



Asociación entre mutaciones genómicas y susceptibilidad al desarrollo de lepra: revisión sistemática y metaanálisis

Laura Katherín Contreras Martínez

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Facultad de Ciencias de la Salud
Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico
Bogotá, Colombia
2024



Asociación entre mutaciones genómicas y susceptibilidad al desarrollo de lepra: revisión sistemática y metanálisis

Laura Katherín Contreras Martínez

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:
Bacterióloga y Laboratorista Clínico

Asesor (a) interno
Bibiana Chavarro Portillo, BLC, M.Sc, Ph.D

Asesor (a) externo
Martha Inírida Guerrero Guerrero, Investigador senior, Líder grupo de dermatología tropical, HUCDFLLA

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Facultad de Ciencias de la Salud
Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico
Bogotá, Colombia
2024

Dedicatoria

A mis padres, hermanas, familia y amigos, por su apoyo incondicional y por creer en mí, también a mis tutoras por contribuir en mi formación, apoyarme y hacer este trabajo posible.

La preocupación por el hombre y su destino siempre debe ser el interés primordial de todo esfuerzo técnico.

Albert Einstein

Tabla de Contenido

1.	INTRODUCCIÓN	12
2.	MARCO TEORICO	14
2.1	Enfermedad de Hansen	14
2.2.	Agente Causal de la lepra	15
2.3.	Epidemiología de la lepra	16
2.4.	Características clínicas de la lepra	17
2.5.	Inmunología de la Lepra	18
2.5.1.	Inmunidad innata	19
2.5.1.1.	Acción de los Macrófagos	19
2.5.1.2.	Células Dendríticas	20
2.5.2.	Inmunidad Adaptativa	20
2.5.2.1.	Linfocitos B	20
2.5.2.2.	Linfocitos T	20
2.6.	Marcadores genéticos en el hospedero	21
2.6.1.	El Complejo mayor de histocompatibilidad (HLA)	21
2.6.2.	Factor de necrosis tumoral (TNF)	22
2.6.3.	Receptores tipo TOLL (TLR)	22
2.6.4.	El dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contienen proteína dos (NOD2)	22
2.6.5.	Interluquina 10	23
3.	OBJETIVOS	24
3.1	Objetivo General	24
3.2	Objetivos específicos	24
4.	MATERIALES Y MÉTODOS	25
4.1.	Diseño del estudio	25
4.2.	Búsqueda de las publicaciones	25
4.2.1.	Términos clave	25
4.2.2.	Criterios de inclusión y exclusión	26
4.3.	Generación de base de datos	26
4.4.	Análisis estadístico	26
4.5.	Consideraciones éticas	27
5.	RESULTADOS	28
5.1.	Descripción de estudios incluidos	28
5.2.	Datos demográficos de los estudios analizados	32
5.2.1.	Distribución geográfica de los estudios analizados	32
5.3.	Análisis de mutaciones de susceptibilidad o resistencia a Lepra	33
5.3.1.	Mutaciones en el gen de TNF	33
5.3.2.	Mutaciones presentes en el gen IL-10.	34
5.3.3.	Mutaciones presentes en el gen TLR1, TLR2, TLR4 y NOD2 en los casos y controles en los estudios analizados	35
5.3.3.1.	Mutaciones o polimorfismos en TLR1	35
5.3.3.2.	Mutaciones o polimorfismos en TLR2	36
5.3.3.3.	Mutaciones o polimorfismos en TLR4	37
5.3.3.4.	Mutaciones o polimorfismos en NOD2	37
6.	DISCUSIÓN	38
7.	CONCLUSIONES	41
8.	REFERENCIAS	42

Lista de Tablas

Tabla 1. Muestra los motores de búsqueda utilizados para la búsqueda de las publicaciones que se incluyeron en la revisión sistemática.	26
Tabla 2 Detalles de los estudios incluidos en la revisión, características generales y método de identificación de la mutación presente en personas	29
Tabla 3. Recopilación de datos obtenidos en la revisión sistemática.....	32

Lista de Figuras

Figura 1. Posibles vías de transmisión y reservorios de <i>Mycobacterium leprae</i>	15
Figura 2. Modelo de la envoltura celular de <i>M. leprae</i>	16
Figura 3. Distribución mundial de Nuevos casos reportados de lepra 2022.	17
Figura 4. Espectro de la lepra.	18
Figura 5. Cadena de la reacción de la inmunidad innata y adaptativa en el hombre al tener la infección por lepra.	19
Figura 6. Célula Huésped humana y la ubicación de las proteínas que interactúan en la reacción inmunitaria.	21
Figura 7. Esquema de la metodología realizada para búsqueda de artículos científicos. ...	25
Figura 8. Proceso de selección y motivo de la exclusión de los estudios.	28
Figura 9. Casos de lepra registrados en publicaciones de 2002 a 2023 seleccionadas para el estudio.	33
Figura 10. Mutaciones presentes en el gen de TNF en los casos y controles en los estudios analizados.	34
Figura 11. Mutaciones presentes en el gen de IL-10 en los casos y controles en los estudios analizados.	35

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
ETD	Enfermedades Tropicales Desatendidas
GWAS	Estudio de Asociación del Genoma Completo
G2D	Discapacidad grado dos
HLA	El Complejo mayor de histocompatibilidad
IB	Índice Bacilar
IFN	Interferon
LAM	Lipoarabinomanano
LL	Lepra Lepromatosa
LLD	Lepra Lepromatosa Dimorfe
LM	Lipomanano
LT	Lepra Tuberculoide
MB	Multibacilar
PB	Paucibacilar
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PGL-1	Glicolípido Fenólico-1
PQT	Poliquimioterapia
PRR	Receptor de reconocimiento de patrones
SNP	Polimorfismos de nucleótido único
TLR	Receptores Tipo Toll
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
OMS	Organización Mundial de la Salud



Asociación entre mutaciones genómicas y susceptibilidad al desarrollo de lepra: revisión sistemática y metaanálisis

Resumen

Introducción: La lepra es una Enfermedad Tropical Desatendida y una neuropatía periférica no traumática, causada por *M. leprae* y *M. lepromatosis*. La respuesta inmune innata del huésped, controlada por varios genes, juega un papel importante en la determinación de la susceptibilidad a la lepra incluso antes de la infección inicial con el patógeno. Estas variantes se han observado en poblaciones de diferentes zonas endémicas a nivel mundial.

Objetivo: Describir variantes polimórficas en genes implicados en la respuesta inmune innata del huésped, que pueden estar asociados con la susceptibilidad al desarrollo de lepra en diversas poblaciones de todo el mundo, a partir de una búsqueda, consolidación sistemática y metaanálisis de la información existente sobre el tema.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de artículos científicos publicados entre 2002 y 2023. Se utilizaron combinación de diferentes palabras claves con 9 motores de búsqueda. Los artículos se analizaron para determinar la cantidad de personas con lepra y la presencia de variantes polimórficas que podrían estar potencialmente relacionados con la susceptibilidad a la lepra.

Resultados y Discusión: Se identificaron un total de 1900 artículos científicos en varios idiomas, de los cuales 28 artículos fueron elegibles para su inclusión debido a la disponibilidad de información necesaria. Estos artículos comprendían un total de 9.387 casos de lepra y 11.623 controles sin lepra. El metaanálisis reveló variaciones genéticas en los polimorfismos en TNF, IL-10, TLR1, TLR2, TLR4, NOD2 distales y proximales.

Conclusiones: Las variantes genéticas en el huésped que pueden estar involucradas en la susceptibilidad a la lepra son marcadores altamente sensibles para la detección y el diagnóstico temprano de la lepra en poblaciones con una alta carga de enfermedad.

Palabras clave: Lepra, Marcadores genéticos, Susceptibilidad.

1. INTRODUCCIÓN

La lepra o enfermedad de Hansen, es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Mycobacterium leprae* o *Mycobacterium lepromatosis* [1], que afecta el sistema nervioso periférico (SNP), la piel, las mucosas y ocasiona deformidad en los estados avanzados de la enfermedad [2]. A pesar del uso de la poliquimioterapia (PQT) y la estabilización de las tasas de detección de casos nuevos en la última década, la lepra sigue siendo endémica en muchos países en desarrollo, por lo que se incluye en el grupo de las Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETD), a nivel mundial, en 2022 se registraron 174.087 nuevos casos y en las Américas 21.398 [3].

En los años 80s la OMS recomendó el uso de una PQT para disminuir la prevalencia de la lepra; sin embargo, la tasa de detección se mantiene constante en algunos países, especialmente en zonas tropicales [4,5]. En las últimas décadas se han realizado ajustes en la duración del tratamiento de la lepra pasando de una duración de 24 a 12 meses en pacientes con MB y de 12 a 6 meses en pacientes con lepra PB. El seguimiento y vigilancia de los pacientes una vez terminaron su tratamiento permite evaluar la eficacia de los programas de salud pública en los países en donde esta enfermedad sigue siendo prevalente [5,6].

El número de nuevos casos detectados en las Américas se redujo de 29.936 en 2019 a 19.195 en 2020, una reducción del 36,3%. En 2021 aumento hasta 19.826 631 casos más. En 2022, 22 países notificaron 21.398 casos nuevos, de los cuales 19.635 ocurrieron en Brasil. Después de Brasil, los países con mayor número de casos nuevos detectados de lepra en 2022 fueron Venezuela con 325 casos, Colombia con 294 casos, Paraguay con 256 casos, Argentina con 142 casos, Cuba con 140 casos, México con 132 casos y República Dominicana con 97 casos (Figura 3) [3].

En Colombia, se han notificado recientemente entre 400 y 500 casos nuevos de lepra cada año, siendo uno de los países latinoamericanos donde más casos se reportan cada año, a pesar de la falta de estrategias como la búsqueda activa de caso [7,8]. La lepra, una enfermedad infecciosa crónica causada por la bacteria *Mycobacterium leprae* [9] que presenta un periodo de incubación que puede oscilar entre 2 y 15 años. Aunque es más relevante en adultos, la lepra también se ha reportado en niños <15 años e incluso en niños menores de 1 año que indican, al menos en niños, un periodo de incubación corto de la enfermedad [10]. Se ha demostrado que diversos factores genéticos desempeñan un papel crucial en la predisposición de una persona a la infección por *M. leprae* y en la presentación clínica de la lepra. Estudios genéticos han identificado polimorfismos en genes relacionados con la respuesta inmunitaria que pueden influir en la susceptibilidad o resistencia a la enfermedad [11].

La lepra es el resultado de una infección crónica producida principalmente por *M. leprae*, seguido de *M. lepromatosis*, que afectan específicamente los nervios periféricos, la piel y otros tejidos como el musculo-esquelético y la córnea, los ganglios linfáticos, la mucosa nasal y los testículos [3]. Al ser una enfermedad sistémica, se presenta con fiebre y malestar general, además de compromiso de varios órganos que se manifiesta como iritis, artritis, orquitis, linfadenitis, epididimitis o neuritis[12] La predilección única del bacilo de la lepra por el Sistema Nervioso Periférico o “neurotropismo”

[13,14]es el sello característico de la lepra, que a su vez es responsable de producción de anestesia, daño a los nervios; que producen posteriormente atrofas, reabsorción de los tejidos y desfiguración de las extremidades, lo que puede generar una discapacidad neurológica irreversible [4]. Esta enfermedad, se manifiesta dentro de un espectro clínico que se distribuye en dos polos o formas clínicas; el polo Tuberculoide (LT) o Paucibacilar (PB), en el que se observa una baja carga bacteriana en muestra de biopsia de piel, y el polo Lepromatoso (LL) o Multibacilar (MB) en el que se observa alta carga de bacilos en las biopsias de piel [5], estas dos formas clínicas exhiben una respuesta inmune característica ya que los pacientes MB tiene una fuerte respuesta de tipo humoral pero poca inmunidad celular contra el bacilo de la lepra, mientras que estas respuestas inmunes se revierten en casos PB [3].

La lepra presenta una amplia gama de manifestaciones clínicas que son un reflejo del tipo y extensión de la respuesta inmune que desarrolla el paciente, Podemos hablar de la LL, en la cual no hay respuesta de las células T a la presencia del bacilo; esta falta de respuesta de las células T, evita la activación de los macrófagos, lo que resulta en un fracaso para la eliminación o limitación en el crecimiento de la bacteria [15]. En el otro extremo de, se encuentra la LT en la que lo pacientes presentan activación y proliferación de células T, las cuales producen interferón en respuesta a la presencia del bacilo; en estos se activan macrófagos y como consecuencia tienen un forma limitada y localizada de la infección [15].

Es por lo anterior, que se han desarrollado metodologías de análisis de mutaciones en genes asociados con la inmunidad, el estudio de asociación de todo el genoma (GWAS, por su sigla en inglés) entre otros, que han identificado una sorprendente superposición de factores genéticos de riesgo para el desarrollo de la lepra [16]. Los resultados obtenidos mostraron una ausencia de (Receptores tipo Toll)TLR en la población china, ya que se describe que los TLR son mediadores críticos en el reconocimiento inmunitario innato de patógenos microbianos [17,18], incluido *M. leprae* y la nueva asociación de (Gen que codifica la proteína BCL10 que está ligada al tejido linfoide asociado a las mucosas) *BCL10* como el nuevo gen de susceptibilidad a la lepra, ya que se ve relacionado con el aumento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, destacando el papel de la respuesta inmune tanto innata como adaptativa en el desarrollo de la lepra y sus diferentes formas clínicas [16].

En el presente estudio, describe variantes polimórficas en genes implicados en la respuesta inmune innata del huésped, que pueden estar asociados con la susceptibilidad al desarrollo de lepra en diversas poblaciones de todo el mundo, a partir de una búsqueda, consolidación sistemática y metaanálisis de la información existente sobre el tema.

2. MARCO TEORICO

2.1 Enfermedad de Hansen

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Mycobacterium leprae* y o *Mycobacterium lepromatosis* [1], Descrita por Armauer Hansen en 1873 [19], aunque los hallazgos más antiguos sobre la lepra están registrados en los ‘Papiros de Berlín 6619’, aproximadamente de la época de Ramsés II (2160-1700 a. C.) del Imperio Medio Egipcio descubiertos a principios del siglo XIX en la necrópolis de Menfis, Saqqara,[15,20] además se ha sugerido que la enfermedad tuvo su origen en África Oriental hace más de 100.000 [15] o en el Cercano Oriente y se diseminó con las migraciones humanas. Los europeos y los africanos del norte la llevaron a África Occidental y América en los últimos 500 años.[20]

La poliquimioterapia (PQT) para el tratamiento de la lepra utiliza diferentes combinaciones de antibióticos y tiempo de uso, que se prescriben según la clasificación clínica de la enfermedad [21]; gracias a este esquema se ha reducido de forma drástica la carga mundial de esta patología en los últimos 60 años; sin embargo, el tratamiento requiere meses o años en completarse y no revierte el daño nervioso [9]. A pesar de la aplicación de la PQT, la lepra sigue siendo un problema de salud pública en América del Sur, África, Sur y Sudeste de Asia y Micronesia, donde se reportan más de 200.000 casos nuevos de lepra cada año [2].

La enfermedad causa principalmente daño en la piel, nervios periféricos, la mucosa del tracto respiratorio superior y los ojos y su periodo de incubación varía de 2 a 11 años. Pueden llegar a aparecer a los 9 meses después de haber adquirido la infección y en otros casos pueden tardar hasta 20 años [3]. Debido a la falta de un diagnóstico temprano y un periodo de incubación extremadamente largo, la mayoría de los pacientes con lepra recién diagnosticados presentan clínicamente alguna forma de neuropatía [22,23]. *M. leprae* invade preferentemente los histiocitos dérmicos (macrófagos tisulares) y las células de Schwann en los nervios periféricos [24]. En cuanto a sus formas clínicas van desde la lepra Tuberculoide hasta la lepra Lepromatosa y por mucho tiempo se ha considerado que las variaciones se deben a los efectos inmunitarios del huésped [25].

Aunque el mecanismo de transmisión del patógeno no se ha dilucidado completamente, se cree que el contacto directo y prolongado con casos no tratados, a través de la inhalación de macropartículas secretadas por la persona con la enfermedad; con el tracto respiratorio proporciona un punto de entrada para el bacilo, ya que la exposición a secreciones nasales y lesiones abiertas de pacientes con la enfermedad y sin tratamiento, favorece a largo plazo, la absorción de *M. leprae* a través de la mucosa nasal [26–28]. La transmisión depende de la capacidad infecciosa de los casos fuente y de la susceptibilidad del individuo sano, siendo esta última modulada por la inmunidad del paciente. Sin embargo no todos los casos han estado en contacto con personas con lepra, indicando existencia de una fuente ambiental, como la transmisión zoonótica, en investigaciones realizadas en Brasil, Estados Unidos y Colombia, también se ha informado la presencia de *M. leprae* en armadillos silvestres de nueve bandas, como en otros animales como ardillas rojas en Islas Británicas y primates no humanos,

presentando un posible contagio al tener contacto directo con las especies reservorios de la *Micobacteria* (Figura 1) [15].

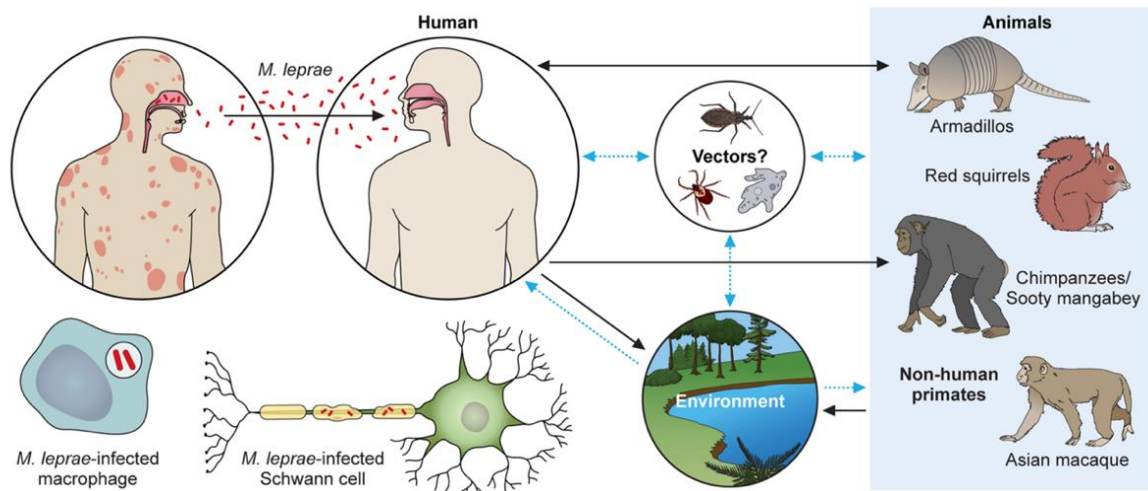


Figura 1. Posibles vías de transmisión y reservorios de *Mycobacterium leprae*.
Tomado de Mariko Sugawara Mikami y colaboradores, 2022 [24].

2.2. Agente Causal de la lepra

Gerhard Henrik Armauer Hansen descubrió en 1873 el bacilo productor de la lepra, , en las muestras de dos casos de lepra se encontraron bacilos pertenecientes a una nueva especie *Mycobacterium leprae* lo que constituyó a un avance en la comprensión de esta enfermedad [20] en el año 2008, en las muestras de dos casos de lepra se encontraron bacilos pertenecientes a una nueva especie *Mycobacterium lepromatosis*, que se manifestaron con una forma Multibacilar, además se han informado casos en América del sur, México y el sudeste asiático donde se encuentran presentes las dos micobacterias. Ambas especies se han detectado en mamíferos que presentan signos clínicos de la enfermedad, como la infección en los armadillos, los estudios de muestras han demostrado que *M. lepromatosis* en pacientes con diferentes formas de lepra incluyendo lepra Multibacilar (MB) y lepra lepromatosa (LL) [29].

M. leprae es un organismo intracelular obligado, perteneciente a la familia *Mycobacteriaceae* y género *Mycobacterium*, el bacilo es curvo y miden de 1 a 8 μm de largo y de 0,3 a 0,5 μm de diámetro. *M. leprae* es un bacilo ácido-alcohol resistente, inmóvil y microaerófilo. Invierte principalmente macrófagos de la piel y células de Schwann en los nervios periféricos produciendo una infección crónica en humanos. Debido a su mayor contenido de lípidos, *no* se decolora con el ácido-alcohol con la tinción de Ziehl-Neelsen, *M. leprae* se multiplica muy lentamente y requiere de 12 a 14 días para su generación. Esta bacteria requiere temperaturas bajas para crecer a comparación de la mayoría de bacterias que se incuban a 37°C. Por tanto, en los humanos y animales tiende a localizarse en zonas más frías como la piel, la mucosa nasal y los oídos, además se informó que el bacilo de Hansen sobrevive hasta 46 días en el medio ambiente [24].

M. leprae tiene una pared celular que rodea la membrana plasmática, la capa más externa incluye el glicolípido fenólico 1 (PGL- I) que componen las cápsulas y que contienen una variedad de lípidos, el PGL-I es un factor de virulencia, específico del *M. leprae* que protege a la bacteria del ataque de los macrófagos [30], También encontramos que la capa más interna de la pared es rígida y consta de

peptidoglicano (PGN), arabinogalactano (AG) y ácidos micólicos. La pared celular de *M. leprae* incluye más ácido micólico que la de *M. tuberculosis* (Figura 2) [24].

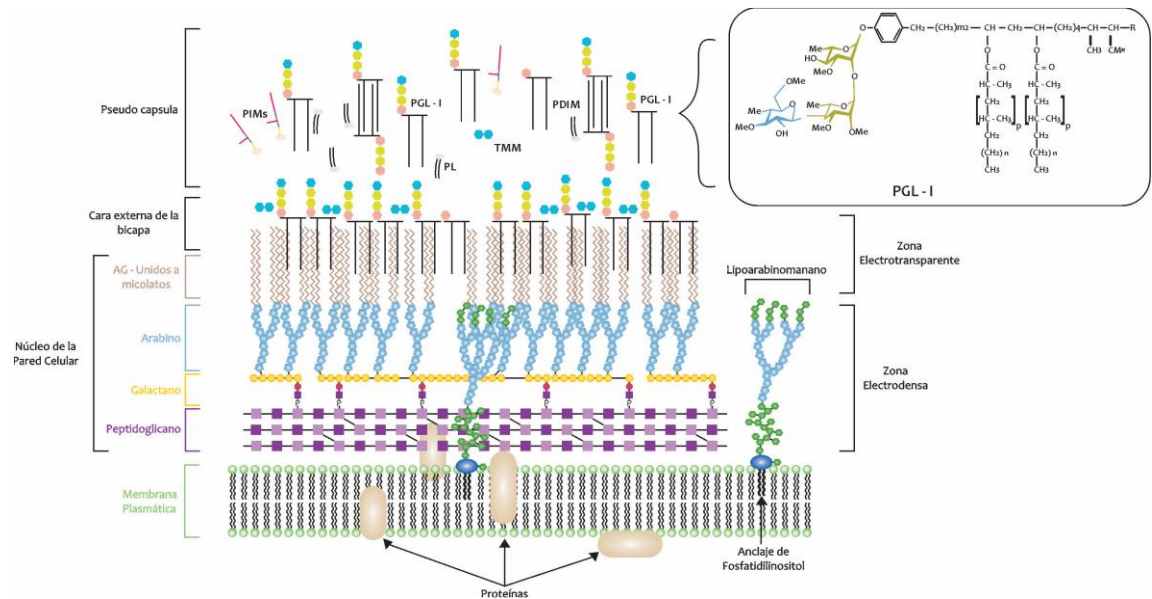


Figura 2. Modelo de la envoltura celular de *M. leprae*. La membrana plasmática está cubierta por el núcleo de la pared celular conformada por peptidoglicano unido covalentemente a unidades de arabino-galactano. Los ácidos micólicos están unidos a los extremos de las cadenas de arabino para formar la pared interna de una bicapa de pseudolípidos. Una capa exterior está formada por ácidos micólicos, micolato de trehalosa (TMM) y ácido micoserocico de tiocerol dimicoserosato (PDIMs) y pGLs. Una capsula presumiblemente compuesta en gran parte de pGLs y otras moléculas tales como PDIMs, manosidos de fosfatidilinositol y fosfolípidos. Lipoglicanos como manosidos de fosfatidilinositol, lipomanano (LM) y lipoarabinomanano (LAM), conocido por estar anclados en la membrana plasmática, también se encuentra en la capa de la capsula. Tomado de Chavarro y colaboradores 2020 [31].

2.3. Epidemiología de la lepra

La situación de la lepra a nivel mundial es un desafío para la salud pública, sumándose el problema de migración, la desigualdad social y la falta de acceso a los servicios de salud [15]. Profesionales de la lepra han establecido varios factores de riesgo para la enfermedad como exposiciones a factores externos como el contacto con armadillos o la transmisión por gotitas de aerosol captadas a través de la mucosa nasal por el contacto continuo con personas con lepra, además de marcadores genéticos que predisponen el desarrollo de la enfermedad y la inmunidad del huésped [11].

Después de introducir la poliquimioterapia como tratamiento en 1982 por la OMS se disminuyeron los casos notablemente curando la enfermedad en más de 14 millones de personas en el mundo, la eliminación de la enfermedad como un problema mundial de salud se logró en el año 2005 y desde esta época, las estrategias de control se han basado están enfocadas al diagnóstico oportuno y el suministro inmediato de poliquimioterapia a los casos nuevos de lepra.

Según informes globales de 2016, han logrado disminuir el número casos de millones a 214.783 casos, en 2017, el 80,2 % de los casos reportados se establecieron en tres países, los cuales informan 15.000 casos nuevos, mostrando un problema persistente en algunos países, donde Asia aportó un

73%, India e Indonesia un 67% de casos nuevos, sin embargo las Américas reportaron un 92% de casos según la OMS [15]. En 2022, 182 países reportaron 174.087 casos nuevos (Figura 3), de los cuales el 67.657 se presentaron en mujeres, 9.554 casos con discapacidad grado II (G2D) y 278 fueron registrados en niños [32].

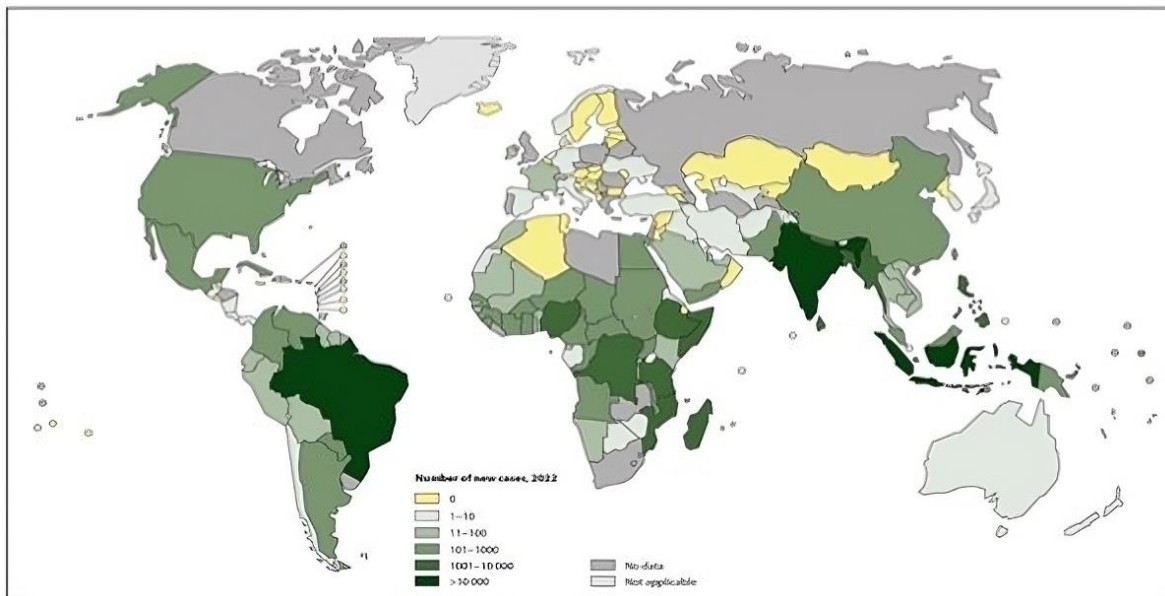


Figura 3. Distribución mundial de Nuevos casos reportados de lepra 2022.
Tomado de Organización Mundial de la Salud (2023) [3].

Para Colombia en 2023, se notificaron 280 casos de lepra de esta notificación 247 eran casos nuevos, 21 recaídas y 12 retratamiento después de la pérdida al seguimiento. Respecto a la meta de eliminación internacional fijada por la OMS con menos de 1 caso por cada 10.000 habitantes, Colombia en 2023 presentó una tasa de detección de casos nuevos de la enfermedad de 0,04 por cada 10 000 habitantes, cifra que le permite continuar con el cumplimiento de la meta. Simultáneamente, se realizó el análisis de monitoreo de comportamientos inusuales a semana epidemiológica 52, en el cual se observó que el evento presentó un descenso en la notificación de casos de 19,3 % comparado con los cinco años anteriores, sin embargo, en este análisis se evidenció que en algunas entidades territoriales y distritos se presentó un aumento significativo en la notificación, estas fueron: Valle del Cauca y Guaviare. De igual manera, se observaron entidades territoriales o distritos como Bolívar, Cali, Córdoba, Huila, Norte de Santander y Santander con comportamiento al decremento, estadísticamente significativo [32].

2.4. Características clínicas de la lepra

Las formas clínicas de la enfermedad se dividen en Tuberculoide (TT) o Paucibacilar (PB) y Lepromatosa (LL) o Multibacilar (MB) (clasificación de Ridley-Jopling), con manifestaciones clínicas intermedias, la Borderline Tuberculoide (BT), Borderline Borderline (BB), y borderline lepromatous (BL). Según la OMS, la lepra Multibacilar agrupa las formas LL, BL y BB, y la lepra Paucibacilar incluye las formas TT y BT. Los pacientes con lepra Multibacilar clínicamente presentan alta carga de bacilos en las muestras de biopsia de piel, además de gran cantidad de lesiones cutáneas como maculas, pápulas, nódulos, afectación de nervios periféricos, además puede presentar queratitis, destrucción ósea, ulceración en nariz, piel cerosa y engrosada, entre otras. Por otra parte,

los pacientes con lepra Paucibacilar en las muestras de biopsia de piel no tienen gran carga bacilar, llegan a presentar una única lesión cutánea con o sin nervios periférico engrosado [11] además se ha descrito que se ha observado resolución espontánea de infectados con TT en contraste con pacientes que presentan LL (Figura 4) [11].

En 1953 en la reunión de expertos en lepra en Madrid se planteó una clasificación que comprende cuatro formas, Tuberculoide, Lepromatosa, dimorfa o Borderline e indeterminada, clasificación que tiene en cuenta las características de las lesiones presentes y para fines prácticos la OMS clasifica hoy en día la lepra según el número de lesiones PB, si el paciente tiene cinco lesiones o menos y, MB, si presenta más de cinco, siendo útil para el trabajo en campo [15].

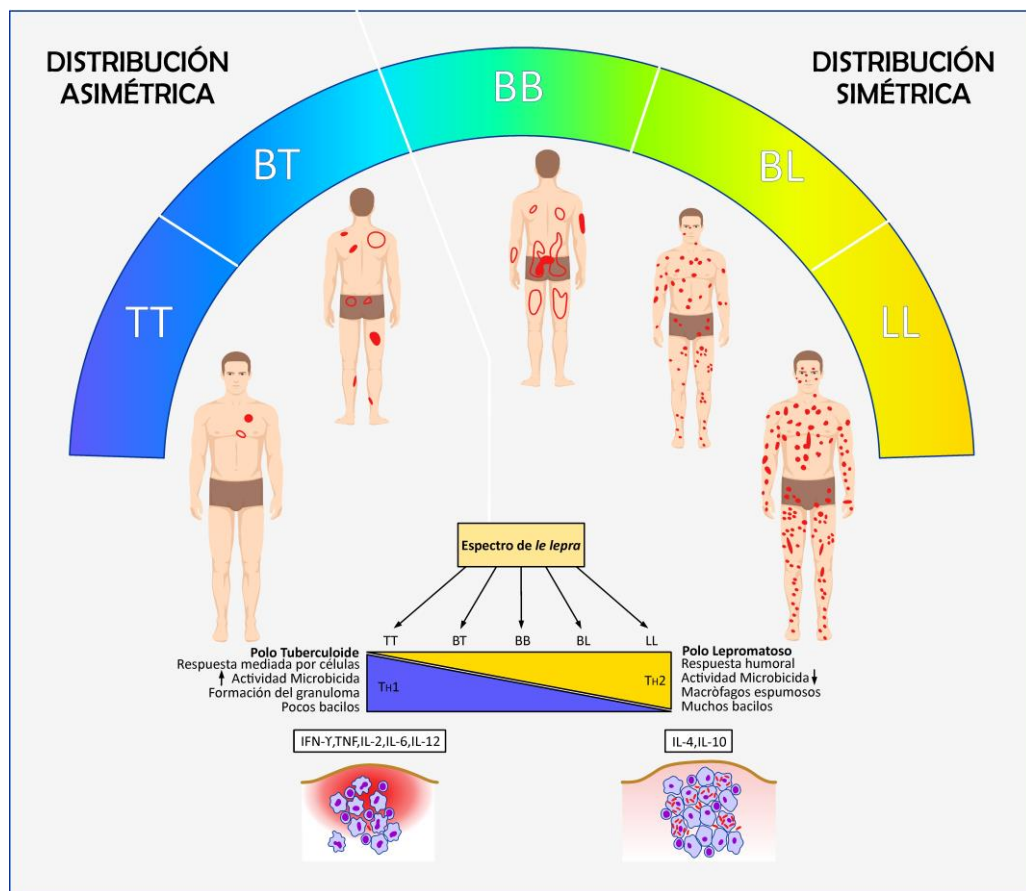


Figura 4. Espectro de la lepra. Cada polo está asociado con un perfil inmune humoral o celular característico. La respuesta mediada por células (Th1) en el polo TT y se caracteriza por la eliminación o contención del bacilo en los granulomas, mientras que la respuesta humoral ineficaz en el polo LL (Th2) permite la proliferación de la micobacteria dentro y alrededor de los macrófagos. Modificado de Misch y colaboradores, 2010 [33] y Nunzi y Massone, 2012 [34].

2.5. Inmunología de la Lepra

El sistema inmunológico está constituido por dos partes diferentes, la inmunidad innata y la adaptativa, donde la inmunidad innata es la primera línea de defensa del huésped, que produce una reacción rápida e inespecífica, usa patrones de reconocimiento que se activan frente a estructuras bioquímicas de diferentes patógenos, generando una reacción inmunitaria que no genera memoria,

las células de este sistema incluye los macrófagos y las células dendríticas, en cambio en la inmunidad adquirida son los linfocitos T y B con receptores de Antígenos específicos, siendo una inmunidad más lenta pero con una capacidad de generar memoria inmunológica [15].

La respuesta inmune innata es la primera línea de defensa contra *M. leprae* y *M. lepromatosis*, considerada un factor crucial en el desarrollo de una buena respuesta capaz de dirigir una respuesta adaptativa. La mayoría de personas no desarrollan la enfermedad y esto se le podría atribuir a una buena inmunidad innata atribuida a los antecedentes genéticos del individuo (Figura 5) [11].

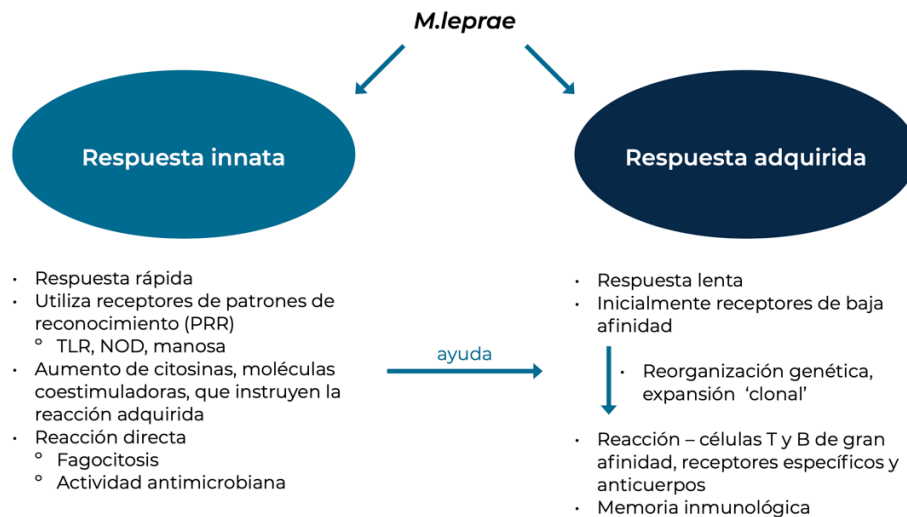


Figura 5. Cadena de la reacción de la inmunidad innata y adaptativa en el hombre al tener la infección por lepra. Tomado de La lepra: una enfermedad vigente [15].

2.5.1. Inmunidad innata

El primer encuentro de la micobacteria con el huésped es probablemente las células dendríticas y los macrófagos, la fagocitosis de la bacteria es mediada por los receptores del complemento cr1 cr3 y cr4, las células de la inmunidad innata expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que reconocen estructuras conservadas de los agentes microbianos denominados patrones moleculares asociados a los agentes patógenos (PAMP).

En el sistema inmune hay grupos de receptores de reconocimiento de patrones expresados en la inmunidad innata como los receptores tipo Toll, el TLR1 y TLR2 que están asociados con la reacción inmunológica ante lipopéptidos microbacterianos como el de 19kDa y el de 33 KDa que los activan en los monocitos y en las células dendríticas. Ante esta acción se incrementa el factor de necrosis tumoral alfa que activa la reacción inflamatoria y citocinas como la IL12 induciendo la inmunidad adaptativa para activar las células T helper tipo 1 [17]. Por otra parte encontramos a los receptores tipo NOD que reconoce peptidoglucanos en la pared de *M. leprae*, que activa al factor de transcripción nuclear kappa B NFkB, capaz de desencadenar la producción de mediadores antiinflamatorio (Figura 6) [15].

2.5.1.1. Acción de los Macrófagos

Los macrófagos son unas de las células del huésped más importantes para la supervivencia ante *M. leprae* su interacción con el bacilo es importante en el desarrollo de la enfermedad. Los macrófagos se clasifican en M1 (proinflamatorios) y M2 (antiinflamatorios) o también conocidos como Th1-Th2.

Los macrófagos M1 se ven más en lesiones de TT, son activados por INF- γ Y actúan en las actividades antimicrobianas, inflamatorias y presentadoras de antígenos, además son capaces de activar la vía clásica que contribuye a la inducción de IFN- γ , TNF- α . Por otro lado los macrófagos M2 son activados por IL-4 e IL-13, estos tienen acciones antiinflamatorias y están relacionados con la reparación de tejidos junto con la fibrosis que pueden observarse en las lesiones de LL [24]. Cuando hablamos de la Lepra TT, los macrófagos son llamados epitelioides y en la lepra LL, son llamados macrófagos vacuolados.

Estas células expresan una proteína denominada CD209 capaz de reconocer agentes que poseen glicoconjugados [15]. Por otra parte es correcto afirmar que la inmunidad es diferente, la lepra Lepromatosa se caracteriza por una respuesta inmunitaria de células Th2 (IL 4 e IL10), con ausencia de granulomas y falta de restricción en el crecimiento de *M. leprae*, donde la IL10 crea una vía fagocítica de macrófagos M2 que favorece la fagocitosis. En cuanto a la lepra Tuberculoide presenta respuesta de citoquinas de células Th1 (IFN, IL2 e IL15), donde la IL 15 que induce una capacidad fagocítica en macrófagos M1 cuyo fenotipo es proinflamatorio [35]. Además la TT presenta buena respuesta de las células T contra el antígeno de *M. leprae*, con presencia de granulomas que contienen bien la infección (Figura 6) [15].

2.5.1.2. Células Dendríticas

Las células dendríticas ayudan en el desarrollo de la reacción de la inmunidad innata al inducir a las células T que actúan en la inmunidad adaptativa. en las lesiones de la lepra Lepromatosa se caracteriza por la falta de células T CD4 en lesiones pero con gran cantidad de células T CD8 y macrófagos además se describe una producción sólida de Anticuerpos, en cambio TT tiene predominio de células T CD4, granulomas bien formados gracias a células dendríticas asociadas a metaloproteinas [15]. Sin embargo, la TT tiene poca evidencia de inmunidad humoral específica ante *M. leprae*. Siendo lo anteriormente descrito conocido más en las categorías intermedias de la lepra como BL, BB y BT [11].

2.5.2. Inmunidad Adaptativa

2.5.2.1. Linfocitos B

Estas células se han identificado en lesiones dérmicas de la lepra lepromatosa, además se han identificado anticuerpos policlonales y específicos contra *M. leprae* en sangre de pacientes, también se han encontrado células plasmáticas CD138, en la lepra tuberculoide se han visto linfocitos B en granulomas como los linfocitos B CD20 marcador de células maduras e inmaduras [15].

2.5.2.2. Linfocitos T

Subpoblaciones de las células se relacionan con la reacción inmunológica ante *M. leprae* incluyendo así las células T CD4+ y CD8+, en la lepra tuberculoide predominan las CD4 que se encuentran distribuidas en el granuloma y Las CD8 se localizan en su periferia, de igual forma en estas personas se presenta un fuerte patrón de Th1, incluyendo IFN- γ e INF al igual que IL15, en cuanto a las personas con lepra lepromatosa predomina el patrón Th2 incluyendo IL4, IL10 e IL13, las células Th17 son un linaje importante en las enfermedades infecciosas y autoinmunitarias consideradas proinflamatorias importantes en el reclutamiento de neutrófilos y en la actividad de los macrófagos aumentando así las células Th1 [36]. También se han descrito células T citotóxicas que se pueden aumentar por la IL15, las NK son capaces de liberar gránulos citotóxicos mediante actividad antimicrobiana [15].

2.6.2. Factor de necrosis tumoral (TNF)

El TNF es una citoquina proinflamatoria multifuncional localizada en el cromosoma 6p21, es producida por monocitos y macrófagos, está involucrado en la regulación de la red de señalización que modula la reacción inmune del huésped para inducir la muerte de la micobacteria y otras enfermedades infecciosas [15], promoviendo la granulación; se han descrito varios SNP de este gen que se asocian a la variedad de la enfermedad, estos SNP han sido identificados en la región promotora de la citoquina. La variante del TNF más comúnmente estudiada en los pacientes con lepra es el SNP -308G/A y el alelo -308G que se asociaba con la lepra lepromatosa [15].

Uno de los primeros estudios realizado por Roy et al. asocio la región promotora de TNF SNP 308A en una población de India; este estudio observó que el alelo TNF 308A está aumentado en pacientes con lepra lepromatosa en comparación con pacientes con lepra tuberculoide, en otro estudio se describió que el alelo 308G era más frecuente en pacientes con lepra lepromatosa en Brasil, pero también se identificó que el alelo 308A y se relacionó con enfermedad paucibacilar [39]. Sin embargo, la mayoría de los estudios descritos no tienen una correlación y llegan a tener efectos opuestos sobre el tema de susceptibilidad o protección ante la lepra.

2.6.3. Receptores tipo TOLL (TLR)

Son los efectores de la respuesta innata capaces de reconocer patrones moleculares asociados a agentes patógenos (PAMP). Los SNP p.P315L, p.N248S y p.H305L, ubicados en el dominio extracelular del receptor TLR1, se han asociado con la disminución de la reacción a varios microorganismos. EL SNP p.I602S se ve involucrado a disminución de la reacción inmunológica a *M. leprae* y a disminución de la incidencia de lepra el SNP p.N248S se ve involucrado en la susceptibilidad a la lepra [40].

En un estudio de Johnson et al, identifico qué los leucocitos de individuos con genotipo 1805GG, un polimorfismo de TLR1 (T1805G) carecían de expresión superficial del TLR 1 donde se demostró que la variante 1805G del TLR1 humano confiere un estado de deficiencia funcional del TLR1 en el que la falta de respuesta a los ligandos parece está relacionada con un defecto que puede tener un impacto en la susceptibilidad a la lepra y otras enfermedades según la población estudiada, además se mostró que el alelo 1805G confiere una respuesta inmunitaria hipo reactiva frente a *M. leprae* y posiblemente frente a otros patógenos bacterianos [40]

2.6.4. El dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contienen proteínas (NOD2)

Es una proteína que desempeña un importante papel en el sistema inmune pues es un receptor de reconocimiento de patrones encargado de detectar productos de la pared microbiana ubicado en el cromosoma 16 [41]. Este NOD2 reconoce el dipéptido de muramilo (MDP) que está presente en la pared celular de *M. leprae* que puede provocar respuestas inmunitarias mediadas por NOD2. Aunque no se ha demostrado cual es la función en la respuesta inmunitaria ante *M. leprae*, se han identificado polimorfismos del NOD2 como el rs9302752 y rs7194886 asociados con la susceptibilidad a la lepra [41].

El NOD2 se ha encontrado asociado en la enfermedad de Crohn y en la lepra. Estableciendo la hipótesis de qué estas dos enfermedades se manifiestan según el estado inmunológico del paciente. De una forma parecida se ve con el PARK2 que es una ubiquitina- proteína- ligasa E3, que se ve involucrado en la enfermedad de Parkinson como en la lepra, por el polimorfismo que se presenta en ambas enfermedades, describiéndose presencia en enfermedades neurológicas como enfermedades infecciosas [37].

2.6.5. Interleuquina 10

El gen de la Interleuquina 10 (IL-10) está en el cromosoma 1, posición 1q31-1q32 y codifica la citosina IL-10, es producida por los linfocitos B, linfocitos T, células NK, neutrófilos, eosinófilos y células dendríticas [15]. La IL-10 Bloquea la reacción de la inmunidad innata y adaptativa, puede inhibir la producción de IL-1, IL-6 y FNT, en los macrófagos activados por interferón o lipopolisacáridos, donde su actividad está mediada por la unión a receptores de la superficie celular como IL-10 R1 Y R2, la expresión de IL-10 permite la infección por micobacterias, en especial cuando afecta los macrófagos, inhibiendo las señales de reacción que induce el INF, además se ha descrito que el ARN mensajero de la IL-10 se ve relacionado al aumento de células T in situ, en las personas con lepra lepromatosa multibacilar [15,42].

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

A partir de una búsqueda, consolidación sistemática y metaanálisis de la información existente sobre el tema, Se analizan variantes polimórficas en genes implicados en la respuesta inmune innata del huésped, que pueden estar asociados con la susceptibilidad al desarrollo de lepra en diversas poblaciones de todo el mundo

3.2 Objetivos específicos

1. Describir las mutaciones en genes involucrados en el desarrollo de la inmunidad innata que se asocian con mayor riesgo de desarrollo de la lepra en humanos, según los reportes de la literatura científica mundial.
2. Sintetizar los hallazgos de los diferentes estudios que resume la evidencia existente sobre la correlación entre las mutaciones genéticas y la lepra.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática de estudios de casos-control de lepra en el humano que describían el análisis de mutaciones que confieren resistencia o susceptibilidad a la enfermedad. La revisión se realizó a partir de literatura publicada en inglés y/o español en el período de tiempo comprendido del año 2002 a 2023 (Tabla 2).

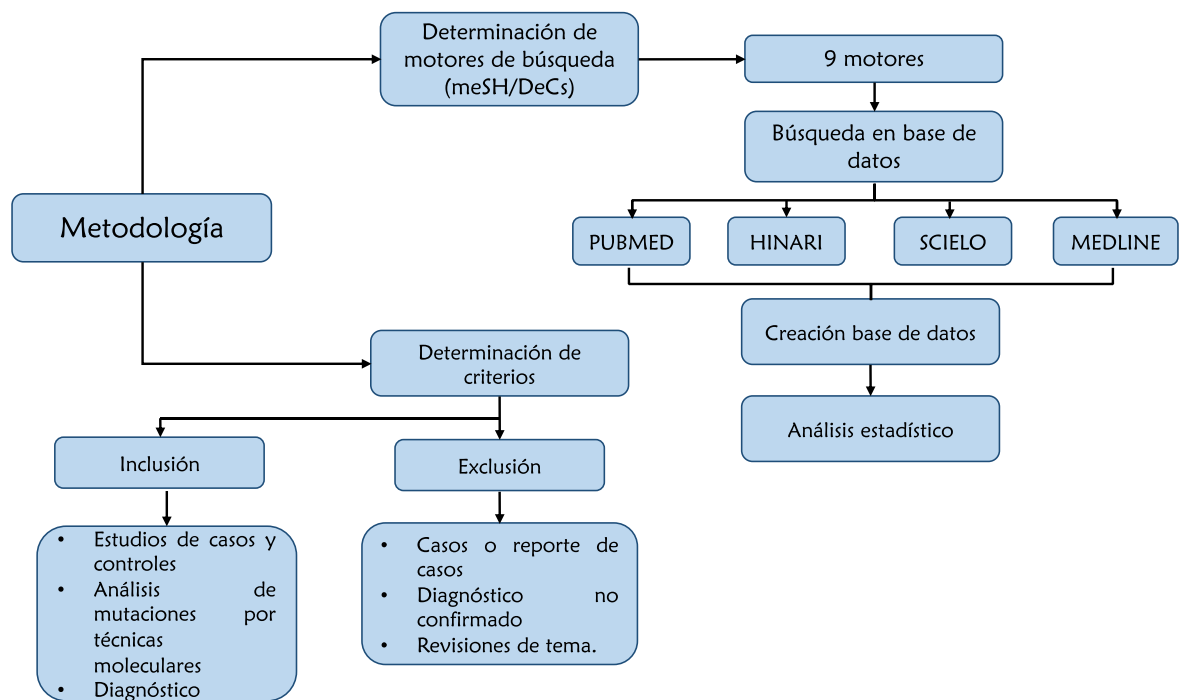


Figura 7. Esquema de la metodología realizada para búsqueda de artículos científicos.

4.2. Búsqueda de las publicaciones

La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos: PUBMED, MEDLINE, SCIELO; HINARI, de todas las publicaciones que evalúan las mutaciones asociadas con la resistencia y/o susceptibilidad ante la infección con *M. leprae*. La búsqueda se limitó a estudios publicados desde el año 2002 hasta diciembre de 2023.

4.2.1. Términos clave

Los términos empleados para la realización de la búsqueda en las diferentes bases de datos fueron determinados por la búsqueda avanzada de términos MESH/DeCs; Después de esta búsqueda se establecieron 9 motores de búsqueda que se describen en la (Tabla 1).

Tabla 1. Términos de búsqueda utilizados para la búsqueda de las publicaciones que se incluyeron en la revisión sistemática.

Motores de Búsqueda
Leprosy AND Susceptibility
Leprosy AND Susceptibility AND GWAS
Leprosy AND Susceptibility AND mutations
Leprosy AND Susceptibility AND HLA
Leprosy AND Susceptibility AND immunity
Leprosy AND Susceptibility AND SNPs
Leprosy AND Susceptibility AND genetic variations
Leprosy AND Susceptibility AND genetic markers
Leprosy AND Susceptibility AND single-nucleotide polymorphisms

4.2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron artículos que cumplían con: a) Publicaciones en inglés o español, b) Publicaciones originales, c) Descripción de análisis casos- control; d) Explicación de las técnicas moleculares usadas para el análisis de muestras; e) Cumplimiento del rango de tiempo, desde el año 2002 a 2023; f) Artículos que brindan un Diagnóstico; g) Presencia de las mutaciones encontradas tanto en casos como en controles.

Se excluyeron los estudios que solo hablaban de casos de lepra, que no presentaban diagnósticos confirmados, artículos que no estaban en el rango de tiempo a analizar, revisión de reporte de casos y artículos que no brindaban el análisis de las mutaciones genéticas presentes en la enfermedad.

4.3. Generación de base de datos

De cada publicación, se extrajeron datos como: DOI de identificación en PUBMED, año de publicación, origen geográfico de las cepas clínicas, periodo de recolección de los aislamientos, número de aislamientos analizados en la población estudiada (hombre, mujer) tanto en casos como controles, tipo de lepra descrita, método molecular para la detección de las mutaciones, mutaciones de susceptibilidad y resistencia presentes en casos y controles además de la cantidad de personas que la presentan. Los datos fueron recompilados en Excel para la creación de la base de datos.

4.4. Análisis estadístico

La unidad de análisis del presente estudio estuvo constituida por las mutaciones en casos y controles de lepra. La frecuencia de cada mutación se analizó tanto individual como conjugada (en caso de múltiples mutaciones en el mismo gen) y se registró como un caso de mutación en el numerador para el metaanálisis o análisis de frecuencia acumulada.

Se determinó la frecuencia de mutación por estudio y un total (metaanálisis) en términos de proporciones con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%) donde el numerador estuvo constituido por el número de aislamientos que la presentaron y el denominador por el número de aislamientos secuenciados para cada gen. Las variables cuantitativas (cada mutación en cada gen) se presentaron como medias con los rangos de su IC95%. Todos los análisis de este estudio fueron realizados con ayuda del software OpenEpi 3.2.1 de libre acceso y de STATA 13 (DEMO).

4.5. Consideraciones éticas

Teniendo en cuenta la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud que establece las normas académicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, en el Título II Capítulo I Artículo 11 sobre los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, se clasifica esta investigación como de riesgo mínimo. De acuerdo con el diseño del estudio no se considera exista riesgo ético puesto que no se requiere muestreo o vinculación de población humana, animales en el estudio ni revisión de historias clínicas.

5. RESULTADOS

5.1. Descripción de estudios incluidos

En la Tabla 2 se puede observar el proceso de selección y exclusión de los estudios utilizados para esta revisión sistemática. Los parámetros de búsqueda inicial identificaron 1.918 estudios publicados entre los años 2000 a diciembre de 2023. 58 publicaciones cumplieron con todos los criterios de aprobación y fueron incluidos en la revisión. De los 58 estudios incluidos, el primero había sido publicado en el año 2002 (Figura 8) En total, se analizaron casos 18.413 y controles 22.860, que abarcaron cuatro continentes y 10 países.

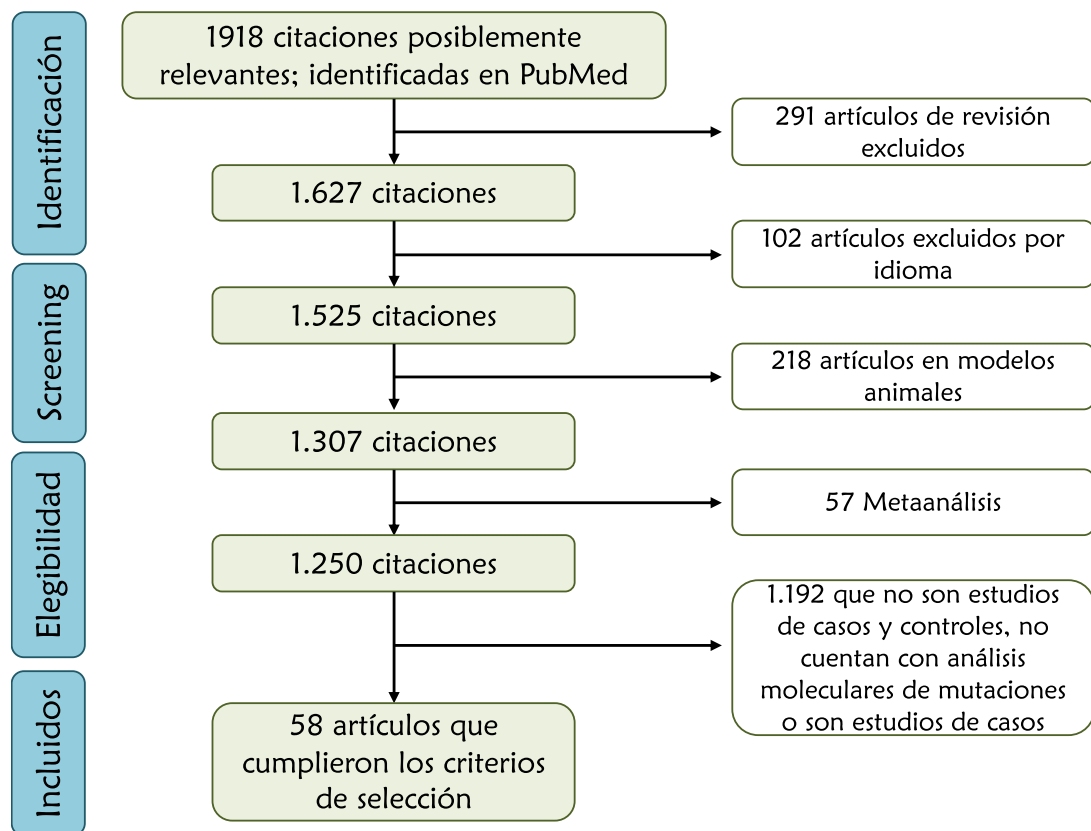


Figura 8: Proceso de selección y motivo de la exclusión de los estudios.

Tabla 2. Detalles de los estudios incluidos en la revisión, características generales y método de identificación de la mutación presente en personas casos / control.

DOI	Año de publicación	Año de recolección de Mx	País de origen Mx	Número de casos		Clasificación Ridley (Pacientes Enfermos)					Clasificación de la OMS		Método de identificación de la mutación	Ref
				Lepra	Control	LL	BL	BB	BT	TT	MB	PB		
10.3390/tropicalmed8100473	2023	2020-2021	Colombia	114	456								PCR	[43]
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281553	2023		Colombia	570	456								GWAS	[44]
10.3389/fgene.2022.952219	2022		Norte y Noroeste del estado de Argentina	183	185								PCR-SSP	[45]
10.3390/ijms231810628	2022		Población Amazónica del Norte de Brasil	114	71						58	56	PCR	[46]
10.3389/fgene.2021.730991	2021		Brasil	171	163	60		66	9	36			PCR multiplex	[47]
10.1089/jir.2018.0162	2021	2016	Amazonia Brasileira , Curionópolis, Goianésia do Pará y Canaa	52	54						28	24	PCR-SSP	[48]
10.3389/fimmu.2020.01927	2020		Brasil	350	350						279	71	PCR-SSP	[49]
10.4103/ijdv.IJDVL_619_18	2020		USA	70	243	8	18		34				PCR	[50]
10.3389/fimmu.2020.01974	2020		India	132	120									[51]
10.1371/journal.pntd.0008247	2020	2014-2017	Brasil, Amazonas	412	967						279	133	qPCR	[41]
10.1371/journal.pone.0205234	2018	2011-2014	Brasil	256	233						163	82	RT-PCR	[52]
10.1016/j.meegid.2017.11.001	2018		Northwest Iran	192	185	108		9	4	71			PCR	[53]
10.1371/journal.pntd.0005754	2017	1985-2008	Brasil	222	225	101	58	63					PCR	[54]
10.1111/bjd.16020	2017		Yunnan Province of	527	583						279	248	PCR	[55]

			Southwest China											
10.1590/0074-02760160366	2017		Brasil	362	380						7	10	qPCR	[56]
10.1016/j.meegid.2017.03.015	2017		India	323	288	74	57	101	69	7			PCR	[57]
10.1038/s41598-017-16422-1	2017		China, Provincia de Yunnan	436	604								PCR	[58]
10.1016/j.meegid.2016.01.026	2016		Brasil	326	331						47	72	PCR	[59]
10.1016/j.meegid.2016.01.015	2016		Brasil	917	742						655	185	PCR	[60]
10.1093/infdis/jiw170	2016		Brasil	198	183								PCR	[61]
10.1590/0074-02760150326	2016	2002-2006	Brasil	67	239	16	9	7	19	13			PCR	[62]
10.1016/j.humimm.2016.07.006	2016		Mexico	100	100								PCR	[63]
10.1016/j.jdermsci.2016.09.018	2016		China	527	583						279	248	GWAS	[64]
10.1016/j.cyto.2015.01.014	2015		India	102	120								PCR	[65]
10.1016/j.humimm.2015.01.011	2015		Brasil	108	253	31	17	6	29	10	54	54	PCR	[66]
10.1016/j.cyto.2015.09.010	2015		India	88	113						52	36	PCR	[67]
10.1007/s00439-014-1502-9	2014		Brasil	1601	1387						1105	461	GWAS	[68]
10.1371/journal.pntd.0003099	2014		Brasil	491	607	5	2	10	21	16	17	36	PCR- ELISA	[69]
10.1155/2014/920491	2014		Mexico	75	69	62				2			PCR-RFLP	[70]
10.1111/iji.12097	2014		India	140	84	52			88		87	53	PCR	[71]
10.1016/j.humimm.2014.01.009	2014		Brasil	105	108						55	50	PCR	[72]
10.1038/gene.2014.72	2014		China	527	1078						295	252	PCR	[73]
10.1371/journal.pone.0073103	2013		India	211	230						137	74	PCR	[74]
10.1155/2013/459169	2013		Mexico	98	152	98							PCR	[75]
10.1016/j.humimm.2013.01.001	2013		India	222	223	66	80		73	3	146	76	PCR	[76]

10.1007/s00439-013-1273-8	2013		China	527	583	109	145		73	175	279	248	PCR	[77]
10.1007/s10753-013-9773-1	2013		China	412	432						333	79	PCR	[78]
10.1093/trstmh/trt084	2013		India	230	230						152	78	GWAS	[79]
10.1371/journal.pone.0136282	2012	1994-2005	Mexico	68	144								pPCR	[80]
10.4238/2013.August.12.3	2012		China	193	189								PCR	[81]
10.1590/S0120-41572012000100009	2012		Colombia	100	100	25				75			PCR-SSP	[82]
10.1007/s00439-012-1153-7	2012		China	527	583	109	145	25	73	175	279	248	PCR	[83]
10.1136/jmedgenet-2012-101214	2012		India	843	1502						83	55	PCR	[84]
10.1016/j.cyto.2012.04.043	2012		Brasil	108	113	29	19	7	28	9	55	53	PCR	[85]
10.1007/s00439-011-1114-6	2012		India	922	1670	138	192	75	447	1	473	449	PCR	[86]
10.1093/infdis/jir516	2011		India	807	1640						379	355	PCR	[87]
10.1093/infdis/jir521	2011		Brasil	1146	1036						710	374	PCR	[88]
10.1007/s00439-010-0872-x	2010		Brasil	1045	1080								PCR	[89]
10.1038/gene.2008.97	2009	2002-2008	Brasil	374	380						291	79	PCR mix	[90]
10.1007/s10096-009-0746-0	2009		África	441	197	81	199		128	3			PCR	[18]
10.1016/j.ijid.2008.08.019	2008	2005-2007	Brasil	167	240	65		50		43			PCR	[91]
PMC3068657	2007		Egipto	47	98						29	17	PCR	[92]
10.1038/sj.ejhg.5201563	2006		India	286	350	61	52	31	141	1			PCR	[93]
10.1007/s00439-005-0042-8	2005		India	282	266	61	52	31	141	1	144	142	PCR	[94]
15381816	2004	1960-1980	Malawi Africa	270	452								PCR	[95]
10.1007/s00251-003-0573-x	2003		Corea	93	94								PCR	[96]
10.1046/j.1365-3156.2002.00908.x	2002		Indonesia	53	58	27	26						PCR	[97]
10.1086/345366	2002		Brasil	270/300	66/92	70	85	55	63	2			PCR	[98]

5.2. Datos demográficos de los estudios analizados.

Se recolectó un total de 19,600 casos y 23,602 controles en el estudio, el promedio de edad en el grupo de casos fue de 40.9 años, mientras que en el grupo de controles fue de 38.1 años. En relación con la clasificación según la OMS, la mayoría de los casos se clasificaron como MB con un total de n=6,024 (39,3%) de casos, en comparación con los casos de PB que fueron n=4,054 (23,8%) casos. Respecto al género, se observó una distribución diferente entre los casos y controles, en el grupo de casos, n=4,445 (23,2%) eran mujeres y n=9,715 (46,4%) hombres y en el grupo de controles n=8,485 (25,5%) eran mujeres y 13,001 (40,8%) hombres (Tabla 3).

Tabla 3. Recopilación de datos obtenidos en la revisión sistemática

	Casos		Controles	
Número de casos	19,600		23,602	
Promedio edad (años)	40,9		38,1	
Clasificación OMS	MB	PB		
	6,024	4,054		
Genero	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
	4,445	9,715	8,485	13,001

5.2.1. Distribución geográfica de los estudios analizados

En la Tabla 2, se detallan más de cincuenta publicaciones que abarcan un amplio rango de años de publicación, desde 2002 hasta 2023. Estas publicaciones incluyen estudios caso-control realizados en aproximadamente 12 países. Es notable la diversidad geográfica de estos estudios, lo que refleja una amplia investigación y análisis de la enfermedad en diferentes partes del mundo (Figura 9).

Brasil lidera la lista con el 45,2% de los estudios incluidos, seguido de India con un 23,4%. China también representa una proporción significativa con el 18,7% de los estudios, mientras que Malawi, en África, contribuye con un 3,6%. Además, se han incluido investigaciones de otros países como Colombia (4%), México (1,73%), Irán (0,46%), Corea (0,47%), Indonesia (0,27%), Argentina (0,93%), Estados Unidos (0,35%) y Egipto (0,23%).

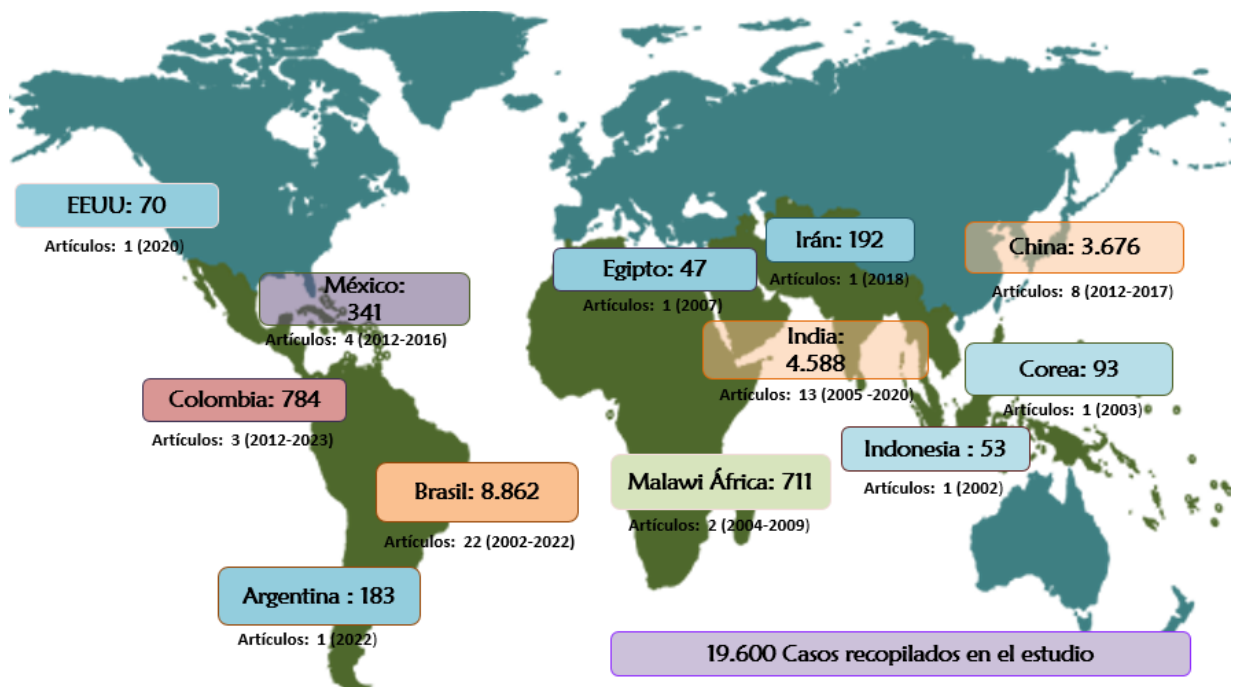


Figura 9: Casos de lepra registrados en publicaciones de 2002 a 2023 seleccionadas para el estudio. Modificado Mapa Del Mundo Png Images [99].

5.3. Análisis de mutaciones de susceptibilidad o resistencia a Lepra

5.3.1. Mutaciones en el gen de TNF

Durante el análisis realizado en el gen TNF, se destacan diversas mutaciones identificadas. En primer lugar, la mutación TNF -376 G>A mostró frecuencias similares tanto en controles (32 de 282) como en casos (27 de 239). Aunque se observó un leve incremento en la presencia de esta variable en los controles, no se evidenció una resistencia significativa hacia la lepra. Por otro lado, la mutación TNF -863 C>A presentó una frecuencia comparable a la anterior. Se registró una mayor prevalencia de la mutación en los controles (153/536) en comparación con los casos de lepra (90/344). Sin embargo, este valor no se consideró relevante para conferir resistencia frente a la enfermedad (ver Figura 10).

Por otro lado, la mutación TNF -238 G>A se encontró en (111/934) controles analizados y (92/876) casos estudiados, mostrando una presencia similar en ambos grupos, lo que indica que no tiene un impacto significativo en la enfermedad. A pesar de ello, es una de las mutaciones más frecuentemente descritas en los estudios seleccionados.

En relación a la variable TNF -308, se observó que está presente en proporciones similares en controles (622/2569) y casos (608/2524). Esto sugiere que, a pesar de ser una de las mutaciones más mencionadas, su presencia en ambos grupos indica que no está relacionada ni con la susceptibilidad ni con la resistencia ante la lepra (ver Figura 10). Estas mutaciones pueden tener un impacto en la producción de TNF, ya que pueden modificar los elementos de regulación genética que controlan la expresión del gen. Se ha sugerido que variaciones en estas posiciones pueden estar asociadas con niveles alterados de TNF y, por lo tanto, podrían influir en la susceptibilidad a diversas enfermedades inflamatorias.

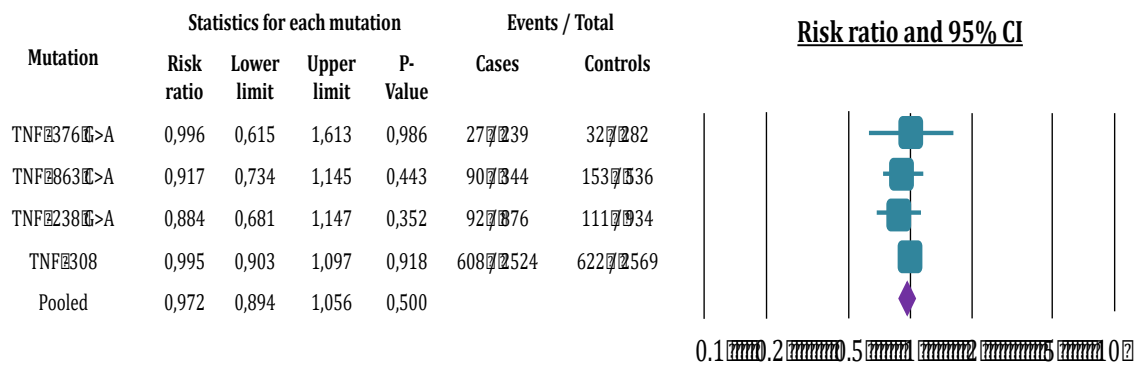


Figura 10. Mutaciones presentes en el gen de TNF en los casos y controles en los estudios analizados

5.3.2. Mutaciones presentes en el gen IL-10.

En la Figura 11, se describen las mutaciones presentes en el gen que codifica para la IL10. La mutación rs1800871 está presente en (811/1760) casos y (1452/3147) controles, mostrando muy poca presencia tanto en casos como controles. En cuanto a la mutación -592 C/A rs1800872 ocurre lo mismo que con la anterior, se ve en 1259/2797 controles y 817/1758 casos, pero no es relevante su expresión, pues no proporciona ninguna resistencia o susceptibilidad ante la enfermedad.

La tercera alteración rs1554286, se presentó en (386/807) casos y (789/1640) controles, presentándose de la misma forma en casos y controles. La variación rs3171425, no muestra ningún cambio en su presencia de forma significativa, ya que está presente en aproximadamente la misma cantidad de pacientes descritos en casos y controles según la cantidad de cada uno, casos (316/807) y controles (685/1640).

La mutación rs1800890, se presentó en 27/193 de casos y 16/189 controles presentándose con mayor frecuencia en los casos (Figura 10), lo que muestra una mayor inclinación hacia el riesgo o susceptibilidad. La mutación en -2763 C/A se presentó en 259/648 casos, por lo que es un marcador de susceptibilidad para los pacientes con Lepra esto se confirmó ya que solo se presentaron en 39/634 controles.

En general, estos polimorfismos en el gen IL10 pueden modular la producción y función de la interleucina 10, lo que puede afectar el equilibrio entre la respuesta inflamatoria y la respuesta inmunosupresora. Los estudios genéticos y de asociación buscan comprender cómo estas variaciones genéticas pueden influir en la predisposición a enfermedades autoinmunes, inflamatorias y alérgicas, así como en la respuesta a infecciones.

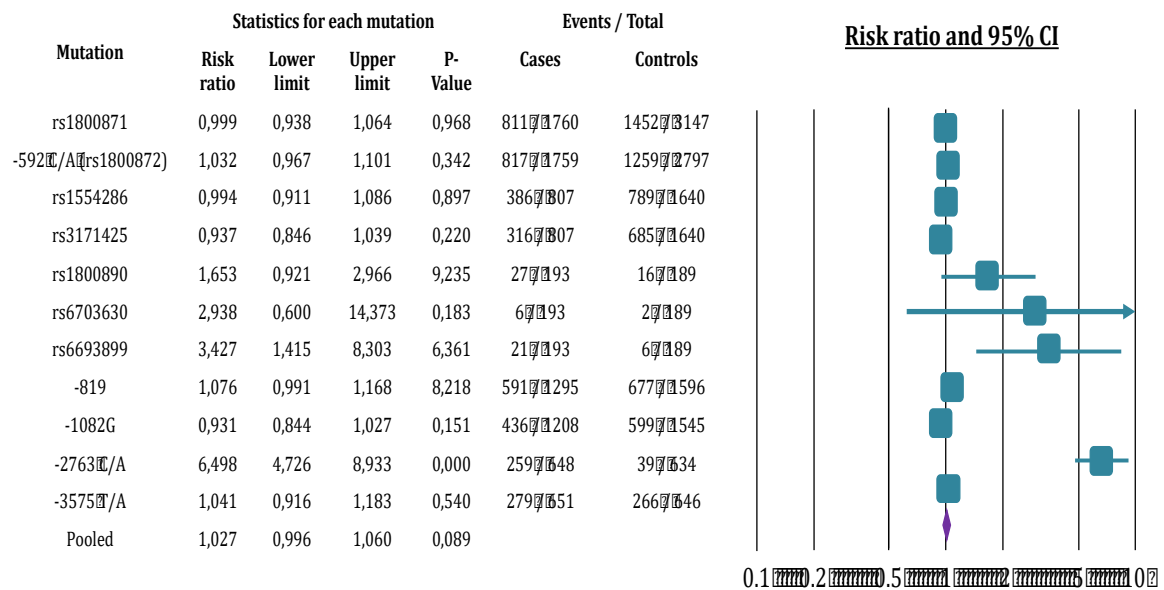


Figura 11. Mutaciones presentes en el gen de IL-10 en los casos y controles en los estudios analizados

5.3.3. Mutaciones presentes en el gen TLR1, TLR2, TLR4 y NOD2 en los casos y controles en los estudios analizados.

5.3.3.1. Mutaciones o polimorfismos en TLR1

En la Figura 12, se describen las mutaciones presentes en el gen que codifica para TLR1, un receptor de reconocimiento de patrones que desempeña un papel crucial en la detección de microorganismos y la activación de respuestas inmunitarias innatas. Las mutaciones en 1805 G>T, rs4833095 se presentaron de manera similar en casos y controles analizados, en el caso de la mutación rs5743551 se presentó en mayor proporción en los controles 156/331 que en los casos 145/331. Estas mutaciones pueden influir en la actividad y función del TLR1, lo que puede afectar la respuesta inmunitaria frente a infecciones y procesos inflamatorios.

Mutación 1805 G>T: Esta mutación puede tener un impacto en la estructura o función del TLR1, lo que posiblemente afecte su capacidad para reconocer y unirse a patrones moleculares asociados con microorganismos. Las variantes en esta posición también pueden estar asociadas con la susceptibilidad a ciertas enfermedades infecciosas.

Polimorfismo rs4833095: Este polimorfismo ha sido relacionado con diferentes respuestas inmunitarias y la susceptibilidad a enfermedades infecciosas. Variantes en esta posición podrían influir en la expresión o actividad del TLR1, afectando así la respuesta inflamatoria y la defensa del organismo contra patógenos.

Polimorfismo rs5743551: Se ha investigado en relación con la susceptibilidad a infecciones microbianas y enfermedades autoinmunes. Se ha sugerido que las variantes en esta posición pueden modular la función del TLR1 y, por lo tanto, incidir en la respuesta inmune y la inflamación.

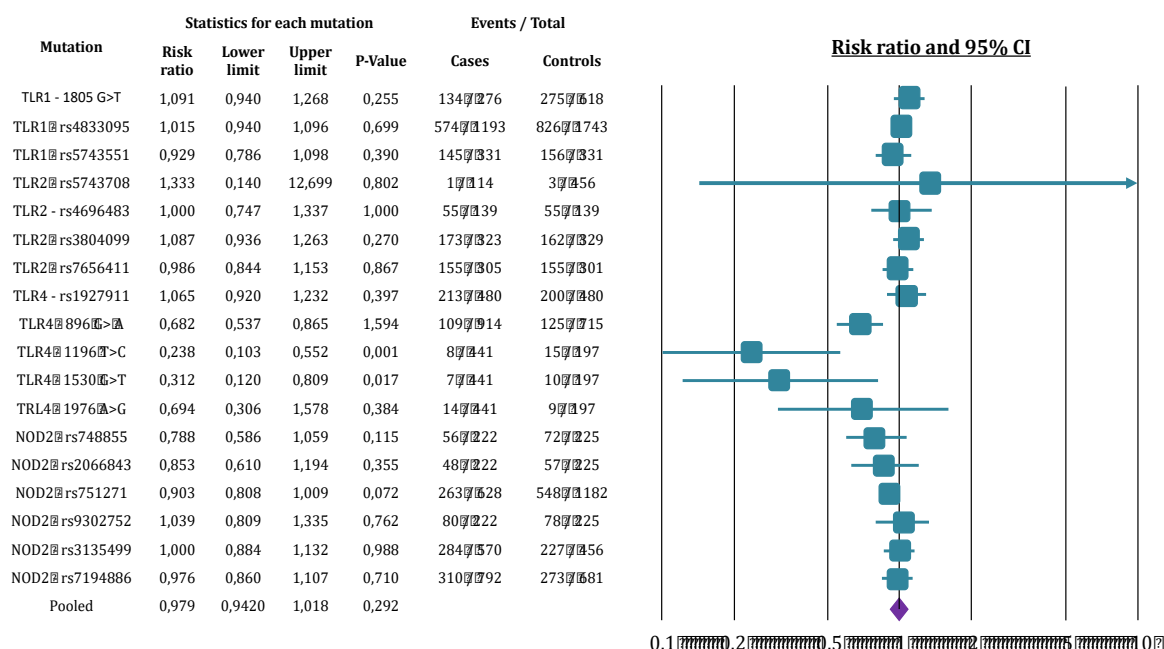


Figura 1. Mutaciones presentes en TLR1, TLR2, TLR4 y NOD2 en los casos y controles en los estudios analizados.

5.3.3.2. Mutaciones o polimorfismos en TLR2

En la figura 12, se describen las mutaciones presentes en el gen que codifica para TLR2, que codifica para el receptor tipo 2 de tipo Toll (TLR2) un receptor de reconocimiento de patrones que desempeña un papel clave en la detección de componentes microbianos y la activación de respuestas inmunitarias innatas. Estos polimorfismos pueden influir en la función y actividad del TLR2, lo que a su vez puede afectar la respuesta inmunitaria frente a infecciones y procesos inflamatorios. A continuación, se describe cómo estos polimorfismos pueden afectar al gen TLR2.

Polimorfismo rs5743708: Este polimorfismo ha sido asociado con respuestas inmunológicas alteradas y susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas. Las variantes en esta posición pueden afectar la respuesta inflamatoria mediada por TLR2, influyendo en la capacidad de reconocer y responder a diversos patógenos.

Polimorfismo rs4696483: Se ha sugerido que las variantes en esta posición pueden modular la expresión y función del TLR2, lo que podría influir en la respuesta inmunitaria y la inflamación. Este polimorfismo ha sido vinculado a enfermedades autoinmunes, infecciosas e inflamatorias.

Polimorfismo rs3804099: Variantes en esta posición pueden estar asociadas con respuestas inmunitarias alteradas y susceptibilidad a infecciones. Este polimorfismo se ha estudiado en el contexto de enfermedades inflamatorias, autoinmunes y alérgicas, mostrando posibles asociaciones con la respuesta inmunitaria mediada por TLR2.

Polimorfismo rs7656411: Ha sido relacionado con la susceptibilidad a infecciones y procesos inflamatorios. Se ha planteado que variantes en esta posición podrían influir en la señalización mediada por el TLR2 y, por lo tanto, modular la respuesta inmunitaria frente a patógenos.

5.3.3.3. Mutaciones o polimorfismos en TLR4

Los polimorfismos rs1927911 y las mutaciones 896 G>A, 1196 T>C, 1530 G>T y 1976 A>C están relacionados con el gen TLR4, que codifica para el receptor tipo 4 de tipo Toll (TLR4), fundamental en la detección de lipopolisacáridos (LPS) de bacterias gramnegativas y en la activación de respuestas inmunitarias (Figura 12).

Polimorfismo rs1927911: Este polimorfismo ha sido estudiado en relación con la susceptibilidad a enfermedades infecciosas y procesos inflamatorios. Variantes en esta posición podrían afectar la capacidad del TLR4 para reconocer LPS y desencadenar señalización proinflamatoria, lo que podría influir en la respuesta inmunitaria del organismo.

Mutación 896 G>A: Esta mutación podría tener un impacto en la estructura o la función del TLR4, lo que a su vez podría afectar su capacidad para interactuar con LPS y desencadenar respuestas antiinflamatorias. Variaciones en esta posición pueden estar asociadas con una alterada respuesta inmunitaria y riesgo de infecciones.

Mutación 1196 T>C: Esta mutación puede alterar la función y la expresión del TLR4, lo que podría impactar en la respuesta inmunitaria ante la presencia de patógenos. Se ha sugerido que variantes en esta posición podrían modular la señalización mediada por TLR4 y afectar la inflamación y la inmunidad.

Mutación 1530 G>T y 1976 A>C: Estas mutaciones podrían también afectar la actividad y función del TLR4, lo que puede resultar en una respuesta inmunitaria alterada y una mayor susceptibilidad a infecciones o procesos inflamatorios. Las variaciones en estas posiciones podrían influir en la señalización celular y la regulación de la respuesta inmunitaria mediada por TLR4.

5.3.3.4. Mutaciones o polimorfismos en NOD2

Los polimorfismos rs748855, rs2066843, rs751271, rs9302752, rs3135499 y rs7194886 están asociados con el gen NOD2, el cual codifica para una proteína llamada Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2 (NOD2). Esta proteína es un receptor intracelular clave en la detección de componentes microbianos, especialmente fragmentos de peptidoglicano de bacterias, y desempeña un papel crucial en la activación de la respuesta inmune innata (Figura 12).

Polimorfismo rs748855: Este polimorfismo ha sido asociado con la susceptibilidad a ciertas enfermedades inflamatorias. Variantes en esta posición pueden afectar la función de NOD2, alterando su capacidad para reconocer y responder a patógenos, lo que potencialmente contribuye al desarrollo de desórdenes autoinmunitarios e inflamatorios.

Polimorfismo rs2066843: Variantes en esta posición también están relacionadas con un mayor riesgo de enfermedades inflamatorias. Se ha sugerido que estos polimorfismos pueden influir en la señalización y función de NOD2, lo que puede provocar una respuesta inmunitaria desregulada.

Polimorfismo rs751271: Este polimorfismo ha sido asociado con la susceptibilidad a infecciones y enfermedades autoinmunes. Variantes en esta posición pueden afectar la activación de NOD2 y potencialmente contribuir a desequilibrios en la respuesta inmune, favoreciendo procesos inflamatorios crónicos.

Polimorfismo rs9302752: Se ha sugerido que variantes en esta posición pueden modular la actividad de NOD2 y contribuir a la inflamación crónica observada en ciertas enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias.

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizaron 58 estudios originales en donde se identificaron las mutaciones o polimorfismos que pueden estar involucrados en la susceptibilidad o resistencia a lepra. Estos provienen de 12 países los cuales tienen una alta incidencia de lepra cada año. Esta distribución geográfica diversa evidencia un interés global en el análisis y la investigación de la enfermedad en cuestión. Es interesante observar que países como China, India y Brasil han sido objeto de un mayor número de estudios, lo que sugiere un enfoque particular en estas regiones para comprender mejor la enfermedad. Sin embargo, la inclusión de investigaciones de otros países demuestra la importancia de abordar el problema desde una perspectiva global, considerando las diferentes poblaciones, contextos y factores que pueden influir en la manifestación y el desarrollo de la enfermedad.

Brasil es el país donde se reportan gran cantidad de casos [100,101], en este país se han establecido diferentes factores de riesgo, cual es la población con susceptibilidad a la enfermedad; que están relacionadas con condiciones precarias de la vivienda, falta de educación ante la enfermedad y el estigma social, ya que esto puede evitar que las personas busquen ayuda para ser tratadas por el miedo a ser discriminadas [102,103].

Existen mutaciones genéticas en ciertos genes involucrados en la respuesta inmune del humano, que pueden contribuir al desarrollo o inmunidad ante la lepra, como el gen NOD2, involucrado en la producción de la proteína NOD2 que está activa en algunos tipos de células del sistema inmunológico como monocitos, macrófagos y células dendríticas, que ayudan a proteger el cuerpo contra invasores como bacterias y virus, alguna mutación en el gen puede provocar alteraciones en la síntesis de la proteína; que altera la respuesta del sistema inmune frente a organismos extraños, disminuyendo la capacidad de reconocimiento de las células de la inmunidad innata, dando lugar a una respuesta inmunológica exagerada que puede predisponer a las personas a presentar susceptibilidad a la infección por *M. leprae*, aunque existen estudios que también hablan de una posible resistencia ante la lepra por parte de alguna mutación de tipo codominante en este gen [41].

En consecuencia, la revisión de estudios revela que la lepra afecta en mayor medida a la población masculina, con un 49,5% de hombres afectados frente al 22,6% de mujeres; esto se relaciona con los reportes de casos nuevos para el año 2023 en donde el 38.9% de los casos nuevos se presentaron en mujeres [104]. La disparidad en la presentación de los casos de acuerdo al género podría estar relacionada, en primer lugar, con factores genéticos, ya que se ha observado una mayor prevalencia de mutaciones asociadas a la enfermedad en hombres. Asimismo, factores de riesgo como el consumo de alcohol y tabaco, así como factores hormonales, juegan un papel en la susceptibilidad a la lepra, aunque es un tema que aún no se comprende completamente. Se considera que los niveles de testosterona pueden influir en la respuesta inmunitaria de los hombres, y se ha observado que existen polimorfismos de nucleótido único (SNP) en genes que pueden presentarse con mayor frecuencia en hombres o mujeres, confiriendo susceptibilidad o protección a la enfermedad [105,106].

Se ha identificado que ciertas mutaciones, como el alelo heterocigoto en el gen TLR1, pueden conferir protección frente a la lepra en mujeres [107]. Esta variabilidad genética en los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) puede influir en la respuesta inmunitaria frente a la infección por *Mycobacterium leprae* y, por ende, en la susceptibilidad de cada individuo a desarrollar la enfermedad. Es importante destacar que la interacción entre factores genéticos y ambientales desempeña un papel fundamental en la predisposición a la lepra y en la variabilidad observada en la presentación clínica de la enfermedad entre hombres y mujeres.

EL análisis de las mutaciones Mutaciones 1196 T>C, 1530 G>T y 1976 A>C en TLR4, se encontraron en mayor proporción en el grupo de casos, esto nos muestra un marcador de susceptibilidad para la lepra; lo que podría influir en la respuesta inmunitaria frente a patógenos como *Mycobacterium leprae*. Las variantes en estas posiciones podrían modular la señalización mediada por TLR4 y afectar la inflamación y la inmunidad en el contexto de la lepra [108]. Estas mutaciones también podrían impactar la actividad y función de TLR4, lo que podría resultar en una respuesta inmunitaria desregulada y una mayor susceptibilidad a infecciones o inflamación. Las variaciones en estas posiciones podrían influir en la señalización celular y la respuesta inmunitaria asociada con la lepra [109].

Se identificó que para las Américas se confiere mayor presencia de polimorfismos en el gen NOD2 que confieren posible susceptibilidad ante la enfermedad [41,68,74]. Una de las vías genéticas más estudiadas en relación con la susceptibilidad a la lepra es el gen NOD2. La proteína NOD2 juega un papel esencial en la respuesta inmunitaria frente a agentes infecciosos, incluyendo *M. leprae*. Investigaciones han evidenciado que mutaciones en el gen NOD2 pueden afectar la respuesta del sistema inmunitario a la infección por *M. leprae*, predisponiendo a los individuos a una mayor susceptibilidad a la enfermedad [110].

Los polimorfismos en rs748855, rs2066843, rs75127, rs9302752 en NOD2 tuvieron una distribución similar tanto en los casos como en los controles analizados; es importante resaltar la su asociación con la susceptibilidad a enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Crohn y la lepra. Estudios han demostrado que variantes en rs748855 pueden alterar la función de NOD2, lo que puede resultar en una respuesta inmunitaria anómala y provocar procesos inflamatorios crónicos [41,110,111].

Se han identificado polimorfismos que muestran una mayor presencia en los diferentes tipos de lepra. Por ejemplo, el TNF- α (-308) se encuentra con frecuencia en todos los tipos de lepra descritos, pero en mayor medida en la lepra paucibacilar (PB), al igual que el SNP IL-10 (-1082 G/A) se describe en lepra multibacilar (MB) y PB, aunque con mayor incidencia en pacientes con lepra PB [48]. En otro caso, se ha reportado que un SNP de la IL-10 se encontró con mayor frecuencia en la lepra PB, y también se han descrito algunos en la lepra MB, como el haplotipo -1082A/-819C/-592C [48].

En una investigación destacada, Carolinne Sales y su equipo llevaron a cabo un análisis de caso-control en Prata Village, una colonia ubicada en el estado de Pará, al norte de Brasil. Esta colonia fue fundada en los años 1920 con el propósito de aislar a personas con lepra, y hasta el día de hoy continúa siendo un lugar aislado donde la población muestra una persistente predisposición genética a la susceptibilidad a la enfermedad [68].

En este estudio, se incluyeron 1601 casos de lepra y 1387 controles procedentes de Río de Janeiro-Río y São Paulo. Los casos fueron clasificados según la categorización de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como paucibacilares, con 461 casos, y multibacilares, con 1105 casos [112]. Para llevar a cabo el análisis, se empleó la técnica del Estudio de Asociación del Genoma Completo (GWAS por sus siglas en inglés), la cual se utiliza para identificar variantes genómicas asociadas estadísticamente con un riesgo específico de enfermedad o rasgo. Este método implica analizar el

genoma de múltiples individuos en busca de variantes genómicas que sean más frecuentes en personas con rasgos específicos en comparación con aquellas que no los tienen. Las variantes identificadas son útiles en investigación y o búsqueda de variantes cercanas a la enfermedad o el rasgo en cuestión [113].

En resumen, la susceptibilidad genética a la lepra es un tema complejo que involucra la interacción de múltiples factores, incluyendo variaciones genéticas, factores de riesgo y diferencias en la respuesta inmunitaria entre los géneros. Estudios adicionales son necesarios para comprender a fondo los mecanismos subyacentes a la susceptibilidad diferencial de hombres y mujeres a la lepra, lo cual podría ser clave para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento más efectivas [52].

7. CONCLUSIONES

1. La investigación abordó 58 estudios originales que identificaron mutaciones y polimorfismos relacionados con la susceptibilidad y resistencia a la lepra en poblaciones de 12 países con alta incidencia de la enfermedad cada año. Esto resalta el interés global en el estudio de la lepra y la importancia de considerar la diversidad geográfica para comprender mejor los factores genéticos asociados con la enfermedad.
2. La importante incidencia de casos de lepra en Colombia, a pesar de la falta de estrategias activas de detección, resalta la importancia de implementar medidas de búsqueda activa de casos para identificar y tratar oportunamente a los pacientes afectados.
3. La diversidad geográfica de la investigación sobre la lepra, con un enfoque particular en países como China, India y Brasil, enfatiza la importancia de abordar el problema de manera global, considerando las variadas poblaciones y factores que influyen en la manifestación de la enfermedad.
4. Las mutaciones en genes como NOD2 y TLR4, que participan en la respuesta inmune, pueden influir en la susceptibilidad o resistencia a la lepra. Estos hallazgos respaldan la idea de que las variaciones genéticas en los mecanismos de defensa del organismo pueden jugar un papel crucial en la predisposición a enfermedades infecciosas como la lepra.
5. El análisis de las mutaciones en el gen TLR4 y NOD2 revela marcadores de susceptibilidad en ciertas variantes genéticas, lo que podría impactar en la respuesta inmunitaria del organismo frente a la lepra. Estos descubrimientos subrayan la importancia de estudiar las interacciones entre genes y el ambiente para comprender mejor la variabilidad en la presentación clínica de la lepra y desarrollar estrategias de prevención y tratamiento más efectivas.

8. REFERENCIAS

1. Han XY, Sizer KC, Velarde-Félix JS, Frias-Castro LO, Vargas-Ocampo F. The Leprosy Agents Mycobacterium lepromatosis and Mycobacterium leprae in Mexico. *Int J Dermatol*. 2012;51: 952–959. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.05414.x
2. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *The Lancet*. 2004;363: 1209–1219. doi:10.1016/S0140-6736(04)15952-7
3. Lepra - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. [cited 14 Oct 2022]. Available: <https://www.paho.org/es/temas/lepra>
4. Lockwood DNJ, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bull World Health Organ*. 2005/03/16 ed. 2005;83: 230–235.
5. WHO - Global Leprosy Programme. Global Leprosy Strategy 2016-2020: Accelerating towards a leprosy-free world. 2016; 20.
6. Fine PE. Leprosy: the epidemiology of a slow bacterium. *Epidemiol Rev*. 1982;4: 161–88.
7. Instituto Nacional de Salud. LEpra, Periodo epidemiológico XIII. Colombia, 2019. 2019; Bogotá DC, Colombia. Available: <https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/Informesdeevento/LEpra%20PE%20XIII%202019.pdf>
8. WHO. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. *Weekly Epidemiological Record*. 4 Sep 2020;95: 417–440.
9. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The Continuing Challenges of Leprosy. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19: 338. doi:10.1128/cmr.19.2.338-381.2006
10. Oliveira MBB de, Diniz LM. Leprosy among children under 15 years of age: literature review. *An Bras Dermatol*. 2016;91: 196–203. doi:10.1590/abd1806-4841.20163661
11. Misch Elizabeth A., Berrington William R., Vary James C., Hawn Thomas R. Leprosy and the Human Genome. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010;74: 589–620. doi:10.1128/MMBR.00025-10
12. Walker SL, Balagon M, Darlong J, Doni SN, Hagge DA, Halwai V, et al. ENLIST 1: An International Multi-centre Cross-sectional Study of the Clinical Features of Erythema Nodosum Leprosum. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9: e0004065. doi:10.1371/journal.pntd.0004065
13. lesiones ungüales en lepra.pdf.
14. Fakhouri R, Sotto MN, Manini MPI, Margarido LC. Nodular Leprosy of Childhood and Tuberculoid Leprosy: A Comparative, Morphologic, Immunopathologic and Quantitative Study of Skin Tissue Reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2003;71: 218. doi:10.1489/1544-581X(2003)71<218:NLOCAT>2.0.CO;2
15. Martha Inírida Guerrero, Gerzaín Rodríguez, Carlos Arturo Hernández. La lepra Una enfermedad vigente. Primera edición. Bogotá, D.C., Colombia: Panamericana Formas e Impresos, S. A.; 2019.
16. Liu H, Bao F, Irwanto A, Fu X, Lu N, Yu G, et al. An association study of TOLL and CARD with leprosy susceptibility in Chinese population. *Hum Mol Genet*. 2013;22: 4430–4437. doi:10.1093/hmg/ddt286
17. Krutzik SR, Ochoa MT, Sieling PA, Uematsu S, Ng YW, Legaspi A, et al. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nat Med*. 2003;9: 525–32.

doi:10.1038/nm864

18. Bochud P-Y, Sinsimer D, Aderem A, Siddiqui MR, Saunderson P, Britton S, et al. Polymorphisms in Toll-like receptor 4 (TLR4) are associated with protection against leprosy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28: 1055–1065. doi:10.1007/s10096-009-0746-0
19. Custodio LA, Saito A, Amarante MK, Fujita TC, Perim A de L, Costa IC, et al. Detection of Lsr2 gene of *Mycobacterium leprae* in nasal mucus. *Braz Arch Biol Technol*. 2012;55: 375–380. doi:10.1590/S1516-89132012000300007
20. Cardona Castro NM, Bedoya Berrío G. Lepra: enfermedad milenaria y actual. *Iatreia*. 2011;24: 51–64.
21. Penna ML, Buhner-Sekula S, Pontes MA, Cruz R, Goncalves Hde S, Penna GO. Primary results of clinical trial for uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): reactions frequency in multibacillary patients. *Lepr Rev*. 2012;83: 308–19.
22. WHO. Global leprosy update, 2016: accelerating reduction of disease burden. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;35: 501–520.
23. van Brakel WH, Post E, Saunderson PR, Gopal PK. Leprosy. In: Quah SR, editor. *International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)*. Oxford: Academic Press; 2017. pp. 391–401. doi:10.1016/B978-0-12-803678-5.00251-4
24. Sugawara-Mikami M, Tanigawa K, Kawashima A, Kiriya M, Nakamura Y, Fujiwara Y, et al. Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium leprae*. *Virulence*. 2022;13: 1985–2011. doi:10.1080/21505594.2022.2141987
25. Isolation of *Mycobacterium lepromatosis* and Development of Molecular Diagnostic Assays to Distinguish *Mycobacterium leprae* and *M. lepromatosis* | *Clinical Infectious Diseases* | Oxford Academic. [cited 31 Oct 2022]. Available: <https://academic.oup.com/cid/article/71/8/e262/5626481>
26. Ramos-e-Silva M, Rebello PF. Leprosy. Recognition and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2: 203–11.
27. Rodrigues LC, Lockwood DNJ. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis*. 2011;11: 464–470. doi:10.1016/s1473-3099(11)70006-8
28. Noordeen SK. Elimination of leprosy as a public health problem. *Indian J Lepr*. 1994;66: 1–10.
29. Deps P, Collin SM. *Mycobacterium lepromatosis* as a Second Agent of Hansen’s Disease. *Front Microbiol*. 2021;12: 698588. doi:10.3389/fmicb.2021.698588
30. Arocha F, Valero N, Hassanhi M, DeWard J, Rodríguez Z, Maldonado M, et al. Anticuerpos séricos antiglicolípido fenólico 1 en personal de centros de salud en contacto con pacientes con enfermedad de Hansen. *Kasmera*. 2006;34: 102–113.
31. Chavarro-Portillo B, Colorado CL, Guerrero MI. *Mycobacterium leprae*. En: Guerrero MI, Hernández CA y Rodríguez G Editores *La lepra: una enfermedad vigente* Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta Bogotá DC, Colombia Panamericana Formas e Impresos. 2019. pp. 63–87.
32. 2024_Boletín_epidemiologico_semana_2.pdf.
33. Misch EA, Berrington WR, Vary JC, Hawn TR. Leprosy and the Human Genome. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. 2010;74: 589–620. doi:10.1128/mmbr.00025-10
34. Nunzi E, Massone C, Noto S. Clinical Features. In: Nunzi E, Massone C, editors. *Leprosy*. Springer Milan; 2012. pp. 75–110. doi:10.1007/978-88-470-2376-5_10
35. Montoya D, Cruz D, Teles RMB, Lee DJ, Ochoa MT, Krutzik SR, et al. Divergence of Macrophage Phagocytic and Antimicrobial Programs in Leprosy. *Cell Host Microbe*. 2009;6: 343–353. doi:10.1016/j.chom.2009.09.002
36. Saini C, Ramesh V, Nath I. CD4+ Th17 Cells Discriminate Clinical Types and Constitute a Third Subset of Non Th1, Non Th2 T Cells in Human Leprosy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7: e2338. doi:10.1371/journal.pntd.0002338
37. Alter A, Grant A, Abel L, Alcaïs A, Schurr E. Leprosy as a genetic disease. *Mamm Genome*. 2011;22: 19–31. doi:10.1007/s00335-010-9287-1
38. Koçak M, Balcı M, Pençe B, Kundakçı N. Associations between human leukocyte antigens

and leprosy in the Turkish population. Clin Exp Dermatol. 2002;27: 235–239. doi:10.1046/j.1365-2230.2002.01004.x

39. Areeshi MY, Mandal RK, Dar SA, Jawed A, Wahid M, Lohani M, et al. Impact of *TNF* -308 G>A (rs1800629) gene polymorphism in modulation of leprosy risk: a reappraise meta-analysis of 14 case–control studies. Biosci Rep. 2017;37: BSR20170806. doi:10.1042/BSR20170806

40. Misch EA, Macdonald M, Ranjit C, Sapkota BR, Wells RD, Siddiqui MR, et al. Human TLR1 Deficiency Is Associated with Impaired Mycobacterial Signaling and Protection from Leprosy Reversal Reaction. Correa-Oliveira R, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2008;2: e231. doi:10.1371/journal.pntd.0000231

41. Leturiondo AL, Noronha AB, Mendonça CYR, Ferreira C de O, Alvarado-Arnez LE, Manta FS de N, et al. Association of NOD2 and IFNG single nucleotide polymorphisms with leprosy in the Amazon ethnic admixed population. Bochud P-Y, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14: e0008247. doi:10.1371/journal.pntd.0008247

42. Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, et al. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. J Immunol Baltim Md 1950. 1991;146: 3444–3451.

43. Gutierrez-Castañeda LD, Acosta CR, Bustos MA, García DK, Bohada DP, Rodríguez R, et al. Single Nucleotide Variants in the TLR1, TLR2 and TLR6 Genes: A Case–Control Study in a Colombian Population. Trop Med Infect Dis. 2023;8: 473. doi:10.3390/tropicalmed8100473

44. Bustos MA, Castañeda-Castañeda LD, Acosta CR, García D, Bohada DP, Rodríguez R, et al. Association of the rs2111234, rs3135499, rs8057341 polymorphisms in the NOD2 gene with leprosy: A case-control study in the Norte de Santander, Colombia population. Boon-Peng H, editor. PLOS ONE. 2023;18: e0281553. doi:10.1371/journal.pone.0281553

45. Masin PS, Visentin HA, Elpidio LNS, Sell AM, Visentainer L, Lima Neto QAD, et al. Genetic polymorphisms of toll-like receptors in leprosy patients from southern Brazil. Front Genet. 2022;13: 952219. doi:10.3389/fgene.2022.952219

46. da Silva MNS, da Veiga Borges Leal DF, Sena C, Pinto P, Gobbo AR, da Silva MB, et al. Association between SNPs in microRNAs and microRNAs-Machinery Genes with Susceptibility of Leprosy in the Amazon Population. Int J Mol Sci. 2022;23: 10628. doi:10.3390/ijms231810628

47. Da Silva MNS, Da Veiga Borges Leal DF, Sena C, Pinto P, Gobbo AR, Da Silva MB, et al. Association between SNPs in microRNAs and microRNAs-Machinery Genes with Susceptibility of Leprosy in the Amazon Population. Int J Mol Sci. 2022;23: 10628. doi:10.3390/ijms231810628

48. dos Santos EC, Silvestre M do PSCA, Paz JLP, Machado RLD, Lima LNGC. Study of *TNF-α*, *IFN-γ*, *TGF-β*, *IL-6*, and *IL-10* Gene Polymorphism in Individuals from the Leprosy-Endemic Area in the Brazilian Amazon. J Interferon Cytokine Res. 2021;41: 125–131. doi:10.1089/jir.2018.0162

49. Tiyo BT, Vendramini ECL, de Souza VH, Colli CM, Alves HV, Sell AM, et al. Association of MBL2 Exon 1 Polymorphisms With Multibacillary Leprosy. Front Immunol. 2020;11: 1927. doi:10.3389/fimmu.2020.01927

50. Pragasam V, Vasudevan B, Moorchung N. Cytokine gene polymorphisms in type I and type II reactions in Hansen's disease. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2020;86: 482. doi:10.4103/ijdv.IJDVL_619_18

51. Tarique M, Naz H, Saini C, Suhail M, Shankar H, Khanna N, et al. Association of IL-10 Gene Polymorphism With IL-10 Secretion by CD4 and T Regulatory Cells in Human Leprosy. Front Immunol. 2020;11: 1974. doi:10.3389/fimmu.2020.01974

52. Alvarenga Niitsuma EN, Fernandes G da R, Lana FCF. The TLR1 gene is associated with higher protection from leprosy in women. Arez AP, editor. PLOS ONE. 2018;13: e0205234. doi:10.1371/journal.pone.0205234

53. Almasi S, Aliparasti MR, Naghili B, Yeganeh K, Rahnama B, Tavanafar F, et al. Analysis of CTLA-4 + 49A/G gene polymorphism in cases with leprosy of Azerbaijan, Northwest Iran. Infect Genet Evol. 2018;57: 121–127. doi:10.1016/j.meegid.2017.11.001

54. Sales-Marques C, Cardoso CC, Alvarado-Arnez LE, Illaramendi X, Sales AM, Hacker M de

- A, et al. Genetic polymorphisms of the IL6 and NOD2 genes are risk factors for inflammatory reactions in leprosy. Azman AS, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11: e0005754. doi:10.1371/journal.pntd.0005754
55. Wang D, Zhang D-F, Li G-D, Bi R, Fan Y, Wu Y, et al. A pleiotropic effect of the APOE gene: association of APOE polymorphisms with multibacillary leprosy in Han Chinese from Southwest China. *Br J Dermatol*. 2018;178: 931–939. doi:10.1111/bjd.16020
 56. Santana NDL, Rêgo JL, Oliveira JM, Almeida LFD, Braz M, Machado LMM, et al. Polymorphisms in genes TLR1, 2 and 4 are associated with differential cytokine and chemokine serum production in patients with leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112: 260–268. doi:10.1590/0074-02760160366
 57. Dubey A, Biswas SK, Sinha E, Chakma JK, Kamal R, Arora M, et al. Association of Nitric Oxide Synthase2 gene polymorphisms with leprosy reactions in northern Indian population. *Infect Genet Evol*. 2017;51: 67–73. doi:10.1016/j.meegid.2017.03.015
 58. Yuan Y, You Y, Wen Y, Liu J, Li H, Zhang Y, et al. Identification of novel genetic loci GAL3ST4 and CHGB involved in susceptibility to leprosy. *Sci Rep*. 2017;7: 16352. doi:10.1038/s41598-017-16422-1
 59. Oliveira JM, Rêgo JL, De Lima Santana N, Braz M, Jamieson SE, Vieira TS, et al. The – 308 bp TNF gene polymorphism influences tumor necrosis factor expression in leprosy patients in Bahia State, Brazil. *Infect Genet Evol*. 2016;39: 147–154. doi:10.1016/j.meegid.2016.01.026
 60. Medeiros P, Da Silva WL, De Oliveira Gimenez BB, Vallezi KB, Moraes MO, De Souza VNB, et al. The GATA3 gene is involved in leprosy susceptibility in Brazilian patients. *Infect Genet Evol*. 2016;39: 194–200. doi:10.1016/j.meegid.2016.01.015
 61. Ramos GB, Salomão H, Francio AS, Fava VM, Werneck RI, Mira MT. Association Analysis Suggests SOD2 as a Newly Identified Candidate Gene Associated With Leprosy Susceptibility. *J Infect Dis*. 2016;214: 475–478. doi:10.1093/infdis/jiw170
 62. Brochado MJF, Gatti MFC, Zago MA, Roselino AM. Association of the solute carrier family 11 member 1 gene polymorphisms with susceptibility to leprosy in a Brazilian sample. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111: 101–105. doi:10.1590/0074-02760150326
 63. Martinez-Guzman MA, Alvarado-Navarro A, Pereira-Suarez AL, Muñoz-Valle JF, Fafutis-Morris M. Association between STR -794 CATT 5-8 and SNP -173 G/C polymorphisms in the MIF gene and Lepromatous Leprosy in Mestizo patients of western Mexico. *Hum Immunol*. 2016;77: 985–989. doi:10.1016/j.humimm.2016.07.006
 64. Li G-D, Wang D, Zhang D-F, Xiang Q, Feng J-Q, Li X-A, et al. Fine mapping of the GWAS loci identifies SLC35D1 and IL23R as potential risk genes for leprosy. *J Dermatol Sci*. 2016;84: 322–329. doi:10.1016/j.jdermsci.2016.09.018
 65. Tarique M, Naqvi RA, Santosh KV, Kamal VK, Khanna N, Rao DN. Association of TNF- α -308(GG), IL-10-819(TT), IL-10-1082(GG) and IL-1R1+1970(CC) genotypes with the susceptibility and progression of leprosy in North Indian population. *Cytokine*. 2015;73: 61–65. doi:10.1016/j.cyto.2015.01.014
 66. Silva GAV, Ramasawmy R, Boechat AL, Morais AC, Carvalho BKS, Sousa KBA, et al. Association of TNF –1031 C/C as a potential protection marker for leprosy development in Amazonas state patients, Brazil. *Hum Immunol*. 2015;76: 137–141. doi:10.1016/j.humimm.2015.01.011
 67. Sykam A, Gutlapalli VR, Tenali SP, Meena AK, Chandran P, Pratap DVS, et al. Association of tumor necrosis factor-alpha and interferon gamma gene polymorphisms and their plasma levels in leprosy, HIV and other peripheral neuropathies. *Cytokine*. 2015;76: 473–479. doi:10.1016/j.cyto.2015.09.010
 68. Sales-Marques C, Salomão H, Fava VM, Alvarado-Arnez LE, Amaral EP, Cardoso CC, et al. NOD2 and CCDC122-LACC1 genes are associated with leprosy susceptibility in Brazilians. *Hum Genet*. 2014;133: 1525–1532. doi:10.1007/s00439-014-1502-9
 69. Cezar-de-Mello PFT, Toledo-Pinto TG, Marques CS, Arnez LEA, Cardoso CC, Guerreiro

- LTA, et al. Pre-miR-146a (rs2910164 G>C) Single Nucleotide Polymorphism Is Genetically and Functionally Associated with Leprosy. Small PLC, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8: e3099. doi:10.1371/journal.pntd.0003099
70. Escamilla-Tilch M, Estrada-García I, Granados J, Arenas-Guzmán R, Ramos-Payan R, Pérez-Suárez TG, et al. Lack of Association of the Polymorphisms *IL-17A* (−197G/A) and *IL-17F* (+7488A/G) with Multibacillary Leprosy in Mexican Patients. *Int J Genomics*. 2014;2014: 1–5. doi:10.1155/2014/920491
 71. Chaitanya VS, Jadhav RS, Lavania M, Singh M, Valluri V, Sengupta U. Interleukin-17F single-nucleotide polymorphism (7488T>C) and its association with susceptibility to leprosy. *Int J Immunogenet*. 2014;41: 131–137. doi:10.1111/iji.12097
 72. Silva GAV, Santos MP, Motta-Passos I, Boechat AL, Malheiro A, Ramasawmy R, et al. Polymorphisms assessment in the promoter region of *IL12RB2* in Amazon leprosy patients. *Hum Immunol*. 2014;75: 592–596. doi:10.1016/j.humimm.2014.01.009
 73. Wang D, Xu L, Lv L, Su L-Y, Fan Y, Zhang D-F, et al. Association of the *LRRK2* genetic polymorphisms with leprosy in Han Chinese from Southwest China. *Genes Immun*. 2015;16: 112–119. doi:10.1038/gene.2014.72
 74. Marcinek P, Jha AN, Shinde V, Sundaramoorthy A, Rajkumar R, Suryadevara NC, et al. *LRRK2* and *RIPK2* Variants in the NOD 2-Mediated Signaling Pathway Are Associated with Susceptibility to *Mycobacterium leprae* in Indian Populations. Fritz JH, editor. *PLoS ONE*. 2013;8: e73103. doi:10.1371/journal.pone.0073103
 75. Montoya-Buelna M, Fafutis-Morris M, Tovar-Cuevas AJ, Alvarado-Navarro A, Valle Y, Padilla-Gutierrez JR, et al. Role of Toll-Interacting Protein Gene Polymorphisms in Leprosy Mexican Patients. *BioMed Res Int*. 2013;2013: 1–7. doi:10.1155/2013/459169
 76. Shinde V, Marcinek P, Rani DS, Sunder SR, Arun S, Jain S, et al. Genetic evidence of *TAP1* gene variant as a susceptibility factor in Indian leprosy patients. *Hum Immunol*. 2013;74: 803–807. doi:10.1016/j.humimm.2013.01.001
 77. Zhang D-F, Huang X-Q, Wang D, Li Y-Y, Yao Y-G. Genetic variants of complement genes *Ficolin-2*, *Mannose-binding lectin* and *Complement factor H* are associated with leprosy in Han Chinese from Southwest China. *Hum Genet*. 2013;132: 629–640. doi:10.1007/s00439-013-1273-8
 78. Yang D, Chen J, Shi C, Jing Z, Song N. Autophagy Gene Polymorphism is Associated with Susceptibility to Leprosy by Affecting Inflammatory Cytokines. *Inflammation*. 2014;37: 593–598. doi:10.1007/s10753-013-9773-1
 79. Suryadevara NC, Neela VSK, Kovvali S, Pydi SS, Jain S, Siva Sai K, et al. Genetic association of G896A polymorphism of *TLR4* gene in leprosy through family-based and case-control study designs. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013;107: 777–782. doi:10.1093/trstmh/trt084
 80. Alvarado-Arnez LE, Amaral EP, Sales-Marques C, M. B. Durães S, C. Cardoso C, Nunes Sarno E, et al. Association of *IL10* Polymorphisms and Leprosy: A Meta-Analysis. Islam FMA, editor. *PLOS ONE*. 2015;10: e0136282. doi:10.1371/journal.pone.0136282
 81. Chen XH, Xiong JH, Ning Y, Wen Y, Liu J, Mao C, et al. *IL-10* promoter SNPs and susceptibility to leprosy in ethnic groups from southwest China. *Genet Mol Res*. 2013;12: 2876–2885. doi:10.4238/2013.August.12.3
 82. Cardona-Castro N, Sánchez-Jiménez M, Rojas W, Bedoya-Berrío G. *IL-10* gene promoter polymorphisms and leprosy in a Colombian population sample. *Biomédica*. 2012;32: 71–76.
 83. Wang D, Feng J-Q, Li Y-Y, Zhang D-F, Li X-A, Li Q-W, et al. Genetic variants of the *MRC1* gene and the *IFNG* gene are associated with leprosy in Han Chinese from Southwest China. *Hum Genet*. 2012;131: 1251–1260. doi:10.1007/s00439-012-1153-7
 84. Ali S, Srivastava AK, Chopra R, Aggarwal S, Garg VK, Bhattacharya SN, et al. *IL12B* SNPs and copy number variation in *IL23R* gene associated with susceptibility to leprosy. *J Med Genet*. 2013;50: 34–42. doi:10.1136/jmedgenet-2012-101214
 85. Silva GAV, Santos MP, Mota-Passos I, Boechat AL, Malheiro A, Naveca FG, et al. *IFN-γ* +875 microsatellite polymorphism as a potential protection marker for leprosy patients from

Amazonas state, Brazil. *Cytokine*. 2012;60: 493–497. doi:10.1016/j.cyto.2012.04.043

86. Ali S, Chopra R, Aggarwal S, Srivastava AK, Kalaiarasan P, Malhotra D, et al. Association of variants in BAT1-LTA-TNF-BTNL2 genes within 6p21.3 region show graded risk to leprosy in unrelated cohorts of Indian population. *Hum Genet*. 2012;131: 703–716. doi:10.1007/s00439-011-1114-6

87. Aggarwal S, Ali S, Chopra R, Srivastava A, Kalaiarasan P, Malhotra D, et al. Genetic Variations and Interactions in Anti-inflammatory Cytokine Pathway Genes in the Outcome of Leprosy: A Study Conducted on a MassARRAY Platform. *J Infect Dis*. 2011;204: 1264–1273. doi:10.1093/infdis/jir516

88. Cardoso CC, Pereira AC, Brito-de-Souza VN, Duraes SMB, Ribeiro-Alves M, Augusto C, Nery J, et al. TNF -308G>A Single Nucleotide Polymorphism Is Associated With Leprosy Among Brazilians: A Genetic Epidemiology Assessment, Meta-Analysis, and Functional Study. *J Infect Dis*. 2011;204: 1256–1263. doi:10.1093/infdis/jir521

89. Cardoso CC, Pereira AC, Brito-de-Souza VN, Dias-Baptista IM, Maniero VC, Venturini J, et al. IFNG +874 T>A single nucleotide polymorphism is associated with leprosy among Brazilians. *Hum Genet*. 2010;128: 481–490. doi:10.1007/s00439-010-0872-x

90. Pereira A, Brito-de-Souza V, Cardoso C, Dias-Baptista I, Parelli F, Venturini J, et al. Genetic, epidemiological and biological analysis of interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms suggests a definitive role for À819C/T in leprosy susceptibility. *Genes Immun*.

91. Franceschi DSA, Mazini PS, Rudnick CCC, Sell AM, Tsuneto LT, Ribas ML, et al. Influence of TNF and IL10 gene polymorphisms in the immunopathogenesis of leprosy in the south of Brazil. *Int J Infect Dis*. 2009;13: 493–498. doi:10.1016/j.ijid.2008.08.019

92. Settin A, Nassar S, Abdel-Latif A, Elbaz R, El-Mongy S, Hassan A, et al. Association of Cytokine Gene Polymorphism with Susceptibility and Clinical Types of Leprosy. *Int J Health Sci*. 2007;1: 25–33.

93. Malhotra D, Darvishi K, Lohra M, Kumar H, Grover C, Sood S, et al. Association study of major risk single nucleotide polymorphisms in the common regulatory region of PARK2 and PACRG genes with leprosy in an Indian population. *Eur J Hum Genet*. 2006;14: 438–442. doi:10.1038/sj.ejhg.5201563

94. Malhotra D, Darvishi K, Sood S, Sharma S, Grover C, Relhan V, et al. IL-10 promoter single nucleotide polymorphisms are significantly associated with resistance to leprosy. *Hum Genet*. 2005;118: 295–300. doi:10.1007/s00439-005-0042-8

95. Object object. Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. [cited 3 Apr 2024]. Available: https://core.ac.uk/reader/13107345?utm_source=linkout

96. Lee S-B, Kim BC, Jin SH, Park Y-G, Kim S-K, Kang T-J, et al. Missense mutations of the interleukin-12 receptor beta 1 (IL12RB1) and interferon-gamma receptor 1 (IFNGR1) genes are not associated with susceptibility to lepromatous leprosy in Korea. *Immunogenetics*. 2003;55: 177–181. doi:10.1007/s00251-003-0573-x

97. Wibawa T, Soebono H, Matsuo M. Association of a missense mutation of the laminin α 2 gene with tuberculoid type of leprosy in Indonesian patients. *Trop Med Int Health*. 2002;7: 631–636. doi:10.1046/j.1365-3156.2002.00908.x

98. Santos AR, Suffys PN, Vanderborght PR, Moraes MO, Vieira LMM, Cabello PH, et al. Role of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-10 Promoter Gene Polymorphisms in Leprosy.

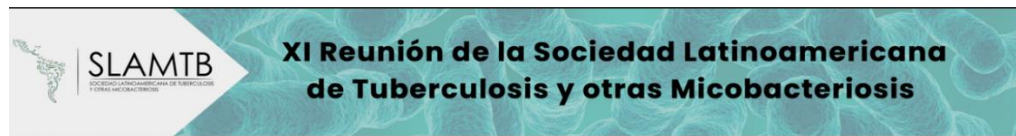
99. Primeros Mapas Del Mundo Mapa Del Mundo Diverso Poster Mundo Png Images. [cited 1 Apr 2024]. Available: <https://www.tpsearchtool.com/images/primeros-mapas-del-mundo-mapa-del-mundo-diverso-poster-mundo-png#images-17>

100. WHO. Multidrug therapy (MDT). In: WHO [Internet]. 9 Feb 2020 [cited 9 Feb 2020]. Available: <http://www.who.int/lep/mdt/en/>

101. WHO. Global leprosy (Hansen disease) update, 2021: moving towards interruption of transmission. *Wkly Epidemiol Rec WER*. 2022;97: 429–452.

102. Oliveira MBB de, Diniz LM. Leprosy among children under 15 years of age: literature review. *An Bras Dermatol.* 2016;91: 196–203. doi:10.1590/abd1806-4841.20163661
103. WHO Technical Advisory Group on Elimination of Leprosy. Meeting (3rd: 2002: Brasilia B, World Health Organization. Strategy Development and Monitoring for Eradication and Elimination Team, Leprosy Elimination Advisory Group. Meeting. Report on third meeting of the WHO Technical Advisory Group on Elimination of Leprosy, Brasilia, 1 and 2 February 2002. Rapp Trois La Réunion Groupe Consult Tech OMS Sur L'élimination Lèpre Bras 1 2 Février 2002. 2002. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67302>
104. WHO. Global leprosy (Hansen disease) update, 2022: new paradigm – control to elimination. *Wkly Epidemiol Rec.* 2023;98: 409–430.
105. Varkevisser CM, Lever P, Alubo O, Burathoki K, Idawani C, Moreira TMA, et al. Gender and leprosy: case studies in Indonesia, Nigeria, Nepal and Brazil. *Lepr Rev.* 2009;80: 65–76.
106. Liu Y-Y, Yu M-W, Ning Y, Wang H. A study on gender differences in newly detected leprosy cases in Sichuan, China, 2000–2015. *Int J Dermatol.* 2018;57: 1492–1499. doi:10.1111/ijd.14148
107. Misch EA, Macdonald M, Ranjit C, Sapkota BR, Wells RD, Siddiqui MR, et al. Human TLR1 Deficiency Is Associated with Impaired Mycobacterial Signaling and Protection from Leprosy Reversal Reaction. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2: e231. doi:10.1371/journal.pntd.0000231
108. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LAB, Netea MG, Van Crevel R. Innate Immune Recognition of Mycobacterium tuberculosis. Kawai T, editor. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011: 405310. doi:10.1155/2011/405310
109. Michelsen KS, Wong MH, Shah PK, Zhang W, Yano J, Doherty TM, et al. Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101: 10679–10684. doi:10.1073/pnas.0403249101
110. Berrington WR, Macdonald M, Khadge S, Sapkota BR, Janer M, Hagge DA, et al. Common polymorphisms in the NOD2 gene region are associated with leprosy and its reactive states. *J Infect Dis.* 2010;201: 1422–1435. doi:10.1086/651559
111. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, et al. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *The Lancet.* 2002;359: 1661–1665. doi:10.1016/S0140-6736(02)08590-2
112. NOD2 and CCDC122-LACC1 genes are associated with leprosy.pdf.
113. Estudio de asociación de genoma completo (GWAS). [cited 17 Feb 2024]. Available: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Estudio-de-asociacion-de-genoma-completo>

Anexos



Association between genomic mutations and susceptibility to the development of leprosy: Systematic review and meta-analysis

Contreras Martínez LK^{1,*}, Chavarro-Portillo B¹, Guerrero MI²

¹ Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Facultad de Ciencias de la Salud, Bogotá - Colombia

² Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá - Colombia

Introduction

Leprosy is a neglected tropical disease and a non-traumatic peripheral neuropathy, found in over 120 countries and caused by *M. leprae* and *M. lepromatosis*. The innate immune response of the host, controlled by various genes, plays a significant role in determining susceptibility to leprosy even before initial infection with the pathogen. Previous genetic studies have identified 18 gene/loci that are strongly associated with leprosy at the genome-wide level. Polymorphic variants in genes such as TLR1, TLR2, TLR4, the purinergic receptor P2X7, TNF, IL1, and IL10, among others, may have a crucial impact on immunity, inflammatory processes, and neurological function in leprosy. These variants have been observed in populations from different endemic areas worldwide.

Objective

To investigate the presence of polymorphic variants in genes involved in the host's innate immune response, which may be associated with susceptibility to leprosy development in diverse populations worldwide.

Methodology

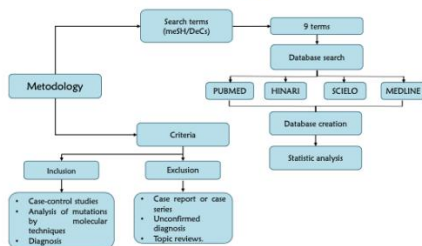


Figure 1. Methodology used to search for scientific articles

Results and discussion

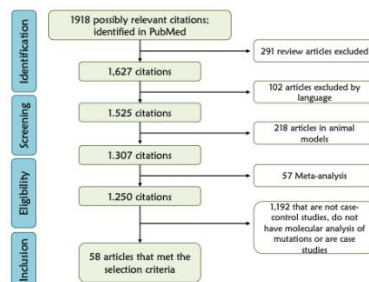


Figure 2. Selection process and reason for exclusion of studies.

Conclusions

Genetic variants in the host that may be involved in leprosy susceptibility are highly sensitive markers for screening and early diagnosis of leprosy in populations with a high disease burden. However, as a complex disease, only a small proportion of leprosy risk could be explained by those gene/loci.

Bibliography

- Gutiérrez-Castellón LD, Acosta CR, Buitos MA, García DK, Bohad D, Rodríguez R, Guerrero MI. Single Nucleotide Variants in the TLR1, TLR2 and TLR6 Genes: A Case-Control Study in a Colombian Population. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2023; 8(10):473. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8100473>
- Buitos MA, Castellón-Castellón LD, Acosta CR, García D, Bohad D, et al. (2023) Association of the rs2111224, rs135495, rs8057341 polymorphisms in the NOD2 gene with leprosy: A case-control study in the Norte de Santander, Colombia population. *PLoS ONE* 18(3): e0281553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281553>

Table 1. Characteristics of the cases and controls included in the study.

	Cases		Controls	
Number of cases	18.413		22.860	
Average age (years)	40,9		38,1	
WHO classification	MB	PB		
	7.229	4.398		
Gender	Female	Male	Female	Male
	4.279	8.555	5.827	9.335

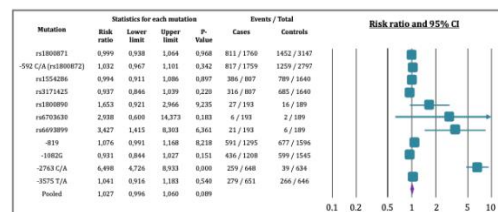


Figure 3. Mutations presented in the gene coding for IL10 in the cases and controls in the studies analyzed.

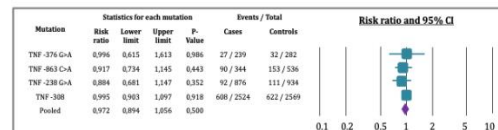


Figure 4. Mutations presented in the gene coding for TNF in the cases and controls in the studies analyzed.

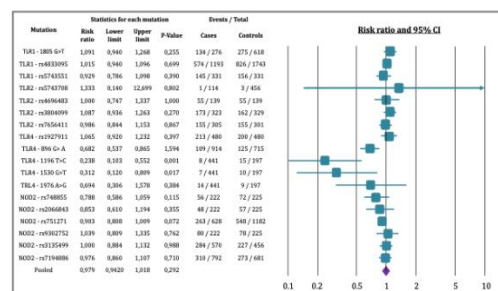


Figure 5. Mutations presented in the gene coding for TLR1, TLR2, TLR4 Y NOD2 in the cases and controls in the studies analyzed.

Bucaramanga, Colombia 2023



