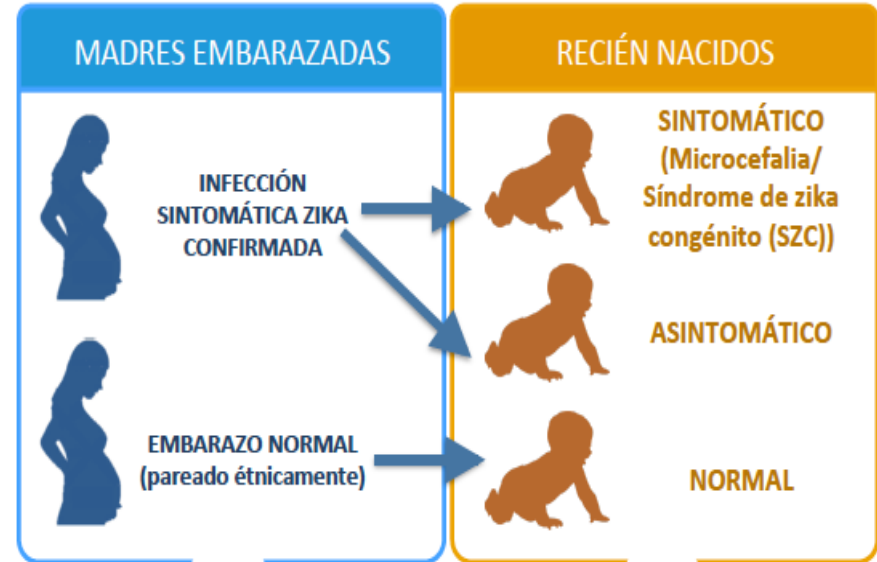
Objetivos

Explorar si las complicaciones de la infección vertical por ZIKV están condicionadas por una susceptibilidad genética específica de la madre o del recién nacido



Métodos

- Estudio colaborativo multicéntrico observacional retrospectivo-prospectivo, no-intervencionista
- Se analizarán las diferencias genéticas entre las cohortes de fenotipos extremos de madres-hijos emparejados en los siguientes grupos:



Métodos:



Consentimiento informado



Recogida de muestras:
DNA
(sangre o saliva)

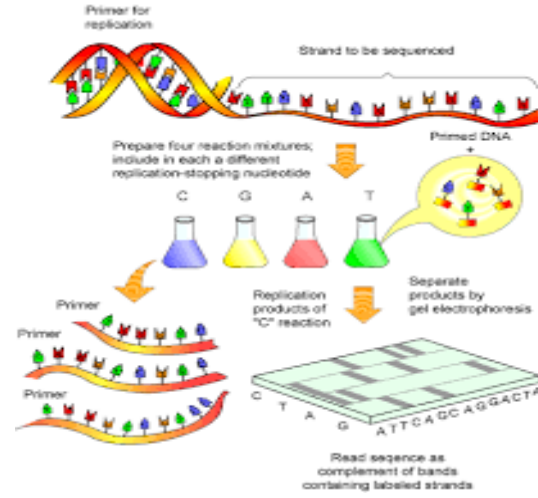


Datos clínicos
y epidemiológicos



Métodos

1. Establecimiento de la **estrategia de secuenciación** para el análisis de pacientes que forman la cohorte fenotipo grave con microcefalia
2. **Análisis de variación estructural:** se realizará NGS en la cohorte para establecer si existen cambios estructurales genómicos vinculados/causales relacionados con la gravedad de la enfermedad



Métodos

3. **Extrapolación de los principales hallazgos de las cohortes de fenotipo extremo en otras cohortes**

por ejemplo, la frecuencia de cualquier delección o mutación genética importante identificada en la cohorte extrema se probará en un mayor número de pacientes menos graves.



(cohorte de descubrimiento)



(cohorte de replica)

Resultados preliminares

80 muestras:

40 madres con infección por Zika

40 hijos:

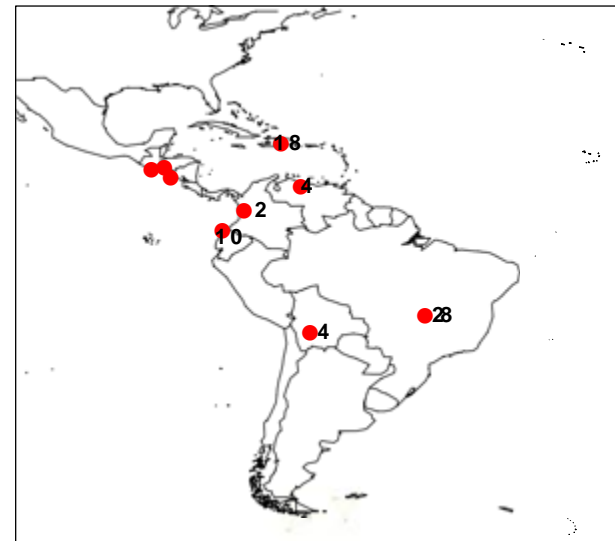
20 asintomáticos

20 con secuelas

- 13 Síndrome Zika Congénito
- 3 microcefalia
- 2 RMN anómala
- 1 pérdida de audición
- 1 prematuridad

Whole exome sequencing (WES)

565.292 SNPs; tasa de genotipado 99%



Hospital Universitario Vall d'Hebron (España)= 56pax
Instituto Gonçalo Moniz-FIOCRUZ (Brasil)= 24pax

Análisis

- Análisis genotípico

	aa	Aa	AA
Aditivo	0	1	2
Dominante	0	1	1
Recesivo	1	1	0
Codominante	0	1	0

- Contrastes alélicos ($\hat{\uparrow}$ potencia estadística, el tamaño muestral se duplica).

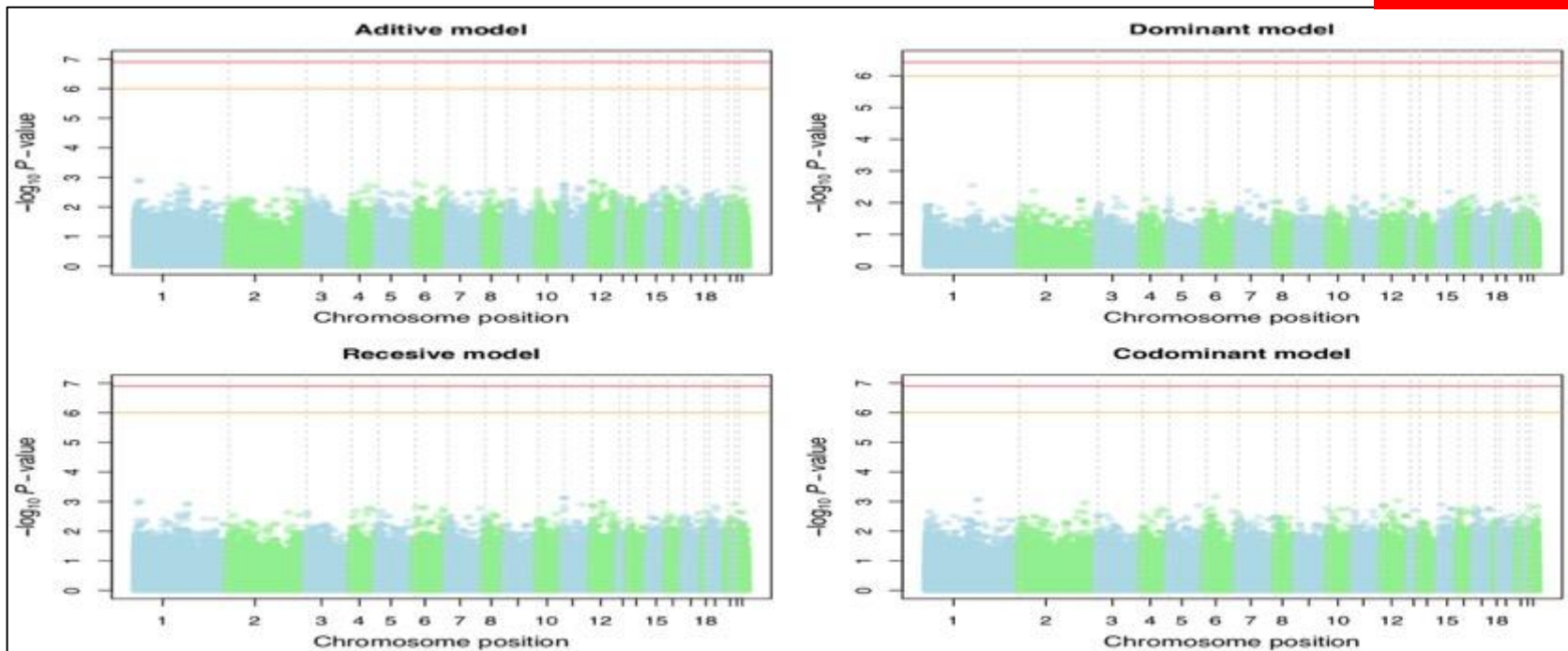
- Análisis génico (agrupando variantes por región de interés)

- SKAT model
- SKAT-O model
- Burden test



Cohorte
pediátrica

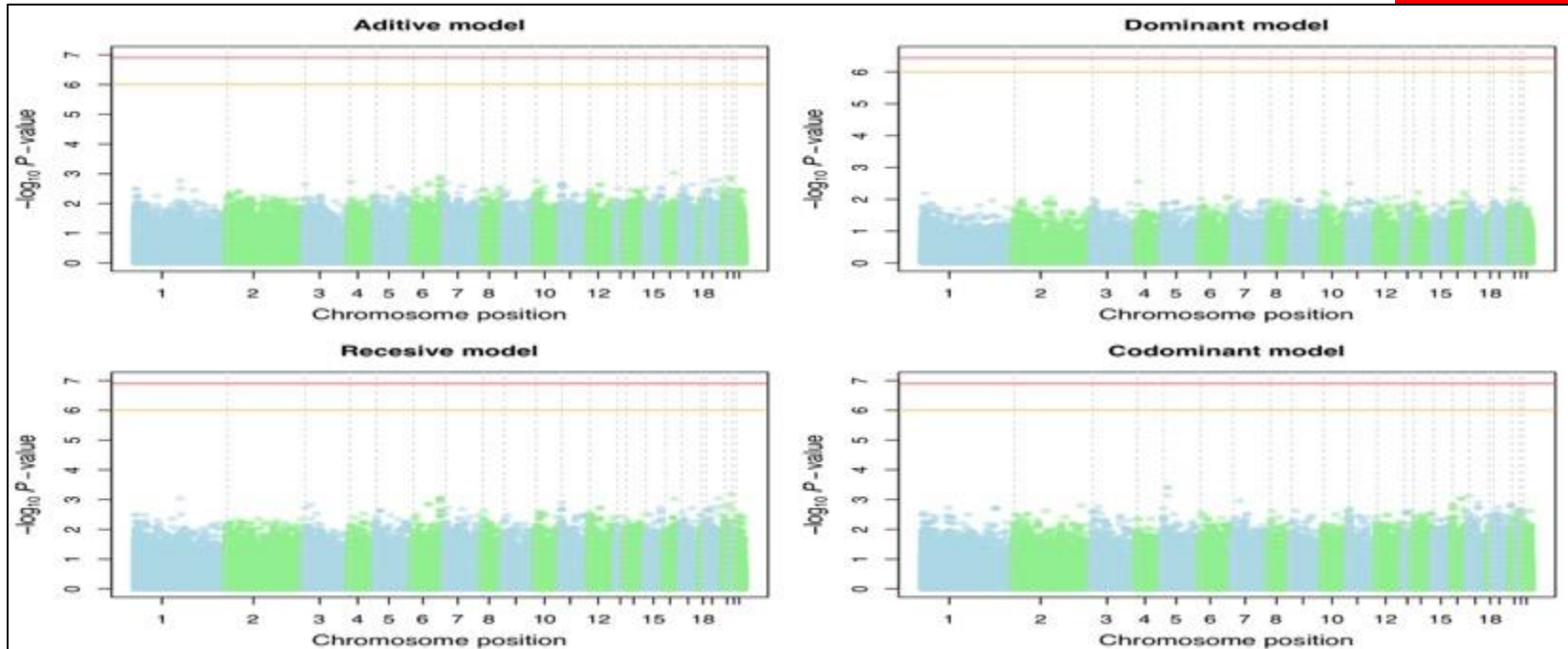
Análisis genotípico





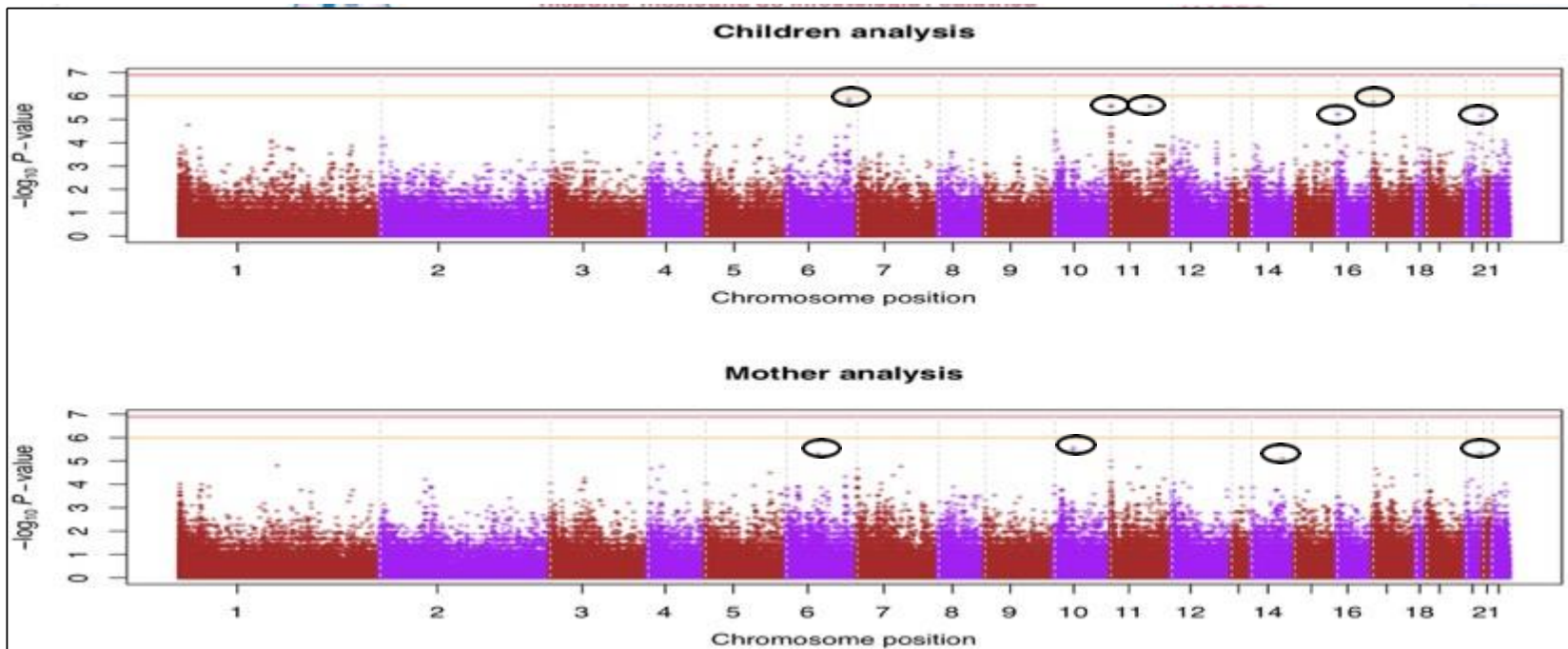
Cohorte
materna

Análisis genotípico





Análisis alélico



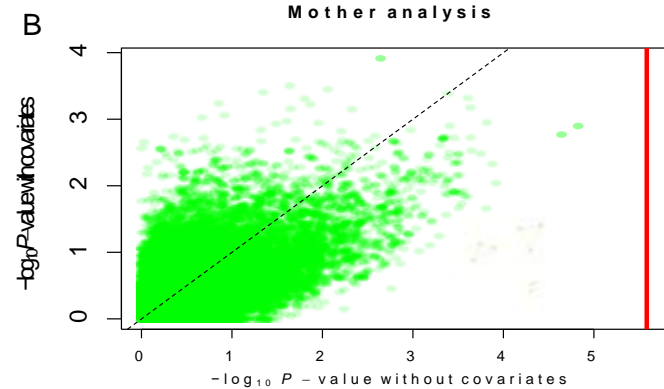
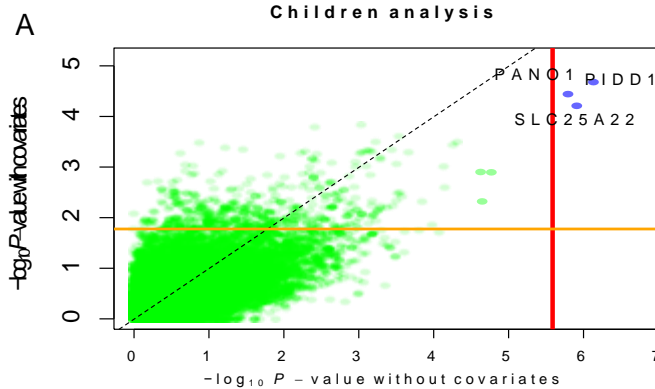


Análisis genómico

0 genes candidatos en madres
3 genes candidatos en hijos

Análisis sin covariables

Análisis con covariables





Resultados preliminares

- Los genes **SLC25a22** y **PANO1** están relacionados con encefalopatía epiléptica temprana, lo que podría explicar las complicaciones más graves asociadas con SZC (i.e convulsiones, daño cerebral y neurodesarrollo anómalo).
- Análisis de enriquecimiento KEGG y *reactome* muestran que el gen **PIDD1** está estrechamente relacionado con la apoptosis y la **ruta P53**, la cuál se ha asociado con microcefalia

[Ojha, Front Immunol (2018); El Ghouzzi, Cell Death & Disease (2017); Wen, Genes & Development (2017); Teng, Front Cell Infect Microbiol(2017)].



Conclusiones

- Encontramos **3 genes** que podrían predecir la susceptibilidad a la infección por Zika.
- La funcionalidad de estos tres genes parece estar estrechamente relacionado con mecanismos que podrían explicar la sintomatología más severa causada por la infección.
- Estos tres genes aparecen **únicamente en la cohorte pediátrica**. No se han encontrado genes y/o variantes candidatos en los exomas de la cohorte materna.
- **No hay ningún patrón ancestral** asociado con las secuelas de la infección por Zika.

Próximos pasos

- Querriamos replicar los resultados en una cohorte nueva de validación, para la que la colaboración de otros miembros de SEIP sería muy valiosa.

- **¿Nos ayudas?**

Si tienes algún paciente en seguimiento por Síndrome de Zika Congénito y quieres colaborar, ponte en contacto con nosotros!

Irene Rivero Calle

irene.rivero.calle@sergas.es

X Congreso **SEIP**
y XII Reunión
Hispano-Mexicana de Infectología Pediátrica

11 - 13
MARZO
2021



SOCIEDAD ESPAÑOLA de INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA



¡Gracias por vuestra atención!