

Farmacogenómica en enfermedades infecciosas.

José Luís Ramírez.

RESUMEN

En esta breve revisión discutimos la conexión entre las características genéticas y la susceptibilidad a sufrir enfermedades infecciosas. En lo posible la discusión se ha dirigido a enfermedades tropicales, haciendo un llamado de atención a la falta de conocimiento existente entre el modo de acción y metabolismo de las drogas más comúnmente usadas para tratar estas enfermedades. En la revisión se hace un esfuerzo por vincular la base genética de la susceptibilidad innata o la resistencia a sufrir dichas enfermedades, y la habilidad para metabolizar drogas. La revisión está dirigida a practicantes de la medicina pero no especialistas en farmacogenética.

Palabras clave: farmacogenética, susceptibilidad innata, enfermedades tropicales, tratamiento personalizado mediante drogas.

ABSTRACT

Pharmacogenomics in infectious diseases.

In this brief review we describe the connection between human genetic background and the susceptibility or resistance to be affected by infectious diseases. When possible the discussion has been directed to tropical infectious diseases, calling the attention to the lack of knowledge in the action and metabolism of drugs commonly used to treat these diseases. An effort has been made to link the genetics basis of the innate susceptibility or resistance and the ability to metabolize drugs. The review is aimed to non-specialist medical practitioners.

Key words: innate resistance, susceptibility to infectious diseases, pharmacogenomics, personalized drug treatment.

INTRODUCCIÓN

Una enfermedad infecciosa podría definirse como un encuentro no equilibrado entre dos organismos en el cual un agente (bacteria, virus, protozooario, hongos) entra en contacto con el potencial hospedador. La reacción de este último a la presencia del agente determina la manifestación o no del cuadro clínico que llamamos enfermedad o patencia. La manera como el potencial hospedador responderá a esta invasión es compleja y está determinada por múltiples factores. La presentación de antígenos, la respuesta tisular y humoral, y los cuadros inflamatorios dependerán del fenotipo del hospedador.

En una población humana dada la reacción de los individuos a un patógeno puede variar, y como ejemplos extremos de esta variación tenemos al virus Epstein-Barr el cual puede pasar totalmente asintomático, o en ocasiones producir severas erupciones o muerte, o el virus HIV, el cual es letal o produce enfermedad en el 90 % de los casos. Ejemplos claros de la influencia del bagaje genético en la respuesta a patógenos la tenemos en la resistencia a malaria que muestran los individuos heterocigóticos a la anemia falciforme, o los portadores de una mutación del gen para el receptor la citocina CCR5 que los hace inmune a las infecciones por el virus HIV. Sin embargo el sueño de los geneticistas de poblaciones humanas de encontrar un gene como único responsable de una susceptibilidad o resistencia a un patógeno, es raramente alcanzado, ya que en la mayoría de los casos muchos genes o factores están involucrados en estos genotipos. En el caso de las enfermedades infecciosas de los trópicos como el mal de Chagas y la leishmaniasis tegumentaria es frecuente encontrar distintos grados de patencia (1) que van desde asintomáticos, hasta severos cuadros y muerte.

Como un ejemplo paradigmático de esta variación está la Sra. Berenice Soares de Moura en quien Carlos Chagas aisló por primera vez en 1909 el *Trypanosoma cruzi* cuando esta tenía solo dos años de edad. A Berenice se le sometió a un riguroso análisis en el año 1961 y a pesar de presentar un xenodiagnóstico positivo no mostraba ningún otro signo de la enfermedad (2,3). A pesar de albergar en su sangre al temido protozooario Berenice murió de causas naturales a los 92 años. La pregunta obligada es: ¿que determina que una persona como Berenice sea tan altamente resistente al parásito, y que hace que en otros individuos la infección primaria sea letal?

Un segundo aspecto de estas diferencias individuales y poblacionales esta dado por las distintas repuestas a los fármacos utilizados en la terapia de las enfermedades infecciosas y crónicas. No todas las personas metabolizan drogas con la misma eficiencia, algunos muestran cuadros de rápida respuesta, mientras que en otros no hay respuesta.

La ciencia que estudia las diferencias de las repuestas a fármacos se ha llamado tradicionalmente farmacogenética, pero más recientemente se utiliza el término farmacogenómica. ¿Donde estriba la diferencia entre los dos nombres? Farmacogenética se corresponde con el estudio de genes y su influencia en la respuesta a fármacos, mientras farmacogenómica incluye numerosos genes o todos los genes de un organismo, y es el resultado de los estudios del genoma humano y el empleo de técnicas de gran formato para analizar simultáneamente un gran número de genes. La sensibilidad o resistencia innata a patógenos, así como la forma como los individuos metabolizan drogas tienen ambos un alto componente de base genética la cual solo recientemente se están comenzando a entender.

En esta pequeña revisión no exhaustiva discutiré lo que se conoce sobre la base genética para la susceptibilidad o resistencia a algunos agentes infecciosos, y en la segunda parte revisaré los elementos que en humanos participan en el metabolismo de drogas.

Fundación Instituto de Estudios Avanzados y Programa de Biotecnología de la Universidad de la Naciones Unidas (UNU-BIOLAC), Caracas, Venezuela.

Correspondencia: José Luís Ramírez.

E-mail: jramirez@idea.gob.ve

Base genética de la resistencia y susceptibilidad a infecciones.

Durante muchos años hemos venido oyendo de las correlaciones existentes entre la resistencia a malaria y ciertos fenotipos de las globinas humanas, sin embargo este tipo de asociaciones monogénicas son raras, por lo tanto el número de enfermedades infecciosas para las cuales se han descrito altas correlaciones con marcadores genéticos de susceptibilidad o resistencia se limita a una media docena. En la Tabla 1 se resumen estas enfermedades y los genes asociados a resistencia o susceptibilidad que han sido identificados (4). Las limitaciones impuestas al análisis de múltiples genes en una población hacen sumamente difícil el descubrir dichas correlaciones. Sin embargo la aparición de tecnologías de gran formato (high-output) derivadas de los estudios de la genómica está permitiendo realizar estudios comparativos que agrupan a un alto número de marcadores genéticos.

Tabla 1. Enfermedades infecciosas en donde se ha encontrado una correlación a resistencia o susceptibilidad a los genes que se listan en la misma tabla.

ENFERMEDAD	Locus genético asociado a la resistencia o susceptibilidad
Malaria	α y β -globinas, G6PD, SLC4A1, MAL/TIRAP, DARC
Tuberculosis	HLA-DR, INF- γ , SLC11A1 VDR, MAL/TIRAP, CCL2
HIV/SIDA	HLA-B, CCR5, CCR2, RANTES
Bacteremia	MBL2, PTPN22, CDR32, MAL/TIRAP
Lepra	HLA-DR, PARK2/PACRG
Diarreas no virales	FUT2
Infección prion	PRPN
Cólera	Grupo sanguíneo ABO

Dentro de estas técnicas la más ampliamente usada es la llamada "SNP genome Wide scan (GWS) o genome Wide linkage". SNP es la abreviación para "Single Nucleotide Polymorphisms". El término SNP se refiere al hecho de que todos los humanos presentamos variantes nucleotídicas, muchas de ellas no asociadas con mutaciones que ocurren tanto en regiones codantes como no codantes. Para que un cambio nucleotídico pueda ser considerado con un SNP necesita tener una frecuencia de al menos 1% dentro de la población humana. Hasta la fecha se han registrado alrededor de 3 millones de SNPs, lo que significa en promedio un SNP por 1000 pares de bases del genoma humano, en cual tiene 3000 millones de pares de bases. Esta abundancia y distribución hace de los SNP importantes marcadores que sirven de referencia para establecer correlaciones entre una región genética y un posible síndrome o enfermedad.

La tecnología moderna de GWS permite analizar de manera simultánea a miles de SNP dentro de una población, una familia, o entre gemelos y permite hacer las respectivas correlaciones de asociación. Aunque los SNPs podrían no causar ningún síndrome o estar involucrados directamente en

un fenotipo de una enfermedad o de susceptibilidad, ellos podrían estar cercanos a (o los) al verdadero gene alterado, y así por asociación o cercanía, su presencia se podría vincular a la probabilidad de que alguien pueda ser afectado por una enfermedad.

En la actualidad existe una gran búsqueda de marcadores genéticos de susceptibilidad, pero esta tarea no es fácil, muchas de las asociaciones reportadas por algunos investigadores no han sido verificadas por otros. Una aproximación para orientar esta búsqueda consiste en examinar genes de susceptibilidad a otras enfermedades con correlaciones firmes y que compartan vías bioquímicas o inmunológicas con la nueva enfermedad que se quiere estudiar.

La otra forma de orientar la investigación es estudiando genes que estén involucrados en procesos inflamatorios y enfermedades auto-inmunes ya que las enfermedades infecciosas está relacionadas con estos fenómenos. Así se ha logrado determinar que una variante del gen para la tiroxina fosfatasa linfocitaria (PTPN22) (5), la cual está correlacionada con enfermedades auto-inmunes tales como diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, y enfermedad tiroidea auto-inmune, parece también conferir susceptibilidad a infecciones bacterianas, infecciones muy invasivas por neumococos y enfisema (6). Otra manera de establecer asociaciones consiste en utilizar la información generada en modelos animales como el ratón, para luego extrapolarla a humanos. Uno de los genes identificados de esta manera ha sido Nramp1 o SLC11A1 el cual codifica para un transportador de iones divalente de la membrana fagolisosomal del macrófago (7) Este gen ha sido asociado con susceptibilidad a *Mycobacterium bovis* en el ratón pero también está asociado a susceptibilidad a infecciones por *Salmonella* y *Leishmania*. Estas asociaciones han sido parcialmente confirmadas en humanos. Obviamente esta estrategia que ha sido productiva principalmente para genes asociados a la susceptibilidad a tuberculosis, enfermedad que afecta a ambos organismos, podría no ser útil para otros agentes infecciosos como el HIV.

Por otro lado, la nueva tecnología de GWS está comenzando a rendir sus frutos, dos casos de investigaciones en el Reino Unido y la India en hermanos gemelos han mostrado una asociación a la susceptibilidad a sufrir lepra con marcadores en los cromosomas 10p13 y 20p12 (8) Estudios similares llevados a cabo en Vietnam confirman la asociación a la susceptibilidad a sufrir lepra tuberculoides con el cromosoma 10p13 y añaden dentro de estos marcadores al cromosoma 6q25 (9) Sin embargo estas asociaciones encontradas en hermanos gemelos no logran ser confirmadas cuando tratan de aplicarse de manera universal, hecho que indica que la susceptibilidad a sufrir estas enfermedades es multifactorial y que muchos genes contribuyen en menor o mayor parte a la manifestación de la susceptibilidad.

Recientemente se ha desarrollado un gran interés en los genes que intervienen en los procesos de inmunidad innata, este tipo de inmunidad involucra: i) el reconocimiento de moléculas de la superficie que definen lo que es propio de lo que es ajeno; ii) la activación de mecanismos rápidos de destrucción del patógeno; y iii) la activación de una respuesta inmune adaptativa simple con expansión clonal de linfocitos contra patógenos más persistentes. En consecuencia, el reconocimiento de determinantes microbianos por los elementos de la inmunidad innata dispara tempranamente

mecanismos humorales y celulares contra un microbio invasor. El contacto con un microbio desencadena en el hospedador un proceso inflamatorio mediado por monocitos, neutrófilos y células endoteliales que no está conectado con la respuesta inmune adaptativa. La reacción frente al patógeno es compleja e incluye una activación de la adhesividad de las células endoteliales, lo cual ayuda a reclutar leucocitos y a la activación de β -integrinas en los neutrófilos que colaboran con el tráfico de leucocitos y muerte del patógeno en el foco de infección. La activación de leucocitos también viene acompañada de la producción de intermediarios-oxígeno-reactivos además de citocinas pro-inflamatorias que amplifican la respuesta a la infección y de citocinas efectoras de la respuesta inmune adaptativa. En otras palabras la respuesta inmune innata dirige cual será el tipo de respuesta adaptativa que tendrá lugar contra el patógeno.

Existen receptores en la superficie de las células humanas que juegan un papel fundamental en la iniciación de la respuesta inmune innata, entre ellos lectinas que al entrar en contacto con el microbio disparan respuestas rápidas. Para todas las personas conocedoras de los mecanismos inmunológicos de la eliminación de patógenos es bastante conocida la lectina enlazante de manosa (LEM o MBL) compuesto que participa en la opsonización de bacterias y hongos, pero que a su vez dispara la reacción de complemento. Individuos con mutaciones en el gen que codifica para esta lectina pueden mostrar una reducción en la expresión de este factor lo que acarea una concomitante susceptibilidad a sufrir infecciones por neumococos. Más aún, individuos portadores de estas mutaciones pueden sufrir efectos colaterales dramáticos al ser tratados con fármacos, como es el caso de la neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con niveles disminuidos de LEM. Otra lectina específica de células dendríticas que ha sido investigada es la no-integrina ICAM-3 la cual sirve como receptor a varios patógenos como HIV, dengue y *Mycobacterium tuberculosis*. Mutaciones en el promotor del gen CD209 causan disminución en su expresión, lo cual viene acompañado de una mayor resistencia a estos patógenos (10) El área de la genética de este tipo de moléculas es muy atractiva puesto que en ellas es donde se han encontrado el mayor número de correlaciones directas entre genes y fenotipos susceptibles a enfermedades infecciosas.

Otro tipo de receptores en la superficie lo constituye la familia de receptores Toll. Estas proteínas sirven de contacto entre la superficie y el interior celular, sirviendo como una especie de conectores; al entrar un patógeno en contacto con ellos, este contacto traduce una señal que dispara una cascada de reacción en el interior celular. La búsqueda de genes miembros de la familia Toll ha llevado al descubrimiento de otros nueve genes relacionados a Toll y se les ha llamado Toll-like, pero, más recientemente, Toll ha sido renombrado como TLR4, y a los otros miembros se les ha dado los otros números de la serie. Además de los Toll-like otras tres proteínas RP105, Nod1, y Nod2 comparten homología estructural y funcional con Toll.

El descubrimiento de estos receptores, y la confirmación de su importancia en conferir resistencia o susceptibilidad en modelos como *Drosophila melanogaster* ha desencadenado una carrera en la búsqueda de efectos similares en las poblaciones humanas. Un recuento de las investigaciones en los genes Toll y Nod en poblaciones humanas y susceptibilidad a infecciones comprende: desde sepsis, la enfermedad de

Legionarios, meningitis, lepra, malaria, salmonelosis, e infecciones virales (4). Sin embargo, a fin de determinar la universalidad de su valor, estos datos necesitan ser confirmados y validados en otras poblaciones humanas (la dinámica evolutiva de estos receptores en la población humana parece compleja, y aún está por determinarse cual es la ventaja evolutiva de mantener tantas variantes génicas en la población humana). Quizá esto obedezca a la necesidad que tienen los individuos de modular finamente la respuesta inmune a fin de controlar la infección por parte del patógeno, pero evitar al mismo tiempo una reacción inmunopatológica dañina.

En conclusión podemos afirmar que esta área de investigación está en plena evolución y con la incorporación de los estudios de GWS los cuales cada día se hacen mas baratos, se podrá expandir los estudios a mas poblaciones e incluir un mayor número de marcadores SNPs. No menos importante, es la existencia de muchos estudios que vinculan polimorfismos en genes que codifican para antígenos de leucocitos humanos (HLA) y varias enfermedades infecciosas como la de Chagas (11) Sin embargo aunque estos estudios son serios e importantes su utilidad clínica aún no ha sido confirmada. En términos prácticos se necesitan estudios poblacionales extensos así como el desarrollo de técnicas simples que permitan su aplicabilidad inmediata.

Farmacogenómica de las enfermedades infecciosas.

La manera como los seres humanos reaccionan al insulto generado por los patógenos tiene una conexión directa con la manera como se metabolizan fármacos y la posibilidad de una curación. Como hemos visto anteriormente la respuesta al patógeno podría exacerbar la manera como actúa un fármaco puesto que al sumar la defensa inmunológica al tratamiento, el resultado no siempre es aditivo o satisfactorio, y puede desplazarse hacia el auto-daño inmunológico.

En esta segunda parte, revisaremos la base genética del metabolismo de drogas. La farmacodinámica de las drogas incluye una fase de absorción y excreción que ocurren en el intestino y el riñón, luego una fase de metabolización generalmente llevada a cabo en el hígado, y una fase de acción en varios blancos de distintos órganos. Una vez dentro del organismo la acción de la droga estará determinada por su interacción con otras proteínas tales como: receptores, transportadores, y enzimas metabolizadoras. La manera como ocurre la degradación o activación metabólica de drogas en humanos se divide arbitrariamente en dos fases, la fase I, es generalmente oxidativa, y dependiendo de las drogas, durante la misma las drogas son inactivadas, o activadas, proceso que se completa en la fase II mediante modificaciones adicionales. El conjunto de enzimas que participan en la fase I incluye a las enzimas oxidasas correspondientes a la serie de los citocromos P450 (CYP), flavin monooxigenasas, reductasas, esterasas y alcohol des-hidrogenasas (12).

Durante la fase II los productos de la fase I son procesados mediante la adición de grupos reactivos. Las enzimas que participan en esta fase por lo general son glutatión-S transferasas, N-acetil transferasas, UDP-glucuroniltransferasas, epóxido hidroxilasas y sulfo-transferasas. Dentro de las enzimas que participan en la fase I, las CYP representan entre el 70 y el 80% de las mismas, y su principal papel es el de facilitar la eliminación de drogas lipofílicas en los riñones mediante su biotransformación a metabolitos polares.

Debido a su importancia en el metabolismo de drogas, las enzimas del CYP han sido sometidas a un intenso estudio poblacional. Las CYP consiste en una superfamilia de genes de más de 50 isoformas las cuales son nombradas de la siguiente manera: tomemos como ejemplo el gen CYP2D6, esto quiere decir que es el gen 6 de la subfamilia D la cual a su vez pertenece a la familia 2 de la superfamilia CYP450. CYP2D6 metaboliza cerca del 25% de todos los medicamentos que se usan en la clínica actualmente tales como los bloqueadores beta, los antiarrítmicos, antidepresivos, y derivados de la morfina. Otra isoforma, la CYP2C9 metaboliza entre otros a los inhibidores de las bombas de protones. Sin embargo, es bueno aclarar que si bien las CYP participan en el metabolismo de la mayoría de los fármacos, estas no son las únicas enzimas dentro y fuera de la familia que lo hacen, y este metabolismo a su vez es afectado por otros factores genéticos y ambientales. Las CYP están mayoritariamente localizadas en el hígado, pero también se pueden encontrar en el intestino delgado y el cerebro. Los estudios poblacionales sobre la distribución de las CYP han revelado la existencia de polimorfismos en los genes CYP por lo cual se ha hecho necesario distinguirlos con sufijos, así el alelo silvestre arbitrariamente escogido, se le nombra como *1 y por lo general representa la forma con la actividad enzimática mas alta, aunque hay que tener en cuenta que una actividad elevada podría reflejar la existencia de múltiples copias para un mismo gen (12).

Los seres humanos responden a las drogas de diferentes maneras y aunque el rango de distribución de actividades de los genes CYP450 ocurre de forma continua en la población, se han establecido cuatro grupos (figura 1) de individuos de acuerdo a la actividad CYP para un alelo en particular, ellos son: respondedores deficientes los cuales constituyen entre el 3-10% de la población caucásica, pero alrededor de 41% en asiáticos y 50% en africanos. Estos individuos deficientes en su respuesta metabolizan lentamente el fármaco y pueden sufrir envenenamientos medicamentosos, o no producir la forma activa del mismo, por lo general carecen del gen, o el mismo presenta una forma poco activa de la enzima. Al otro extremo están los ultra-respondedores o metabolizadores, en estos la duración del fármaco puede estar disminuida y no se alcanza la dosis terapéutica.

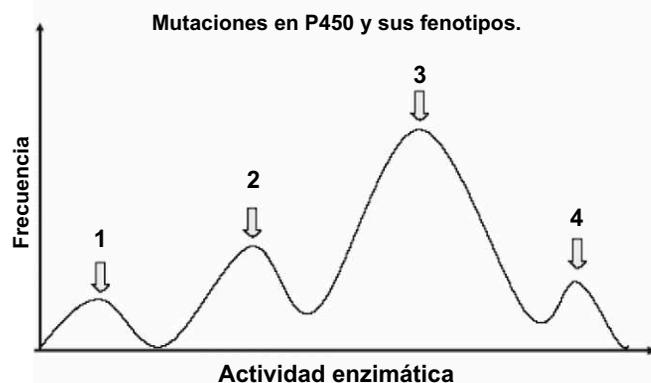


Figura 1. Distribución poblacional simulada de las mutaciones de CYP 450 y sus efectos en la metabolización de fármacos.

1. Respondedores deficientes los cuales generalmente son homocigotos para mutaciones que disminuyen la actividad de la enzima.
2. Respondedores intermedios, usualmente son heterocigotos para una mutación que produce una proteína alterada poco eficiente.
3. Respondedor rápido con dos alelos funcionales. Basados en las dosis para estos respondedores se establece la dosis poblacional promedio.
4. Respondedores ultra-rápidos con genes funcionales duplicados o que pueden ser inducidos.

Otro efecto negativo en los ultra-respondedores se da con las pre-drogas que necesitan ser metabolizadas para alcanzar su forma activa, la rápida transformación de la pre-droga a la droga puede afectar al individuo. Los ultra-respondedores por lo general poseen múltiples copias del gene en su forma mas activa. Un ejemplo ampliamente publicitado este año fue el envenenamiento de un niño lactante por compuesto opioides derivados de la codeína que la madre ultra-respondedora estaba tomando para controlar la tos (13). Dentro de estos dos extremos tenemos a los metabolizadores o respondedores intermedios que pueden sufrir en menor cuantía los efectos detectados en los respondedores deficientes. Estos individuos pueden presentar dos copias de un gen poco activo (homocigotos), o ser heterocigotos portando un gen activo y otro poco activo. Por último tenemos a los metabolizadores rápidos los cuales pueden tener dos alelos de la forma activa del gen y son a los que típicamente se les consideran como buenos metabolizadores (14).

La tipificación moderna de los CYP se hace a través de SNPs y existe varios prototipos comerciales entre lo que cabe destacar el de la casa Roche que utiliza un "chip" para detectar variantes de los CYP 2D6 y 2C19 y otro de la casa GE Healthcare con 110 SNPs para 9 de los genes P450. Todos estos prototipos necesitan ser confirmados por estudios clínicos extensos a fin de precisar su exactitud, reproducibilidad y cobertura de alelos en estudios clínicos (12).

Para que los estudios de farmacogenómica puedan tener utilidad clínica estos deben conducir a un mejoramiento en la selección de la dosis para una determinada droga, y un resultado claramente ventajoso para el paciente, lo cual está necesariamente ligado a situaciones en las cuales la droga tiene un rango terapéutico muy estrecho (ventana de acción terapéutica estrecha), y por tanto fallas en su aplicación conducen a efectos severos o a reacciones adversas. Los bloqueadores beta cuya ventana terapéutica es muy amplia, fallas en el tratamiento tiene efectos menores. En contraposición la droga anticoagulante warfarina, algunos neurolépticos y los antidepresivos tricíclicos, tienen una ventana terapéutica estrecha y su sobredosis acarrea severos efectos adversos (15). En este caso el genotipado de los genes CYP puede acelerar el proceso de selección de la dosis correcta, minimizándose así los efectos adversos. A pesar de estas evidentes ventajas del genotipado de los genes CYP, aún la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos no ha dado su aprobación para usos clínicos a ninguna de las técnicas de genotipado.

Considerando las diferencias en respuesta a drogas entre diferentes grupos étnicos valdría la pena adelantar estudios de farmacogenómica en poblaciones como la venezolana, la cual es un producto de una extensa mezcla de etnias. Los estudios realizados en Estados Unidos y Europa en poblaciones mayoritariamente caucásicas no pueden ser extrapolados a nuestro país. Por otro lado, debido a la ausencia de enfermedades tropicales como Chagas, leishmaniasis y otras en los países desarrollados, no existen estudios de farmacogenómica sobre drogas usadas en el tratamiento de ellas entre las cuales existen algunas altamente tóxicas como los antimoniales, arsenicales, anfotericina B, los azoles, y otras drogas como el Nifurtimox. Por tanto es de fundamental importancia que iniciemos estos estudios en el país porque nadie los hará por nosotros, y a mediano plazo la tecnología estará madura para su aplicación clínica, y es nuestra obligación manejarla y aplicarla adecuadamente a nuestros pacientes. He ahí el reto que en esta temática tenemos planteado en el futuro inmediato.

BIBLIOGRAFÍA

1. Añez, N., Carrasco, H., Parada, H., Crisante, G., Rojas, A., González, N., et al. Acute Chaga's disease in Western Venezuela, a clinical, ecomparasitological and epidemiological study. *Am. J. Trop. Hyg.* 1999, 60: 215-222.
2. Guerra, I. American trypanosomiasis. An historical and human lesson *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1970, 73:105-118.
3. Chagas, C. Nova Tripanosomíaze humana. Estudo sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi*. Gen., n. sp., agente etiológico de nova identidades mórbida do home. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 1909, 1:159-208.
4. Hill, A.V.S. Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases. *Ann. Rev. Genet.* 2006, 40:469-484.
5. Lee YH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG, Nath SK, et al. The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases ameta-analysis. *Rheumatology.* 2006, 46:49-56.
6. Chapman SJ, Khor CC, Vannberg FJ, Maskell NA, Davies CW, Hedley EL, et al. PTPN22 and invasive bacterial disease. *Nat. Genet.* 2006, 38:499-500.
7. Jabado N, Jankowski A, Dougaparsad S, Picard V, Grinstein S, Gros P. Natural resistance to intracellular infections: natural resistance-associated macrophage protein 1 (Nramp1) functions as a pH-dependent manganese transporter at the phagosomal membrane. *J Exp Med.* 2000, 192:1237-1248.
8. Siddiqui MR, Meisner S, Tosh K, Balakrishnan K, Ghei S, Fisher SE, et al. A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. *Nat Genet.* 2001, 27:439-41.
9. Mira MT, Alcaïs A, Nguyen VT, Moraes MO, Di Flumeri C, Vu HT, et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature.* 2004, 427:636-40.
10. Sakuntabhai A, Turbpaiboon C, Casadémont I, Chuansumrit A, Lowhnoo T, Kajaste-Rudnitski A, et al. A variant in the CD209 promoter is associated with severity of dengue disease. *Nat Genet.* 2005, 37:507-513.
11. Cruz-Robles, D., Reyes, P. A., Monteón-Padilla, V. M., Ortiz-Muñiz, A. R. Vargas-Alarcón, G. MHC class I and class II genes in mexican patients with Chagas disease. *Hum. Genet.* 2004, 65:60-65.
12. Technology Evaluation Center Assessment Program, Blue Cross-Blue Shield Association. Special Report: Genotyping for Cytochrome P450 polymorphisms to determine Drug-metabolizer Status. Vol 19, No 9 Diciembre 2004.
13. <http://www.drugs.com/pro/fioricet-with-codeine.html>. Consulta: 12-12-08.
14. Home page of the human cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/>
15. Phillips, K.A., Veenstra, D.L., Oren, E., Lee, J.K., Sadee, W. Potential Role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions. *JAMA* 2007, 286:2270-2279.