

Papel de las moléculas HLA-DR y HLA-DQ en la lepra multibacilar y paucibacilar en la provincia del Chaco; Argentina

Patricia María Fabiana Motta^a, Norma Cech^b, Claudia Fontan^b, Manuel Fernando Giménez^c, Norma Lodeiro^b, Karina Marinic^a, María Laura Molinari^c, María Graciela Sotelo^b y Alicia Habegger de Sorrentino^a

^aLaboratorio de Histocompatibilidad e Inmunogenética. Hospital J.C. Perrando. Resistencia. ^bHospital 4 de Junio Ramón Carrillo. Presidencia Roque Sáenz Peña. ^cCentro Dermatológico Dr. Manuel Giménez. Resistencia. Chaco. Argentina.

OBJETIVO. En la lepra, el análisis de segregación en varias poblaciones humanas sugiere una relación de alelos particulares de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) clase II con el desarrollo de las diferentes formas de la enfermedad.

Con el objetivo de determinar si algún alelo de las moléculas de HLA clase II en la población de la provincia del Chaco, Argentina, podrían estar comprometidos en el desarrollo de algunas de las formas de lepra multibacilar (MB) y/o paucibacilar (PB), se determinó la frecuencia de los alelos de los loci DR y DQ en pacientes con lepra.

PACIENTES Y MÉTODOS. Se analizaron 89 muestras de pacientes con lepra (MB = 70; PB = 19) y 112 controles sanos. Se determinaron los alelos del locus DR y DQ, utilizando amplificación genérica por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e hibridación reversa con oligonucleótidos específicos (LiPA KEY-INNOGENETICS). Se encontró una disminución en la frecuencia del alelo DQB1*0201/0202/0203 en pacientes con lepra multibacilar y disminución del alelo DRB1*04 en pacientes con lepra paucibacilar respecto a controles, ambos con significación estadística.

RESULTADOS. Según los resultados observados, DQB1*0201/0202/0203 podría ser un alelo de protección en la forma multibacilar de la lepra y el alelo DRB1*04 estaría relacionado con protección en lepra paucibacilar.

DISCUSIÓN. Pensamos que las diferencias halladas con otras poblaciones caucásicas reportadas por otros autores se deben a que la población chaqueña de origen caucásico tiene una fuerte mezcla con nativos de América del Sur, guaraníes y tobas.

Palabras clave: Lepra multibacilar. Lepra paucibacilar. HLA clase II DR y DQ.

Role of HLA-DR and HLA-DQ alleles in multibacillary leprosy and paucibacillary leprosy in the province of Chaco (Argentina)

OBJECTIVES. Segregation analyses in several populations have suggested a relationship between specific human leukocyte antigen (HLA) class II alleles and the development of different types of leprosy.

The aim of this study was to determine the frequency of HLA class II DR and DQ alleles among leprosy patients in Chaco province, northeast Argentina, in an effort to determine whether these alleles might be involved in the development of the multibacillary (MB) and paucibacillary (PB) forms of leprosy.

PATIENTS AND METHODS. Samples from 89 leprosy patients (MB = 70, PB = 19) and 112 healthy control subjects were analyzed. The HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles were determined by PCR amplification and reverse hybridization with sequence-specific oligonucleotide probes, and analyzed with the INNO-LiPA typing system and LiPA software. DQB1*0201/0202/0203 in patients with MB leprosy and DRB1*04 in patients with PB leprosy were detected at significantly lower frequencies as compared with the normal controls.

RESULTS. These data indicate that DQB1*0201/0202/0203 may be a protective factor in MB leprosy and DRB1*04 in PB leprosy.

DISCUSSION. We attribute the differences between our findings and those of other authors to the fact that the Caucasian inhabitants of Chaco include a considerable mixture of South American natives (Guaraníes and Tobas).

Key words: Multibacillary leprosy. Paucibacillary leprosy. HLA class II DR and DQ.

Introducción

Sólo un grupo de individuos que están expuestos al *Mycobacterium leprae* desarrollan una enfermedad clínica. Además, ésta puede cursar con un amplio espectro de manifestaciones que difieren de un paciente a otro. Esto puede atribuirse, en parte, a los genes del huésped que influyen en el control de la infección inicial y en la respuesta

Correspondencia: Dra. P. Motta.
Hospital Julio C. Perrando.
Avda. 9 de Julio, 1100. 3500 Resistencia.
Chaco. Argentina.
Correo electrónico: pmmfotta@yahoo.com.ar

inmune contra el patógeno, y que son capaces de determinar cierta susceptibilidad o resistencia al desarrollo de esta enfermedad. La identificación de estos genes nos permitirá una mejor comprensión del rol en la susceptibilidad a la lepra *per se* o en el tipo de lepra. Los genes de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) son extremadamente polimórficos y codifican moléculas HLA presentadoras de péptidos a los receptores $\alpha\beta$ de las células T¹. Éstos fueron unos de los primeros implicados en susceptibilidad a lepra que se estudiaron en numerosas poblaciones, probablemente porque los productos de estos genes son candidatos biológicos, ya que la presentación de ciertos antígenos en un contexto específico de HLA puede influenciar en el desarrollo de determinado tipo de respuesta de célula T, pero existe una naturaleza poligénica en la que habría otros genes del sistema inmune y otros marcadores genéticos que podrían estar involucrados en las diferentes manifestaciones de la patogénesis de la enfermedad, facilitando el desarrollo de terapias más eficaces, como así también la posibilidad de contar con vacunas. Numerosos genes que pueden modular la inmunidad mediada por células han sido investigados, y algunos parecen lepra.

Los diferentes alelos de las moléculas de HLA clase I como de clase II son capaces de unir y, por tanto, de presentar un repertorio diferente de péptidos. Este hecho puede influir en la capacidad de respuesta inmune frente a un mismo antígeno entre individuos con diferentes alelos HLA. Es decir, existen individuos que poseen mejores defensas que otros frente a un determinado patógeno si las moléculas de HLA que han heredado son capaces de unir y presentar con gran eficacia determinados péptidos procedentes de las proteínas del organismo invasor²⁻⁴.

La endemia de lepra en la República Argentina se caracteriza por su moderada magnitud y focalización en ciertas áreas geográficas. Las mayores prevalencias corresponden a las provincias de la región noreste y litoral, con tasas de prevalencia de 1-3,3/10.000 habitantes⁵. La provincia del Chaco se encuentra en la región noreste. Como no existen datos en la bibliografía acerca de la relación HLA-lepra en el Chaco, se efectuó este trabajo con el fin de conocer cuál sería el rol de las moléculas HLA de clase II en el desarrollo de los diferentes tipos de la lepra (multibacilar [MB] y paucibacilar [PB]), en una provincia que se ubica en la región de mayor endemia del país y en una población que surge de la mixtura entre caucásicos europeos y nativos de América del Sur (guaraníes y tobas).

Materiales y métodos

Sujetos

En el Laboratorio de Histocompatibilidad e Inmunogenética del Hospital J. C. Perrando se analizaron 89 muestras de pacientes con lepra, evaluados en el Centro Dermatológico Dr. Manuel Giménez y en el Servicio de Piel del Hospital 4 de Junio Ramón Carrillo, y fueron clasificados de acuerdo con el criterio establecido por Ridley y Jopling.

Pacientes y controles pertenecen a una población constituida por segunda y tercera generación de argentinos, que surgen de una combinación entre descendientes de caucásicos europeos nacidos en América del Sur y que se mezclan con nativos suramericanos (guaraníes y tobas).

Se tipificaron 112 individuos sanos sin enfermedades asociadas, 89 pacientes con lepra, cuya edad promedio fue de $53,3 \pm 15,9$; 40% (n = 36) correspondían al sexo femenino y 60% (n = 53) al sexo masculino,

de los cuales, 70 pacientes se correspondían con la forma multibacilar y 19 pacientes con forma PB.

Las muestras de sangre periférica se obtuvieron después de que los pacientes fueran informados mediante un protocolo que cumple los criterios de la Declaración de Helsinki de 1964 y que fuera aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital. En todo momento se garantizó la confidencialidad de los datos de los pacientes.

Tipificación HLA

Se realizó la extracción de ADN por el método de Salting-out. Se determinaron los alelos de los loci DR y DQ, utilizando amplificación genérica por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e hibridación reversa con oligonucleótidos específicos (LIPA KEY-INNOGENETICS) y se analizó con LIPA Software.

Análisis estadístico

El grado de asociación de un alelo entre pacientes y controles se expresó en *odds ratio* (OR), que se calculó usando la fórmula de Woolf⁶. Para el cálculo de p se utilizó la corrección de Yates o el test de Fisher exacto con dos colas cuando una de las muestras era menor de 5.

Para mayor rigurosidad en el test de significación estadística, actualmente en este tipo de análisis se utiliza p corregida (pc), que consiste en multiplicar el valor de p por el número de alelos hallados para cada locus. Un valor de pc < 0,05 fue considerado muy significativo.

Resultados

Se estudió un total 201 individuos, 112 controles y 89 pacientes con lepra los cuales fueron tipificados para los diferentes alelos de los loci DRB1* y DQB1* para moléculas HLA clase II.

De los 89 pacientes estudiados, 70 correspondían a la forma multibacilar y 19, a la forma PB.

En la tabla 1 se muestra la frecuencia en porcentaje de los alelos del locus DRB1* en pacientes MB respecto a controles; no se observa aumento o disminución de ninguno de los alelos DRB1* analizados.

En la tabla 2 se muestra la frecuencia en porcentaje de los alelos del locus DQB1* en pacientes MB frente a controles; se observa una disminución muy significativa de la frecuencia del alelo DQB1*0201/0202/0203 (OR = 0,30; p Yates = 0,001; pc = 0,02) en pacientes respecto a los controles. Se determina un aumento de la frecuencia del alelo DQB1*0602/07 (25,7% frente a 12,5%; OR = 2,38; p = 0,04; pc = no significativo [ns]), el aumento observado no mantuvo significación al ser corregido por el número de alelos encontrados.

En la tabla 3 se muestra la frecuencia en porcentaje de los alelos del locus DRB1* en pacientes con PB respecto a controles, y se observa una disminución del alelo DRB1*04 (0% frente a 40,2%; OR = 0,00; p Yates = 0,002; pc = 0,02) que es estadísticamente significativa.

En la tabla 4 se observa un aumento de la frecuencia del alelo DQB1*0402 (21,0% frente a 7,1%; OR = 3,47; p = 0,07) en los pacientes con PB respecto a controles. El aumento observado no tuvo significación estadística. Se halla una disminución de la frecuencia del alelo DQB1*0302/07 (5,3% frente a 27,7%; OR = 0,15; p = 0,04; pc = ns).

Discusión

Las moléculas de clase II se han asociado como factores genéticos involucrados en la prevención o el desarrollo de

TABLA 1. Frecuencia en porcentaje de los alelos del locus DRB1* en pacientes multibacilares y controles

Alelos DRB1*	MB (n = 70)		Controles (n = 112)		OR	p	pc
	n	%	n	%			
01	11	15,8	24	21,4	0,68	ns	ns
0301	4	5,7	17	15,2	0,34	ns	ns
04	29	41,4	45	40,2	1,05	ns	ns
07	12	17,1	29	26,0	0,59	ns	ns
08	15	22,7	14	12,5	1,91	ns	ns
09	3	4,3	7	6,3	0,67	ns	ns
10	4	5,7	3	2,7	2,20	ns	ns
11	8	11,4	22	19,6	0,53	ns	ns
13	16	22,9	17	15,2	1,66	ns	ns
14	8	11,4	12	10,7	1,08	ns	ns
15	17	24,3	18	16,1	1,68	ns	ns
16	13	18,6	16	14,3	1,37	ns	ns

Para el cálculo de p se usó corrección de Yates o el test de Fisher exacto con dos colas, dependiendo del número de muestras.

MB: multibacilar; n: número de individuos analizados en cada grupo; ns: no significativa; OR: odds ratio; pc: p corregida.

TABLA 2. Frecuencia en porcentaje de los alelos del locus DQB1* en pacientes multibacilares y controles

Alelos DQB1*	MB (n = 70)		Controles (n = 112)		OR	p	pc
	n	%	n	%			
0201/0202/0203	1	17,1	46	41,1	0,30	0,001	0,02
03011/012/09	26	37,2	41	36,6	0,99	ns	ns
0302/07	22	31,4	31	27,7	1,02	ns	ns
03032/03033	9	13,0	18	16,1	0,77	ns	ns
0304	1	1,4	7	6,2	0,22	ns	ns
0402	11	15,8	8	7,1	2,42	ns	ns
0501	15	21,4	23	20,5	1,06	ns	ns
0502	7	10,0	4	3,6	3,20	ns	ns
0503	5	7,1	7	6,5	1,23	ns	ns
06011/06012	1	1,4	3	2,9	0,53	ns	ns
0602/0611	18	22,7	14	12,5	2,42	0,04	ns
0603/14	12	17,1	12	10,7	1,72	ns	ns
06041/0617	1	1,4	9	8,0	0,17	ns	ns
0608	0	0	1	1,0	0	ns	ns

Para el cálculo de p se usó corrección de Yates o el test de Fisher exacto con dos colas, dependiendo del número de muestras.

MB: multibacilar; n: número de individuos analizados en cada grupo; ns: no significativa; OR: odds ratio; pc: p corregida.

ciertas patologías, ya sea por compromiso directo de las mismas en la etiología de la enfermedad o a través de desequilibrios de ligamiento con otros genes que facilitan el desarrollo de enfermedades⁷. En el caso de la lepra, los análisis de segregación en varias poblaciones humanas sugieren una relación de alelos particulares de los antígenos de clase II con el desarrollo de ciertas formas de enfermedad. Está claro que el desarrollo de una inmunidad celular apropiada es importante para el control de la lepra. Numerosos genes (HLA y no HLA) pueden modular la inmunidad mediada por células, y algunos parecen tener un rol en la susceptibilidad a la lepra *per se* o en el tipo de lepra. Por esta razón, en este trabajo se analizó la frecuencia génica de los alelos de los loci DR y DQ con el objetivo de determinar el rol de las moléculas HLA de clase II en la lepra.

En pacientes con lepra MB se observó una disminución significativa en la frecuencia del alelo DQB1*0201/0202/0203 respecto a la población control (tabla 2) y se encontró

TABLA 3. Frecuencia en porcentaje de los alelos de locus DRB1* en pacientes paucibacilares y controles

Alelos DRB1*	PB (n = 19)		Controles (n = 112)		OR	p	pc
	n	%	n	%			
01	5	26,3	24	21,4	1,31	ns	ns
0301	6	31,6	17	15,2	2,58	ns	ns
04	0	0	45	40,2	0,00	0,0016	0,0192
07	5	26,3	29	26,0	1,02	ns	ns
08	4	21,0	14	12,5	1,87	ns	ns
09	3	15,8	7	6,3	2,81	ns	ns
10	1	5,3	3	2,7	2,02	ns	ns
11	1	5,3	22	19,6	0,23	ns	ns
13	4	23,1	17	15,2	1,49	ns	ns
14	3	15,8	12	10,7	1,56	ns	ns
15	3	15,8	18	16,1	0,98	ns	ns
16	3	15,8	16	14,3	1,13	ns	ns

Para el cálculo de p se usó corrección de Yates o el test de Fisher exacto con dos colas, dependiendo del número de muestras.

n: número de individuos analizados en cada grupo; ns: no significativa; OR: odds ratio; PB: paucibacilar; pc: p corregida.

TABLA 4. Frecuencia en porcentaje de los alelos del locus DQB1* en pacientes paucibacilares y controles

Alelos DQB1*	PB (n = 19)		Controles (n = 112)		OR	p	pc
	n	%	n	%			
0201/0202/0203	9	47,4	46	41,1	1,29	ns	ns
03011/012/09	7	36,8	41	36,6	1,01	ns	ns
0302/07	1	5,3	31	27,7	0,15	0,04	ns
03032/03033	3	15,8	18	16,1	0,98	ns	ns
0304	0	0	7	6,2	0,00	ns	ns
0402	4	21,0	8	7,1	3,47	0,07	ns
0501	7	36,8	23	20,5	2,26	ns	ns
0502	0	0	4	3,6	0,00	ns	ns
0503	1	5,3	7	6,2	0,83	ns	ns
06011/06012	1	5,3	3	2,7	2,02	ns	ns
0602/0611	2	10,5	14	12,5	0,82	ns	ns
0603/14	2	10,5	12	10,7	0,98	ns	ns
06041/0617	1	5,3	9	8,0	0,64	ns	ns
0608	0	0	1	1,0	0,00	ns	ns

Para el cálculo de p se usó corrección de Yates o el test de Fisher exacto con dos colas, dependiendo del número de muestras.

n: número de individuos analizados en cada grupo; ns: no significativa; OR: odds ratio; PB: paucibacilar; pc: p corregida.

un aumento en la frecuencia del alelo DQB1* 0602/06111 con pc sin significación estadística (tabla 2). Cuando se estudió la frecuencia de los alelos DR, no se halló aumento ni disminución de la misma con respecto a la población control (tabla 1). El aumento o disminución de la frecuencia de ciertos alelos en pacientes con lepra comparados con sujetos controles sugiere en ellos susceptibilidad o protección a la infección por *M. leprae*. En nuestro estudio se observó que el alelo HLA-DQB1*0201/0202/0203 podría ser un alelo de protección en la forma multibacilar de la lepra (tabla 2). En pacientes de Corea con lepra lepromatosa (LL) no hallaron diferencias significativas para los antígenos HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR y HLA-DQ⁸. Al estudiar la relación entre HLA-A, HLA-B, HLA-C y antígenos DR y DQ en pacientes del norte de la India con lepra borderline (BB), borderline lepromatosa (BL) y LL no encontraron diferencias en la distribución de los alelos HLA después que los valores de p fueron corregidos⁹. Se informó que

DRB1*02 estaba asociado con LL y BL ($p = 0,03$) pero no con tuberculoide polar (TT) y tuberculoide limitrofe (BT) $p < 0,05$, mientras que HLA-DRB1*12 fue asociado negativamente con LL, BL, TT y BT $p < 0,05$ en Indonesia. Estos datos indican que, en la población con lepra LL, la susceptibilidad está asociada con HLA-DRB1*02, mientras que la resistencia a la lepra está asociada con DRB1*12. Este estudio supone que la infección con *M. leprae* no está asociada *per se* con alelos HLA-DRB1 ni con los alelos HLA-DQA1¹⁰. Al analizar 26 pacientes con la forma MB de la lepra y 29 con lepra PB y 47 contactos sanos en el Royal Tropical Institute de Amsterdam (Países Bajos) observaron que el HLA-DRB1*02 estaba asociado con la población con lepra y el DQB1*0601 se relacionaba con la lepra LL¹¹. Gorodezky et al¹² asociaron los alelos DQA1*0102 ($pc = 0,01$) y DQB1*0602 ($pc = 0,02$) y el haplotipo DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 con susceptibilidad a LL. Se comunicó que las frecuencias de HLA-DRB1*1501 y DQA1*0103 estaban significativamente aumentadas en LL y las frecuencias de HLA-DRB1*0701, HLA-DQB1*0201 y DQA1*0201 estaban significativamente disminuidas en pacientes con lepra MB (LL, BL) comparadas con pacientes con TT y controles en el norte de la India. Este grupo sugiere que los alelos HLA pueden tener un rol en el desarrollo de la forma de lepra¹³. Nuestros resultados son coincidentes con la de este grupo, ya que observamos una disminución del HLA-DQB1*0201/0202/0203 con un valor de p corregida significativo (tabla 2). Del estudio de 93 pacientes no relacionados con lepra MB y PB en Japón, informaron de una asociación positiva con HLA-DRB1*1501, DRB5*0101, DQA1*0102 y DQB1*0602, y frecuencias disminuidas de los alelos HLA-DRB1*0405, HLA-DQA1*03 y DQB1*0401 después de corregir los valores de p . No encontraron diferencias en las distintas formas de lepra¹⁴. Sin embargo, estos autores reportan al alelo HLA-DRB1*04 de protección en lepra *per se*, mientras que en nuestro trabajo parecería ser un alelo de protección pero en la forma PB de la lepra (tabla 3).

Estudios de ligamiento (familias) o poblacionales han asociado la forma tuberculoide de la enfermedad con la presencia de los antígenos HLA-DR2 y HLA-DR3¹⁵.

El número de pacientes sometidos a prueba es bajo para la forma PB. Ello se debe a que la epidemia de lepra en la República Argentina es de moderada magnitud. Este trabajo se realiza en la provincia del Chaco, que está dentro del área endémica, y en el período en el cual se realizó el estudio la tasa de prevalencia fue de 1,33/10.000 habitantes y de éstos, del 85 al 90% correspondían a casos MB y el 10-15% de la forma PB de acuerdo al número total de habitantes de la provincia (984.446); se han estudiado todos los casos bajo tratamiento para la forma PB. Nos parece interesante dar a conocer lo que hemos encontrado, aun cuando la población sea pequeña, pues el número de pacientes es bajo. Al analizar las muestras de pacientes con lepra PB se observó un aumento en la frecuencia del alelo DQB1*402, con un valor de $p = 0,07$ no significativa (tabla 4). Asimismo, se encontró una disminución estadísticamente significativa del alelo DRB1*04 (tabla 3) y una disminución del alelo DQB1*0302/07 con pc no significativo (tabla 4). Hay que tener en cuenta que la frecuencia de distribución de determinados alelos de HLA clase II difiere según los grupos étnicos estudiados. En este estudio, el alelo HLA-DRB1*04 estaría relacionado con protección

en lepra PB, mientras que el alelo HLA-DQB1*0402 podría estar involucrado en susceptibilidad y el DQB1*0302/07 podría estar relacionado con protección en la forma PB de la lepra. Estos hallazgos no son coincidentes con los de otros grupos de investigadores, quienes no encontraron relación ente el HLA y susceptibilidad/resistencia a la lepra. En pacientes de Corea informaron que no hallaron diferencias significativas en pacientes con lepra TT para los antígenos HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR y HLA-DQ¹⁶. Nuestros resultados no son concordantes con lo reportado en pacientes de Surinam (América del Sur), que tras analizar la relación entre HLA-A, HLA-B, HLA-C y antígenos DR y los tipos TT, BT, BL y LL de la lepra, informaron de que la frecuencia de HLA-DR3 en lepra TT fue más alta que en otras formas de lepra¹⁷; ni con lo hallado para una población de la India, en que al comparar los pacientes con lepra TT con los controles normales se encontró incremento en la frecuencia de los alelos HLA-DRB1*1501 y DRB1*1502¹⁸; como así tampoco con lo comunicado en 15 familias en los Emiratos Árabes Unidos, que informan que individuos homocigotos para DR2/DR2 pueden ser de alto riesgo para desarrollar lepra o lepra TT¹⁹. Se observó en población de Indonesia que el HLA-DRB1*12 estaba asociado negativamente con LL y BL y TT y BT $p < 0,05$, considerando al alelo DRB1*12 como un alelo de resistencia a lepra¹⁰. En pacientes mexicanos se observó un aumento de la frecuencia del alelo DRB1*1501 pero con pc no significativa en TT¹². Una posible explicación a las diferencias observadas entre los distintos autores puede deberse a la gran variabilidad étnica entre poblaciones. Nuestros datos no son coincidentes con los estudios realizados en otras poblaciones, tal vez debido a la gran variabilidad étnica de los habitantes del Chaco como resultado de la mezcla entre caucásicos y nativos de América del Sur (guaraníes, tobas). En la población chaqueña estudiada de origen caucásico, la influencia indoamericana guaraní-toba es muy importante.

Si bien hay una elevada asociación entre la presencia del alelo HLA-DR2 en los pacientes con lepra en Asia y África y un incremento del alelo DR3 en lepra tuberculoide en Surinam y DQ1 en lepra lepromatosa en México, es necesario continuar investigando los genes en el aspecto alélico de manera que se pueda establecer con más precisión los alelos HLA involucrados en susceptibilidad y/o resistencia, ya que las poblaciones mundiales estudiadas, al igual que la nuestra, son demasiado pequeñas como para establecer conclusiones determinantes.

De todo lo analizado podemos concluir que mundialmente no hay un patrón de asociación consistente que relacione sólo un único factor genético como responsable de la lepra *per se* y de las distintas formas de lepra, sino que hay genes que intervienen en la modulación del desarrollo de la respuesta adaptativa, como son el HLA, MICA, TAP2, CTLA4, y otros genes que actúan como puente entre la respuesta innata y adaptativa, tales como NRAM1, TLR2, HSP70, TNF α , MRC1. Asimismo, queda clara la extensa heterogeneidad genética que existe en la susceptibilidad a la lepra, así como la naturaleza multifactorial, ya que no debemos olvidar que la patogenicidad del agente infeccioso, los factores ambientales, las carencias alimenticias que producen reducción de la inmunidad celular y el estrés, que puede producir estados de inmunosupresión, también influyen en el desarrollo de la lepra.

Bibliografía

1. Fitness J, Tosh K, Hill AVS. Genetics of susceptibility to leprosy. *Genes Immun.* 2002;3:441-53.
2. Becker Y. HIV-1 proteins in infected cells determine the presentation of viral peptides by HLA class I and II molecules and the nature of the cellular and humoral antiviral immune response a review. *Virus Genes.* 1994;8:249-70.
3. Rammensee HG, Bachmann J, Emmerich NP, Bachar OA, Stevanovic S. SYFPEITHI: database for MHC ligands and peptide motifs. *Immunogenetics.* 1999;50:213-9.
4. García KC, Degano M, Pease LR, Huang M, Peterson PA, Teyton L, et al. Structural basis of plasticity in T cell receptor recognition of self peptide MHC antigen. *Science.* 1998;279:1166-72.
5. Programa Nacional para el control/eliminación de la lepra como problema de la Salud Pública 2002. Disponible en: <http://www.anlis.gov.ar/INP/paglepra.html>
6. Woolf B. On estimating the relation between blood group and diseases. *Ann Hum Genet.* 1955;19:251-3.
7. Meyer CG, May J, Stark K. Human leukocyte antigens in tuberculosis and leprosy. *Trends Microbiol.* 1998;6:148-54.
8. Kim SJ, Choi IH, Dahlberg S, Nisperos B, Kim JD, Hansen JA. HLA and leprosy in Koreans. *Tissue Antigens.* 1987;29:146-53.
9. Rani R, Zaheer SA, Mukherjee R. Do human leukocyte antigens have a role to play in differential manifestation of multibacillary leprosy: a study on multibacillary leprosy patients from north India. *Tissue Antigens.* 1992;40:124-7.
10. Soebono H, Giphart MJ, Schreuder GM, Klatser PR, de Vries R. Associations between HLA-DRB1 alleles and leprosy in an Indonesian population. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1997;65:190-6.
11. Klatser PR, Janson AM, Thole JE, Buhner S, Bos C, Soebono H, et al. Humoral and cellular immune reactivity to recombinant *M. leprae* antigens in HLA-typed leprosy patients and healthy controls. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1997;65:178-89.
12. Gorodezky C, Alaez C, Munguia A, Cruz R, Vázquez A, Camacho A, et al. Molecular mechanisms of MHC linked susceptibility in leprosy: towards the development of synthetic vaccines. *Tuberculosis (Edinb).* 2004;84:82-92.
13. Rani R, Fernández-Viña MA, Zaheer SA, Beena KR, Stastny P. Study of HLA class II alleles by PCR oligotyping in leprosy patients from north India. *Tissue Antigens.* 1993;42:133-7.
14. Joko S, Numaga J, Kawashima H, Namisato M, Maeda H. Human leukocyte antigens in forms of leprosy among Japanese patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2000;68:49-56.
15. Vázquez GM, Patiño E, García LF, Barrera L. Los Antígenos del complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II. Regulación y relación con infecciones intracelulares. *Acta Med Colomb.* 2001;26:73-81.
16. Govoni G, Gros P. Macrophage NRAMP1 and its role in resistance to microbial infections. *Inflamm Res.* 1998;47:277-84.
17. Van Eden W, De Vries RR, D'Amato J, Schreuder I, Leiker DL, van Rood JJ. HLA-DR-associated genetic control of the type of leprosy in a population from Surinam. *Hum Immunol.* 1982;4:343-50.
18. Mehra NK, Rajalingam R, Mitra DK, Taneja V, Giphart MJ. Variants of HLA-DR2/DR51 group haplotypes and susceptibility to tuberculoid leprosy and pulmonary tuberculosis in Asia Indians. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1995;63:241-8.
19. Dessoukey MW, El-Shiemy S, Sallam T. HLA and leprosy: segregation and linkage study. *Int J Dermatol.* 1996;35:257-64.