

Aspectos genéticos y genómicos de la susceptibilidad y resistencia a las infecciones
Title of the article (translated language) Genetic and Genomics aspects of susceptibility and resistance to infections

César Paz-y-Miño ¹, Ariane Paz-y-Miño ²

¹Facultad de Ciencias de la Salud “Eugenio Espejo”, Universidad UTE. Quito, Ecuador.

Av. Mariscal Sucre y Av. Mariana de Jesús, Sede Occidental, 170129 Quito-Ecuador

Phone: +5939 95026485, E-mail: genetica_medica@cesarpazymino.com

²MGB, Mass General Brigham Salem Hospital. Massachusetts, USA. E-mail:

aripymz@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2579-7488>

DOI: 10.70373/RB/2024.09.03.14

Resumen

La presente revisión aborda los determinantes genéticos y genómicos que influyen en la susceptibilidad o resistencia a las infecciones humanas, sean producidas por bacterias, virus, hongos, parásitos e incluso priones. En la susceptibilidad o resistencia están implicados un gran número de genes, y esto, porque evolutivamente los *Homo sapiens sapiens*, adquirieron modificaciones del ADN claves y adaptables a la defensa, producto de la interacción de los agentes infecciosos con sus propiedades genéticas, la selección natural y las mutaciones. El artículo contempla una descripción de los métodos utilizados en la investigación de esta evolución y adaptación mutua huésped-agente infeccioso. Se presentan los genes involucrados en la susceptibilidad y resistencia, así como las variantes polimórficas que proporcionan mayor o menor capacidad de reacción. El alto número de genes, que producen proteínas específicas de defensa, tienen intrincadas relaciones entre ellos, cuyas relaciones se han analizado construyendo un interactoma, y correlacionado con genes. Las variantes e incluso mutaciones de las 70 a 153 proteínas/genes producen enfermedades que son recopiladas tras el análisis bioinformático y genómico. Adicionalmente diseñamos una red de interacciones físicas como predecibles, con los datos BioGrid y datos de enriquecimiento con la plataforma Gprofiler, encontrando 57 de los 70 genes con interacciones proteína a proteína y la red detectó 1.049 genes interactuantes (en total 1.106 genes y 1.910 interacciones). De este análisis se desprende la importancia de los genes de la inmunidad en la defensa frente a los agentes infecciosos, así como las afectaciones de los genes involucrados: HLA, inmunoglobulinas, interleuquinas, células inmunitarias, entre otras. Conociendo el comportamiento de los genes de susceptibilidad y resistencia a infecciones, se presenta una lista de enfermedades genéticas que tienen mayor riesgo de infección. Se conoce que las enfermedades infecciosas en general, manifiestan características clínicas generales,

que son una buena guía para sospechar una enfermedad, presentamos una lista de signos y síntomas generales de sospecha de fallo genético que predispone a una enfermedad. Adicionalmente, se presentan ejemplos de enfermedades concretas sobre las cuales se conocen la función de los genes, tales como la HIV-SIDA, amebiasis, malaria, Chagas, tuberculosis y Covid-19. En la presente revisión, hemos tratado de abarcar muchas e importantes cuestiones de la susceptibilidad y resistencia, pero estamos conscientes que quedan otros aspectos complementarios.

Palabras claves: genes, susceptibilidad, resistencia, infecciones, genética, genómica, interactoma.

Abstract

The present review addresses the genetic and genomics determinants that influence susceptibility or resistance to human infections, whether produced by bacteria, viruses, fungi, parasites and even prions. A large number of genes are involved in susceptibility or resistance, and this is because evolutionarily *Homo sapiens sapiens* acquired key DNA modifications adaptable to defense, a product of the interaction of infectious agents with their genetic properties, natural selection and mutations. The article includes a description of the methods used in the investigation of this evolution and mutual adaptation host-infectious agent. The genes involved in susceptibility and resistance are presented, as well as the polymorphic variants that provide greater or lesser reaction capacity. The high number of genes, which produce specific defense proteins, have intricate relationships between them, whose relationships have been analyzed by constructing an interactome, and correlated with genes. Variants and even mutations of the 70 to 153 proteins/genes produce diseases that are compiled after bioinformatic and genetic analysis. Additionally, we designed a network of physical interactions as predictable with the BioGrid data and enrichment data with the Gprofiler platform, finding 57 of the 70 genes with protein-protein interactions and the network detected 1,049 interacting genes (in total 1,106 genes and 1,910 interactions). From this analysis we can see the importance of immunity genes in the defense against infectious agents, as well as the effects of the genes involved: HLA, immunoglobulins, interleukins, and immune cells, among others. Knowing the behavior of susceptibility and resistance genes to infections, a list of genetic diseases that have a greater risk of infection is presented. It is known that infectious diseases in general manifest general clinical characteristics, which are a good guide to suspect a disease. We present a list of general signs and symptoms of suspected genetic failure that predisposes to a disease. Additionally, examples of specific diseases for which the function of the genes is known are presented, such as HIV-AIDS, amebiasis, malaria, Chagas disease, tuberculosis and Covid-19. In the present review, we have tried to cover many important issues of susceptibility and resistance, but we are aware that other complementary aspects remain.

Keywords: genes, susceptibility, resistance, infections, genetics, genomics, interactome.

Introducción

Las enfermedades infecciosas son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La inmunidad tiene un papel protagónico en la respuesta ante un agente infeccioso, pero la susceptibilidad o resistencia a las enfermedades infecciosas varía entre los individuos, y justamente estas variaciones confirman una predisposición genética a padecer o no estas enfermedades: virales, bacterianas, micóticas, parasitarias e incluso priónicas^{1,2}. En esta revisión, se analizan los genes y la genómica de predisposición a las enfermedades infecciosas, sus interacciones y su importancia en la identificación de individuos con mayor o menor riesgo de contraerlas.

La mayoría de los estudios sobre el origen de las enfermedades infecciosas se han basado en especímenes recolectados de animales domésticos y algunas especies de animales salvajes, y no en un amplio censo de agentes patógenos. Hay grandes lagunas en nuestra comprensión de las enfermedades infecciosas establecidas y el papel de los genes en las mismas, por lo que se necesitan más investigaciones para comprender completamente su origen y evolución¹⁻³.

Las infecciones pueden ser agudas o crónicas, localizadas o diseminadas, y producir estados sépticos, choque y muerte. Las diferencias entre las características de la infección, el agente infeccioso y el desenlace clínico y fisiopatológico, están sustentadas en la genética individual, y se podría extender a la genética poblacional. No se puede dejar a un lado al sistema inmunitario y la manera como éste responde ante un agente infeccioso. El sistema inmunitario y la respuesta humoral o tisular, tienen igualmente un componente genético¹⁻³.

El ambiente en que viven los individuos influye en el tipo de enfermedad, sean zonas tropicales o templadas, por lo tanto, desde el punto de vista evolutivo, las infecciones han jugado un papel modulador en la patología humana, pero también han sido un factor de presión selectiva sobre el genoma^{4,5}. Sabemos que el genoma humano tiene insertado miles de vestigios genéticos de agentes infecciosos y, mutaciones de estos genes alojados, desencadenan enfermedades como linfoma asociado a virus, o priónicas por activación de genes priónicos⁶.

Enfermedad y salud en el contexto evolutivo

La aparición de nuevas enfermedades infecciosas se ha asociado al inicio de la agricultura y la domesticación de animales, lo que llevó a un aumento en la densidad de la población humana y animal, y mayor interacción, lo que a su vez creó nuevas oportunidades para la transmisión de enfermedades. En la época moderna, la globalización y el cambio climático han aumentado la velocidad y la facilidad con la que las enfermedades pueden propagarse³⁻⁷.

En general, los humanos han desarrollado un sistema inmunológico altamente sofisticado que les permite responder a una amplia variedad de patógenos. Los genes implicados en el sistema

inmunológico han estado sujetos a una presión selectiva natural a lo largo del tiempo, lo que ha llevado a la aparición de variantes genéticas que determinan distintos grados de resistencia o susceptibilidad a la infección⁸.

La resistencia o susceptibilidad a las infecciones no está determinada por un solo gen o un pequeño conjunto de genes. Es un rasgo poligénico y multifactorial, influenciado por la interacción de varios genes y factores ambientales.

La trayectoria evolutiva de la resistencia o susceptibilidad a las infecciones en humanos, implica comprender cómo surgen y se transmiten las variaciones genéticas entre generaciones, y estudiar las poblaciones humanas actuales y comparar sus perfiles genéticos, así como analizar fósiles y muestras genéticas antiguas para rastrear la evolución de los genes implicados en las respuestas inmunitarias. El ADN del núcleo y de las mitocondrias analizados en humanos, nos pone en un escenario muy particular. El hombre moderno, los cromañones, convivieron con una especie que evolucionó con nosotros en Eurasia: los Neandertales. Pasaron juntos unos 200 mil años hasta que se extinguieron por falta de adaptación biológica, y en este período intercambiaron genes. Los humanos actuales tenemos entre el 1 al 4% de genes similares a Neandertales, quienes nos proveyeron genes de resistencia al frío, a la diabetes, lupus, cirrosis y de una mejor inmunidad⁷⁻⁹.

Las especies han tenido que interrelacionarse unas con otras; en muchos casos cooperando entre ellas (en lo que se denomina simbiosis) y en otros casos una especie parasita a la otra, produciendo enfermedad o muerte. Las especies, en el proceso evolutivo, han adquirido la capacidad de defenderse de los agresores, poniendo como barrera el sistema inmunitario. Los humanos hemos tenido contacto con agentes potencialmente infectantes exclusivos de animales, de patógenos zoonóticos con adaptación limitada a los humanos, de patógenos zoonóticos con adaptación a los humanos y patógenos exclusivos de humanos.

La inmunidad humana es muy versátil y genera una infinidad de anticuerpos contra los antígenos que ingresan. Los genes que comandan la inmunidad son un complejo rompecabezas que arregla y reconstruye porciones de genes para diseñar la mejor defensa posible contra los antígenos; los fragmentos de las inmunoglobulinas H, L y J construyen por empalme alternativo, miles de miles de anticuerpos. El empalme alternativo para la construcción de anticuerpos funciona como secuencias genéticas de inserción, verdaderos transposones^{10, 11}.

Los genes de la inmunidad son específicamente seleccionados durante la evolución de las especies, tal es así que una presión selectiva para los genes es justamente la presencia de un patógeno o parásito, y esta selección natural a favor de la inmunidad actuaría en doble sentido; es decir, las estrategias para rechazar al parásito y las estrategias de los parásitos para adaptarse. El juego genético entre

agresor y agredido tiene entonces una gran riqueza molecular: genes que se reordenan, genes que mutan, que se trasponen, etc., en función de adaptarse a las exigencias del medio y sobrevivir^{7, 10-16}. A medida que los vertebrados evolucionaron, surgieron sistemas inmunológicos más complejos. Evolucionaron células inmunitarias más especializadas, como los linfocitos B y T, que son esenciales para la inmunidad adaptativa. Esta adaptación permitió una respuesta inmune más específica y eficiente¹⁰⁻¹⁶.

Un sistema inmunológico adaptable y variable, es una de las características más destacadas de los vertebrados en la evolución. En los humanos, los linfocitos B y T pueden reconocer patógenos específicos y desarrollar respuestas inmunes contra ellos. Esta adaptación hizo posible la memoria inmunológica¹⁰⁻¹⁶. Los estudios de ADN han servido para comprender los estándares de respuesta a la enfermedad y la salud de las poblaciones antiguas^{16, 17}.

En África, por ejemplo, un estudio de paleopatología de los restos óseos de un niño cazador-recolector de 2.000 años de antigüedad, relacionado con los grupos Khoe-San del sur de África actual, evidenció mala salud, lo que llevó a su muerte a una edad temprana estimada en 7 años¹⁸⁻²⁰. El análisis metagenómico de microorganismos reveló que el niño estaba infectado con *Rickettsia felis*, un patógeno transmitido por pulgas que causa una enfermedad similar al tifus¹⁸⁻²⁰. El hallazgo de que *R. felis* existió hace al menos 2.000 años entre las sociedades de cazadores-recolectores de la Edad de Piedra cuestionó las suposiciones anteriores de que *R. felis* era un patógeno nuevo o emergente asociado con estilos de vida sedentarios. Los estudios de ADN han puesto en evidencia un proceso de adaptación local a las condiciones ambientales extremas^{5, 10, 11, 18, 19}.

En las Américas, el estudio del ADN de patógenos ha sido útil para comprender los efectos de la colonización europea en la prevalencia de enfermedades y la extensión de los patógenos que estaban presentes antes del contacto entre europeos y nativoamericanos^{20, 21}. El ADN extraído de individuos de la precolonización de Perú, con lesiones asociadas a la tuberculosis, reveló que la cepa responsable de estas infecciones, probablemente llegó a la costa del Pacífico de América del Sur a través de mamíferos marinos^{21, 22}. De manera similar, la comparación del ADN de patógenos orales, entre los períodos pre-colonización y post-colonización, han mostrado un reemplazo de cepas indígenas por cepas europeas, así como una mayor prevalencia de estos patógenos en los tiempos posteriores a la conquista. Varios patógenos han sido detectados a través del ADN en la época colonial, incluyendo los agentes infecciosos responsables de la fiebre paratifoidea, la sífilis y la hepatitis B^{21, 22}.

El ADN también ha proporcionado información sobre la incidencia y la transmisión de patógenos en Asia. La identificación de cepas de *Yersinia pestis* del Neolítico tardío a principios de la Edad del Bronce, agente causante de la peste, de la región de Cis-Baikal, es la primera evidencia de que este linaje infecta a individuos que carecen de ascendencia esteparia²³. Otros informes de *Y. pestis* en

yacimientos de la Edad del Bronce en las regiones de Yakutia y Cis-Baikal, que representan el hallazgo euroasiático más oriental de esta bacteria, pueden ser indicativos de una mayor propagación de esta enfermedad en el noreste de Asia, durante la Edad del Bronce²³.

La malaria y la leishmaniasis, transmitida por mosquitos infectados, es endémica en algunas regiones tropicales y subtropicales de América, pudiendo ser graves o incluso mortal por variaciones genéticas del huésped²²⁻²⁶.

Algunas enfermedades gastrointestinales, como la disentería y la amebiasis, fueron comunes en los pueblos indígenas. Estas enfermedades suelen transmitirse por el consumo de agua o alimentos contaminados y existen variaciones en la presentación clínica, asociadas a variantes genéticas^{22, 23}.

Las infecciones del tracto respiratorio, como la neumonía, son comunes entre los indígenas de América y se plantea que sus manifestaciones varían de acuerdo a sus genomas. Las infecciones por diversos tipos de parásitos intestinales, como helmintos y protozoos, también eran comunes en América antes de la llegada de los españoles²²⁻²⁷.

En relación a la Sífilis en América antes de la llegada de los españoles, la teoría dominante es que, la sífilis fue una enfermedad introducida tras el contacto con los europeos. Sin embargo, algunas investigaciones y evidencia arqueológica sugieren que es posible que existiera una enfermedad similar a la sífilis en los pueblos indígenas antes de la llegada de los europeos. La principal evidencia utilizada para sustentar la presencia de sífilis precolombina es el estudio de restos y momias de individuos antiguos. Algunos de estos restos muestran lesiones óseas y dentales similares a la sífilis. Además, se han encontrado representaciones artísticas, como pinturas y cerámicas, que indican la presencia de enfermedades similares a la sífilis en la América precolombina. Persiste la discusión y la teoría más aceptada, como se mencionó, es que la sífilis fue una enfermedad introducida en América tras el contacto con los europeos durante el período de la conquista²¹⁻²⁸.

Las epidemias de viruela, sarampión, influenza y sífilis ocurridas durante el período colonial tuvieron un impacto significativo en los pueblos indígenas de las Américas. Se estima que, en ciertas áreas, las tasas de mortalidad alcanzaron hasta el 90% o más de la población indígena. Estas cifras son impactantes y reflejan la devastación sufrida por las comunidades indígenas ante enfermedades para las cuales no tenían inmunidad^{21, 27, 28}.

El ejemplo del gen *TRK2* (Tyrosine Kinase 2), estudiado en varias poblaciones del mundo, ha evidenciado que variantes en homocigosis predispone a la tuberculosis, sin embargo, al evaluar la evolución de este gen y sus variantes de riesgo, se encontró que este gen ha mutado hacia la versión normal, que no conlleva riesgo de enfermedad, y esta preferencia hacia el alelo normal, por selección natural, se ha producido en los últimos 4 mil años. Estos hallazgos suponen un potencial extraordinario de adaptación y evolución del ADN en presencia de los agentes infecciosos²⁹.

Otro ejemplo es el VIH-1, que ilustra cómo los patógenos pueden evolucionar hasta convertirse en agentes infecciosos en los humanos. El VIH-1 es un virus que se originó en los chimpancés y se transmitió a los humanos al comer carne de animales infectados. A medida que el virus se propagó en la población humana, evolucionó para infectar a los humanos de manera más efectiva y para propagarse de persona a persona. Hoy el VIH-1 es un patógeno que se encuentra sólo en humanos y no puede infectar a los animales³⁰⁻³¹.

Genética de la resistencia o susceptibilidad a las infecciones

Las variaciones en los genes relacionados con el sistema inmunológico pueden afectar la capacidad de un organismo para combatir infecciones. Estas variaciones genéticas pueden heredarse y transmitirse de generación en generación³²⁻³⁵. Los individuos con variaciones genéticas que los hacen más susceptibles a la infección pueden tener una menor supervivencia y un menor éxito reproductivo^{9, 32-36}.

El estudio y descubrimiento de genes asociados con la susceptibilidad y resistencia a infecciones requiere una metodología integral, que incluye estudios de asociación genética y enfermedades (GWAS), análisis genéticos y genómicos, estudios de expresión génica e inmunológica. Los enfoques computacionales y matemáticos son esenciales para abordar la complejidad de los procesos biológicos involucrados. Por último, la construcción y análisis de redes de interacción molecular, conocidas como interactomas, ofrece una perspectiva integral de cómo las moléculas interactúan y coordinan funciones biológicas específicas³⁶⁻⁴⁶.

El interactoma se refiere a la totalidad de interacciones físicas y funcionales entre moléculas dentro de una célula, tejido u organismo en particular. Esto incluye interacciones entre proteínas, proteínas y ácidos nucleicos, proteínas y lípidos y, entre otras biomoléculas. Esta metodología de análisis se extiende a las redes de enriquecimiento, utilizadas para comprender las relaciones funcionales de genes y éstas con procesos biológicos, celulares y metabólicos.

El concepto de interactoma surgió en la década de 1990 con el objetivo de comprender mejor las redes de interacción entre moléculas en los sistemas biológicos. El primer interactoma completo de un organismo se creó en 2002 para la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Desde entonces, se han realizado interactomas de otros organismos, incluidos los humanos. De hecho, el Proyecto de Interactoma Humano (Human Interactome Project), se inició en 2002. El objetivo de este proyecto fue identificar y caracterizar las interacciones proteína-proteína en el organismo humano utilizando técnicas experimentales y bioinformáticas³⁶⁻⁴⁶.

Estudiar el interactoma nos permite comprender cómo interactúan las moléculas para realizar funciones biológicas específicas. Estas interacciones pueden estar involucradas en una variedad de

procesos celulares, que incluyen: señalización celular, regulación genética, transporte molecular, respuestas inmunitarias y muchas otras o, las interacciones pueden ser físicas, como las interacciones proteína-proteína, o funcionales, como las interacciones proteína-ADN o proteína-ARN³⁶⁻⁴⁴. La red de enriquecimiento se construye mediante el análisis de datos de expresión génica o datos de perfiles genómicos obtenidos de experimentos de alto rendimiento, como microarrays de ADN o secuenciación de ARN. El objetivo principal es identificar y agrupar conjuntos de genes que estén coordinadamente regulados o que estén relacionados funcionalmente.

Las variaciones genéticas, como mutaciones o variantes polimórficas, pueden alterar estas interacciones y afectar tanto la estructura como la función de las proteínas, lo que a su vez influye en los procesos biológicos subyacentes, como la resistencia o susceptibilidad a las enfermedades. Además, el conocimiento del interactoma puede conducir a la identificación de nuevos objetivos terapéuticos, el desarrollo de fármacos y la predicción de respuestas a tratamientos específicos, incluida la aparición de multirresistencias a fármacos^{37, 41, 43, 45}.

Existen varios genes que están implicados en la resistencia y susceptibilidad a las infecciones. Estos genes pueden afectar diferentes aspectos del sistema inmune, la respuesta inflamatoria y la capacidad del organismo para reconocer y combatir patógenos. En la Tabla 1, se exponen algunos grupos de genes relacionados con la resistencia y susceptibilidad a las infecciones^{9, 31-46}. Las variantes genéticas que presentan estos genes están determinando fallos en la regulación de la expresión genética, cambios del ARN, cambios en la estructura de las inmunoglobulinas, modulación de la respuesta inmune, interacciones anómalas con otros genes y factores ambientales.

Con los genes conocidos, relacionados a susceptibilidad y resistencia y haciendo un análisis inverso de gen a proteína, se diseñó un gráfico de interacciones proteicas o interactoma (Figura 1). Los genes codifican proteínas, y estas proteínas interactúan en el interactoma para llevar a cabo funciones biológicas. Las variaciones genéticas pueden afectar las interacciones en el interactoma y contribuir a enfermedades. El estudio de estas interacciones es fundamental para comprender los procesos biológicos y su relación con la genética. Si los genes producen proteínas y en la mayoría de ocasiones tienen las mismas denominaciones, aplicando el programa de análisis de gen-proteína UniProt (www.uniprot.org) y consultando la página GeneCards (gencard.com), en último caso, estamos mostrando correlaciones de genes³⁶⁻⁴⁶.

El interactoma es generado por String Software³⁸ y se puede observar las distintas correlaciones complejas del sistema de defensa ante agresores infecciosos, adicionalmente con el software UniProt³⁹ hemos correlacionado las proteínas con su origen genético y con sus genes con los mismos nombres, por lo que podemos utilizar, el interactoma, como referencia de interacciones genéticas

complejas en la respuesta a infecciones. Se utilizó la página GeneCards⁴⁰, para ubicar y designar cada proteína del interactoma con el gen y la estructura molecular de cada una.

Los datos del interactoma revelan que entre todas las proteínas analizadas (n=70), producto de genes del mismo nombre, existe una correlación del 0,669. La Tabla 2, muestra las enfermedades relacionadas a interacciones proteicas anómalas, por ende, producto de mutaciones o variantes genéticas, resultantes del análisis del interactoma de proteínas/genes. Cada proteína implicada en el interactoma tiene una función conocida y estas funciones se las observa en diferentes manifestaciones patológicas³⁸⁻⁴⁰.

Se han identificado varios genes asociados con la predisposición y la resistencia a enfermedades infecciosas, incluidos los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), el gen *CISH* y los genes involucrados en el metabolismo lipídico y la respuesta inmune. La genética individual puede influir en la respuesta a diferentes tipos de infecciones, por lo que la lista de genes, que abarca 70 genes, no es definitiva ni completa, por lo que existen muchos otros genes involucrados en la respuesta inmunitaria y la susceptibilidad a las infecciones, muchos de ellos por conocer, pudiendo llegar a 153 genes³⁸.

El análisis ontológico de los 70 genes arroja al menos 17 nodos funcionales de interacción proteica y genética, congruentes con diferentes caminos (pathways) funcionales como son: Activación de receptores inmunológicos, activaciones del receptor de señalización transmembrana, activación de receptores para virus, activación de la 2-5-oligoadenilato sintetasa, activación de reguladores de las funciones moleculares, activación de nucleosidasa NAD(P) y NAD nucleotidasa generadora de ADP-ribosa cíclica, unión a receptores de citoquinas y activación de citoquinas, unión de receptor de señalización y activación del receptor, enlaces proteicos y unión de proteínas idénticas, unión de antígenos, unión al receptor del factor de necrosis tumoral, unión de péptidos y antígeno peptídicos, unión de lipopéptidos, unión de lipopolisacáridos y actividad del receptores de inmunidad, unión de quimiocinas CC y activación del receptor, unión beta amiloide y unión al receptor de quimiocina CCR2. Esto significa que los genes y sus proteínas se interrelacionan como grupos comunes de desencadenamiento de defensa eficiente o no, ante los agentes infecciosos^{43, 45, 46}.

Utilizando el enfoque genómico de redes y de enriquecimiento genómico se obtuvo tres puntos esenciales:

1. Se identificaron todos los genes relacionados con resistencia y susceptibilidad a las infecciones. Consideramos estudios en donde se describen genes y variantes genéticas asociadas con cambios en expresión génica, alteraciones en la estructura del ARN, modificaciones en la conformación de las inmunoglobulinas, modulación de la respuesta inmunitaria, interacciones anómalas con otros genes y la influencia de factores ambientales^{9, 31-46}. La Tabla 1 presenta algunos grupos de genes relevantes

en este contexto, ofreciendo una visión general de su contribución a la resistencia y susceptibilidad a las infecciones.

2. Se analizó todas las interacciones descritas para este conjunto de datos utilizando la base de datos BioGrid y se descargó toda la información sobre interacciones, tanto físicas como predichas. Aplicamos un análisis de enriquecimiento para evaluar conceptos tanto funcionales como de vías de señalización.

A partir de esta información, construimos una red de interacción proteína-proteína utilizando la base de datos BioGrid (<https://thebiogrid.org/>), identificando 57 de los 71 genes descritos en la Tabla 1. Esta base de datos adicionó 1.049 genes (nodos) que interactúan con los estudiados, permitiéndonos construir una red de 1.106 genes y 1.910 interacciones. La integración y análisis de esta información se realizó mediante el programa Cytoscape, aplicando un análisis topológico para identificar características estructurales clave de la red. Además, realizamos un análisis de enriquecimiento usando la plataforma Gprofiler (<https://biit.cs.ut.ee/gprofiler/gost>) para interpretar las rutas biológicas sobrerrepresentadas. Este análisis consideró términos de enriquecimiento estadísticamente significativos, enfocados en procesos biológicos y rutas metabólicas provenientes de las bases de datos KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) (<https://www.genome.jp/kegg/>) y Reactome (<https://reactome.org/>).

El análisis de enriquecimiento de la red de interacción enfatiza, estadísticamente, procesos relacionados con el sistema inmunológico y vías de señalización de sistema inmune sobre todo innato, lo que subraya el importante papel de la red en la mediación de las respuestas inmunes y las interacciones con estímulos bióticos.

Como se observa en la Figura 2, procesos biológicos como la respuesta al estrés, la regulación de los procesos del sistema inmunológico y las interacciones entre especies sugieren que la participación de las proteínas estudiadas se relaciona principalmente con la activación de amplias funcionalidades inmunes, desde respuestas básicas al estrés hasta interacciones complejas entre especies. Asimismo, las vías de señalización de citoquinas en el sistema inmunológico, la señalización JAK-STAT, la señalización NF-kappa B y las vías del receptor tipo Toll, señalan a estas rutas como las más representativas dentro de la red inmersas en la modulación y respuesta inmune⁴⁷⁻⁵⁰.

Estas vías son fundamentales para el inicio y la regulación de las respuestas inmunitarias^{43, 45, 46}, lo que señala objetivos potenciales para la intervención terapéutica, especialmente en enfermedades caracterizadas por desregulación inmunitaria o respuestas inflamatorias. La relación de estos resultados con los mecanismos de respuesta inmune conocidos, valida la relevancia de su análisis de

red y proporciona una base sólida para una mayor exploración de enfermedades y estrategias terapéuticas relacionadas con el sistema inmunológico.

El análisis topológico de la red de interacción de proteínas proporciona información sobre la organización estructural y funcional de la red (Figura 2 A). De todas las métricas arrojadas por el análisis, utilizamos el grado de interacción de los nodos estudiados (Degree) para definir “centros” o Hubs de conexión en la red, y la “Centralidad de intermediación” como medida de la frecuencia con la que aparece un nodo en los caminos más cortos entre otros nodos (Figura 2 B). Valores altos en esta métrica definen puntos de control críticos o cuellos de botella en la red^{51, 52}. Encontramos que los genes *CD79B*, *TNF*, *TYK2*, *POLD1*, *BCR* y *HBB* son los “centros” con mayor grado de conexión en la red analizada. La identificación de estos “nodos centrales” subraya sus posibles funciones en la respuesta inmune y los mecanismos de defensa de patógenos. *CD79B* y *BCR* son parte integral del complejo receptor de células B e influyen en las respuestas inmunes adaptativas^{53, 54}, mientras que el *TNF* es una citocina fundamental involucrada en la inflamación sistémica⁵⁵, crucial para controlar la infección, pero también implicada en enfermedades inflamatorias⁵⁶. *TYK2*, parte de la vía de señalización JAK-STAT, es clave para la señalización de varios interferones y citoquinas de tipo I, lo que influye tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa⁵⁷. *POLD1*, aunque está asociado principalmente con la replicación y reparación del ADN⁵⁸, puede tener funciones en el sistema inmunológico que son menos estudiadas, pero potencialmente significativas, particularmente en términos de estabilidad genómica en células inmunes que proliferan rápidamente⁵⁹. Por último, el *HBB*, parte del complejo de hemoglobina, es fundamental en el transporte de oxígeno, pero también desempeña un papel en la modulación de la respuesta al estrés oxidativo durante las infecciones^{60, 61}. Estos “centros”, al estar altamente interconectados dentro de la red, sugieren que no solo desempeñan funciones individuales en la respuesta a la infección, sino que también pueden interactuar de manera sinérgica, ofreciendo posibles objetivos estratégicos para mejorar la resistencia a la infección y comprender los mecanismos de susceptibilidad.

Las células inmunitarias, como los linfocitos, los macrófagos y las células dendríticas, detectan y destruyen los patógenos invasores. Las proteínas del sistema inmunitario, como las inmunoglobulinas, los interferones y las citoquinas, ayudan a regular y coordinar la respuesta inmunitaria. Fallos en la construcción genética de estos elementos están asociados al desarrollo de enfermedades³³⁻³⁷. Es interesante notar que, el análisis de la red de interacción de proteínas pondera a citoquinas, genes del antígeno leucocitario humano (HLA) y receptores tipo Toll (TLR) como genes asociados con mecanismos fundamentales de resistencia o susceptibilidad a infecciones. Cada grupo de proteínas contribuye de manera única a la capacidad del sistema inmunológico para defenderse contra patógenos (Tabla 3).

Las citocinas son moléculas de señalización que median y regulan la inmunidad, la inflamación y la hematopoyesis⁶². Variantes genéticas en este grupo de proteínas, como por ejemplo en el gen que codifica el receptor de interleucina-23 (*IL-23*), se han relacionado con susceptibilidad a la enfermedad inflamatoria intestinal y a las infecciones fúngicas. Asimismo, variantes genéticas en interleucina-6 (*IL-6*) y factor de necrosis tumoral alfa (*TNF-α*) se asocian con una mayor gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19^{37, 41-44, 63-65}. La presencia de *IFNAR1*, *IFNAR2*, *IL10*, *IL4*, *IL4R*, *IL6ST* y *TNF* en nuestra red de interacción indica su papel en la orquestación de las respuestas inmunitarias. Citocinas como *TNF* e *IL6* participan en la respuesta inflamatoria aguda, que es crucial para controlar la propagación de la infección⁶⁶. Por el contrario, las citoquinas reguladoras como *IL10* e *IL4* pueden modular la respuesta inmune para prevenir la sobre activación, lo que puede provocar daño tisular o trastornos autoinmunes^{67, 68}. El equilibrio en la señalización de las citoquinas puede dictar el resultado de una infección, por lo que el estudio de las proteínas antes mencionadas puede mejorar la descripción de procesos de eliminación efectiva del patógeno o susceptibilidad debido a una respuesta inflamatoria descontrolada.

Las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), también conocidas como grupo de antígeno leucocitario humano (HLA), desempeñan un papel crucial en la respuesta inmunológica al facilitar el reconocimiento de moléculas extrañas por parte del sistema inmune. Estas proteínas son esenciales para la presentación de antígenos a las células T, lo que permite la identificación y eliminación de patógenos⁶⁹. En el contexto de la enfermedad de Lyme, una infección transmitida por la picadura de garrapatas y causada por la bacteria *Borrelia burgdorferi*, se ha observado que ciertas variantes genéticas en los genes HLA, específicamente *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1*, están vinculadas con una susceptibilidad aumentada a esta enfermedad^{37, 41, 64}. Variantes moleculares en estos genes influyen significativamente en la capacidad del huésped para responder a la infección, destacando la importancia de los polimorfismos genéticos en la patogénesis de enfermedades infecciosas.

Por otro lado, los receptores tipo Toll (TLRs) constituyen componentes fundamentales del sistema inmune innato, actuando como sensores moleculares esenciales en la detección de patógenos. Estos receptores identifican estructuras altamente conservadas denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), característicos de microorganismos invasores. Al ser activados, los TLR inician cascadas de señalización que provocan respuestas inflamatorias y activan mecanismos de defensa cruciales, incluyendo la producción de citoquinas y la activación de células efectoras⁷⁰⁻⁷². Esta capacidad de respuesta rápida y generalizada es vital para la defensa inmediata contra infecciones y facilita la transición entre la inmunidad innata y la adaptativa mediante la influencia en la activación y maduración de células del sistema inmune adaptativo⁷³. Variaciones genéticas en los

genes que codifican para los TLR pueden modificar significativamente la eficacia del sistema inmune innato en el reconocimiento y la respuesta adecuada a los PAMPs⁷⁴. Dichas variaciones pueden resultar en respuestas inmunes atenuadas o sobre activadas, incrementando la susceptibilidad a infecciones, como en el caso de la tuberculosis^{37, 41-44}, o predisponiendo a respuestas inflamatorias crónicas. Nuestro análisis de redes identifica a *TLR1*, *TLR2*, *TLR3*, *TLR4* y *TLR7* como nodos centrales en la susceptibilidad a patógenos. Estos TLR son cruciales no solo para el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos, sino también para desencadenar respuestas inmunes innatas y modulares posteriores respuestas adaptativas. Su posición central en la red subraya su papel primordial en la detección inicial y la respuesta a agentes infecciosos.

La ponderación de estos grupos en el análisis de red proporciona una visión profunda de las contribuciones colectivas e individuales a la funcionalidad del sistema inmunológico, destacando cómo los desequilibrios o deficiencias en cualquiera de estos componentes podrían conducir a una mayor susceptibilidad a las infecciones, mientras que el funcionamiento y la interacción óptimos confieren resistencia. Comprender estas dinámicas es esencial para desarrollar intervenciones que tengan como objetivo estimular las respuestas inmunitarias y gestionar eficazmente las enfermedades relacionadas con las infecciones.

3. Se identificaron los clústeres centrales dentro de la red al utilizar Mcode y se exploró las posibles asociaciones de enfermedades con la red analizada (<https://apps.cytoscape.org/apps/mcode>).

El análisis de clústeres y enfermedades con alta significancia en la red analizada se presenta en la Tabla 4.

La variabilidad genética entre los microorganismos también puede influir en su agresividad, o en la resistencia a los antimicrobianos. En el juego adaptativo de la evolución, los agentes infecciosos hacen su mejor trabajo para escapar del sistema inmune (presión selectiva), y para ello cambian con frecuencias sus genomas^{37, 41-44, 63}. Justamente aquí radica la dificultad de tratamientos efectivos, resistencias nuevas y la imposibilidad de diseñar vacunas.

Genética de la inmunidad y su papel en la resistencia o susceptibilidad a infecciones

Las células inmunitarias, como los linfocitos, los macrófagos y las células dendríticas, detectan y destruyen los patógenos invasores. Las proteínas del sistema inmunitario, como las inmunoglobulinas, los interferones y las citoquinas, ayudan a regular y coordinar la respuesta inmunitaria. Fallos en la construcción genética de estos elementos están asociados al desarrollo de enfermedades³³⁻³⁷.

Los determinantes genéticos y funcionales de los mecanismos de defensa a las infecciones hacen que la mayoría de las personas se recuperen completamente de las infecciones, hay casos en los que una infección puede tener consecuencias graves o incluso mortales.

Desde el papel de la inmunidad en la resistencia o susceptibilidad a las infecciones existen grupos de genes relacionados a este comportamiento defensivo, estos genes se presentan en la Tabla 3.

Las variantes genéticas que involucran a la respuesta a infecciones, determinan algunas características funcionales como: configuración de las cadenas de las inmunoglobulinas, comportamiento y elevación de células B, organización del sistema HLA, participación en la respuesta inflamatoria, actividades del sistema del complemento, conformación de citoquinas, y receptor y conformación molecular de enzimas implicadas en la maduración de las inmunoglobulinas³³⁻³⁵.

La susceptibilidad a enfermedades infecciosas puede deberse a mutaciones en los genes que codifican proteínas de defensa. Algunos ejemplos aclaratorios: las mutaciones en el gen que codifica el receptor de interleucina-12, interleucina-1 y variantes en el gen *TLR2*, que codifica el receptor de tipo Toll 2, se han asociado con la susceptibilidad a la infección por tuberculosis en poblaciones de riesgo^{37, 41-44}. El gen que codifica el receptor de interleucina-23 (*IL23R*), está implicado en la susceptibilidad a la enfermedad inflamatoria intestinal y a las infecciones fúngicas. Adicionalmente, el *IL23R*, es una citoquina que estimula la producción de citoquinas inflamatorias y activa las células inmunitarias, que ayudan a combatir las infecciones por hongos^{37, 41, 44}.

El gen *FUT2*, que codifica una enzima implicada en la síntesis de antígenos de superficie celular, se asocia con una mayor susceptibilidad a las infecciones por norovirus y rotavirus. Las personas con mutaciones en el gen *FUT2* no pueden producir ciertos antígenos que combaten estas infecciones virales^{37, 41, 63}.

El gen *IFITM3* codifica una proteína que ayuda a prevenir la entrada del virus de la gripe en las células. Los individuos que llevan una copia de una variante genética tienen un mayor riesgo de infección y hospitalización por gripe^{37, 42, 63}.

En la enfermedad de Lyme causada por la bacteria *Borrelia burgdorferi*, que se transmite por la picadura de garrapatas, se conoce que las variantes genéticas en los genes *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1*, que codifican para moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), están asociadas con una mayor susceptibilidad a esta enfermedad^{37, 41, 64}.

Las variantes genéticas en los genes que codifican para las citoquinas interleucina-6 (*IL6*) y factor de necrosis tumoral alfa (*TNF-α*) se asocian con una mayor gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19. La identificación de estas variantes genéticas puede ayudar a comprender mejor la patogenia de la enfermedad y desarrollar nuevas terapias^{37, 41-44, 63-65}.

Evolutivamente, la variación genética involucra la producción idónea o no de inmunoglobulinas, que desembocan en una mayor diversidad de anticuerpos, mayor o menor afinidad y especificidad de estos anticuerpos y, respuesta inmune individual^{65, 75, 76}.

Individuos con enfermedades de origen genético, sea por mutación nueva de un gen o herencia familiar, tienen mayor o menor propensión a enfermedades infecciosas oportunistas, la Tabla 5 muestra algunas enfermedades de origen genético y su clasificación internacional (OMIM)⁷⁷, que tienen mayor predisposición a infecciones.

Los síntomas y signos comunes que hacen sospechar sobre una deficiencia o variante genética de predisposición a infecciones, o una enfermedad genética con riesgo de infecciones son^{65, 76}: Infecciones recurrentes, infecciones graves o persistentes, retraso en el crecimiento y desarrollo, síntomas respiratorios crónicos, problemas gastrointestinales recurrentes, fatiga crónica, inflamaciones recurrentes, problemas neurológicos, trastornos alimentarios, problemas de los sentidos básicos y enfermedades oportunistas (Tabla 6).

Algunas enfermedades relacionadas a genes específicos de resistencia o susceptibilidad

HIV y SIDA

Muchos genes se han relacionado con la susceptibilidad y resistencia a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁷⁸⁻⁸², que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Genes como Transportina 3 (*TNPO3*) ha mostrado que su ausencia, la forma mutante, determina resistencia absoluta a la infección por HIV. Junto a estos genes están otros transportadores de proteína intranucleares como el *CPSF6* y *SC35*.

Por otro lado, se ha demostrado que las variaciones genéticas en los genes C-C de los receptores de quimiocina 5 (*CCR5*), el C-X-C gen quimiocina receptor 4 (*CXCR4*) y el *SDF1* gen quimiocina (*CXCL12*), que codifican receptores de quimiocinas, están asociadas en homocigosis, con una mayor susceptibilidad a la infección por VIH⁷⁸⁻⁸².

Las cifras en el Ecuador muestran que para el gen *CCR5* y otros dos asociados a resistencia, los ecuatorianos tienen mutaciones en las regiones genéticas que proporcionan resistencia en el 0,5% de individuos para el *CCR5*, 16% para el *CCR2* y 48% para el *SDF1*. Aunque estos datos no muestran una asociación directa con resistencia a la infección por HIV, ya que todos los individuos analizados (n=50) son heterocigotos para las mutaciones encontradas, y la resistencia se presenta en homocigocis para las mutaciones³¹.

Lo que significa estos hallazgos en términos generales, es que, a parte de la situación social de hacinamiento, promiscuidad, limitados servicios básicos, incultura de salud sexual, etc., los genes tienen mucho que decir sobre la resistencia o susceptibilidad. En Europa, la presencia de mutaciones

de resistencia al HIV⁷⁸⁻⁸², es mucho más alta, llega al 26% de la población, mientras que en Latinoamérica es de 4%.

Amebiasis

Las altas infestaciones por amebas son un problema de salud pública, sobre los genes de predisposición y resistencia, se ha demostrado que algunos genes de inmunidad innata, como el gen de la interleucina-8 (*IL8*) y el gen del factor de necrosis tumoral alfa (*TNF-α*), están asociados con un mayor riesgo de infección amebiana. Estos genes codifican proteínas que desempeñan funciones importantes en la respuesta inflamatoria y la defensa del huésped contra las infecciones. Un estudio ha descubierto que las personas con determinadas mutaciones genéticas en el gen *IL8* tienen un mayor riesgo de infección por *Entamoeba histolytica*⁸³⁻⁸⁵.

Los genes de la inmunidad adaptativa, como los del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), están asociados con la susceptibilidad a las infecciones amebianas. El MHC presenta antígenos a los linfocitos T y desencadena una respuesta inmune específica. Ciertas variaciones genéticas en el gen MHC están asociadas con un mayor riesgo de infección por *Entamoeba histolytica*⁸³⁻⁸⁵.

La inflamación es una respuesta inmune que puede ser beneficiosa o perjudicial para el huésped. Se ha demostrado que ciertos genes relacionados con la inflamación, como el gen de la interleucina-1 beta (*IL1β*) y el gen del receptor tipo peaje 2 (*TLR2*), están asociados con la susceptibilidad a las infecciones amebianas. Personas con cierta variación genética en el gen *IL1β* tienen mayor riesgo de infectarse⁸³⁻⁸⁵.

Adicionalmente, los genes que codifican proteínas implicadas en la formación y el mantenimiento de la barrera epitelial, como el gen de la filagrina y el gen del receptor tipo peaje 4 (*TLR4*), están asociados con la susceptibilidad a las infecciones amebianas. Personas con variaciones genéticas en el gen de la filagrina tienen un mayor riesgo de infección⁸³⁻⁸⁵.

Existe la duda de si una persona con un genoma específico, tiene mayor predisposición a una amebiasis intestinal o una visceral o hepática. Lo más probable es que factores del huésped (genes) y del parásito (serotipo) jueguen un papel clave para infecciones localizadas o extendidas⁸³⁻⁸⁵.

Malaria

Es causada por el parásito intracelular *Plasmodium* y transmitida a través de la picadura del mosquito *Anopheles*. La susceptibilidad a la malaria está influenciada por factores genéticos y ambientales. En Ecuador, durante el año 2020 se notificaron 1.946 casos: 236 por *P. falciparum* y 1.710 por *P. vivax*, dos únicos tipos encontrados en el país^{86, 87}.

Uno de los genes más estudiados es el gen de la hemoglobina beta (*HBB*). La mutación más común en este gen es la mutación de la hemoglobina S (HbS), que causa la anemia falciforme. Se ha demostrado que las personas heterocigotas para la mutación HbS son más resistentes a la infección por *Plasmodium falciparum*, la especie de *Plasmodium* responsable de la mayoría de los casos de malaria en África. De hecho, los glóbulos rojos que portan la mutación HbS están menos adaptados a la replicación del parásito. Sin embargo, las personas homocigotas para la mutación HbS tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves de la malaria, como anemia grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, trombosis por taponamiento capilar por células rojas en forma de media luna⁸⁶⁻⁸⁸.

En Ecuador, existen varios estudios sobre la hemoglobina S, dependiendo de la región y la etnia. En población afroamericana de la zona más afectada de malaria, la provincia de Esmeraldas, los resultados muestran que el 75,7% de la población estudiada presenta hemoglobina normal y 24,3% tienen variantes de hemoglobina. La variante más frecuente fue Hb.AS con 84,9%, seguida de Hb.AF 9,6%, Hb.SS 2,7%, Hb.FS 2,4% y Hb.FF 0,3%. Otros datos muestran que existe prevalencia del 8,3% (IC95%=4,7%-12,2%) de hemoglobina C y del 0,5% (IC95%=0,0%-1,3%) de hemoglobina S. Pero se ha detectado también una prevalencia del 16% de hemoglobina S en niños de ascendencia afro. Estas variantes fueron de carácter heterocigoto (AC y AS respectivamente)⁸⁶⁻⁹⁰.

Además de la mutación HbS, se han identificado otros genes que pueden proporcionar cierto grado de resistencia a la malaria. Estos incluyen variantes genéticas en los genes de la hemoglobina C, la hemoglobina E y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (*G6PD*) que, según los datos del Ecuador, llega hasta el 10% de prevalencia en regiones expuestas a malaria. Otro marcador genético relacionado a la resistencia por *Plasmodium vivax*, es el factor Duffy negativo, y en Ecuador se encuentra en el 11% de población afrodescendiente, y dentro de estos individuos, se encuentra 4% reactivo a *P. vivax* y 2% reactivo a *P. falciparum*⁸⁶⁻⁹⁰.

Se han identificado otros genes que pueden influir en la susceptibilidad a la malaria, incluidos los que codifican proteínas del sistema inmunológico, como el receptor tipo Toll 1 (*TLR1*), la interleucina 10 (*IL10*) y las células del parásito, así como con la proteína de unión 1 (PfEMP1). Se ha demostrado que individuos con variantes en los genes que codifican proteínas implicadas en la producción de glóbulos rojos, como el gen del factor estimulante de la eritropoyesis (*EPO*) y el gen de la banda 3 de la membrana de los glóbulos rojos (*SLC4A1*), tienen probabilidades de tener malaria, y las variantes de este último gen están asociadas con una mayor susceptibilidad a la malaria grave⁸⁶⁻⁹⁰.

Algunas variantes de los genes del MHC y HLA se han asociado con una mayor o menor susceptibilidad a la malaria⁸⁸. También se han identificado variantes en genes implicados en la

respuesta inflamatoria, como el gen del factor de necrosis tumoral (*TNF*), proteína implicada en la inflamación y la apoptosis, asociadas con una mayor susceptibilidad a la malaria grave.

Enfermedad de Chagas

Se estima que alrededor de 8 millones de personas en todo el mundo están infectadas por *Trypanosoma cruzi*, que desencadena la enfermedad de Chagas. En Ecuador según cifras del Ministerio de Salud Pública, en el año 2020 se notificaron 113 casos de Enfermedad de Chagas: 101 casos de Chagas Crónico y 12 casos de Chagas Agudo. Aunque la mayoría de las personas infectadas no desarrollan ningún síntoma, la enfermedad puede ser grave en algunos casos, especialmente en personas con sistemas inmunológicos debilitados⁹¹.

Ciertos genes están asociados con un mayor riesgo de infección y al desarrollo de enfermedades sintomáticas⁸⁸⁻⁹¹, entre éstos se encuentran: Genes del sistema inmunológico, genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y genes de citoquinas. Se conoce que ciertas variantes del gen MHC están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad sintomática, al igual que los genes de respuesta a la inflamación, como los que codifican la interleucina-10 (*IL-10*) y la interleucina-6 (*IL-6*)⁹¹⁻⁹⁴.

Los genes de respuesta al estrés oxidativo, causado por un exceso de radicales libres en el organismo, como el gen de la enzima superóxido dismutasa (*SOD*), están asociados con la susceptibilidad a la enfermedad de Chagas⁹¹⁻⁹⁴.

Se ha observado que genes de respuesta al daño del ADN por infección de *T. cruzi*, como el gen de la enzima polimerasa delta (*POLD1*) y variantes en otros genes reparadores, incluso podrían dañar el propio ADN de las células del huésped, contribuyendo al desencadenamiento de los efectos de la enfermedad de Chagas⁹¹⁻⁹⁴.

Un estudio de polimorfismo de nucleótido simple (SNPs) de genes asociados a cardiopatía producida por *T. cruzi*, no mostró a ningún SNP asociado con la miocardiopatía. Dos SNPs (rs4149018 y rs12582717) están asociados con la miocardiopatía, estos se encuentran en el cromosoma 12p12.2 en el gen *SLCO1B*. Se identificaron 44 SNPs adicionales asociados con seis rasgos de la enfermedad de Chagas: fracción de eyección, PR, QRS, intervalos QT, niveles de anticuerpos mediante EIA y parasitemia mediante PCR⁹¹⁻⁹⁴.

Tuberculosis

En Ecuador, la tuberculosis sigue siendo un importante problema de salud pública. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2020, la incidencia estimada de tuberculosis en Ecuador fue de aproximadamente 24 casos por cada 100.000 habitantes. El número estimado de

muerres por tuberculosis aumentó en 34% y la incidencia el 9,4%. Además, la tasa de mortalidad por tuberculosis en Ecuador es aproximadamente 1,5 casos por cada 100.000 habitantes en el mismo año⁹⁵.

La tuberculosis es una enfermedad multifactorial que involucra diversos factores genéticos y ambientales. Aunque se han identificado varios genes asociados con un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis, las interacciones entre estos genes y los factores ambientales son complejas y aún se están estudiando en detalle⁹⁵⁻¹⁰⁰.

Uno de los genes más estudiados asociados con la susceptibilidad a la tuberculosis es el gen *NRAMP1* (proteína 1 de macrófagos asociada a la resistencia natural). Las variaciones genéticas en *NRAMP1* se asocian con un mayor riesgo de infección y enfermedad de tuberculosis. Este gen participa en la regulación del sistema inmunológico y desempeña un papel en la respuesta de los macrófagos a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*⁹⁵⁻¹⁰⁰.

Otro gen importante asociado con la susceptibilidad a la tuberculosis es el gen *IFNG* (interferón gamma). Las mutaciones en *IFNG* se asocian con un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa⁹⁵⁻¹⁰⁰.

Además de estos genes, también se conoce otras mutaciones asociadas con la susceptibilidad a la tuberculosis, incluidos genes relacionados con la vía de señalización del factor de necrosis tumoral alfa (*TNF-α*) y genes relacionados con respuestas inmunes innatas como los *TLRs* (Toll-Ljke Receptor) y *CISH* (proteína que contiene SH2 inducible por citoquinas)⁹⁵⁻¹⁰⁰.

TYK2 (Tyrosine Kinase 2) cuya presencia en homocigosis aumenta el riesgo a manifestar la enfermedad. Este gen es muy interesante, ya que se ha observado que las variantes de susceptibilidad tienden a bajar la incidencia de tuberculosis en los últimos 4 mil años⁶⁹⁻⁷².

Además de los genes mencionados anteriormente, existen otros genes asociados con la susceptibilidad a la tuberculosis, entre estos⁹⁵⁻¹⁰⁰:

El gen *VDR* codifica el receptor de vitamina D, que juega un papel importante en la respuesta inmune a la tuberculosis. Varias variaciones genéticas en este gen se asocian con un mayor riesgo de tuberculosis.

Variaciones en el gen *IL10* se asocian con un mayor riesgo de tuberculosis porque pueden afectar la producción de IL10 y la capacidad del sistema inmunológico para controlar la infección.

Las mutaciones en genes que codifican las subunidades de *IL12*, como *IL12A* e *IL12B*, se asocian con un mayor riesgo de tuberculosis. La interleucina 6 es otra citocina implicada en las respuestas inmunitarias.

Variaciones en genes relacionados con la vía de la interleucina *IL17*, como la *IL17A* y la *IL17F*, están asociadas con el riesgo de tuberculosis pulmonar.

COVID-19

Entre los factores de predisposición a la infección por SARS-COV-2 se han descrito algunos como el grupo sanguíneo, la etnia, el origen humano y la cantidad de genes neandertales, genes de autoinmunidad, HLA, genes de falla cardíaca o renal, entre otros factores. En la búsqueda de genes de predisposición se deben considerar al menos tres grupos: genes con variantes raras, genes con variantes comunes y genes asociados con formas clínicas de la enfermedad, lo que permitiría descifrar los diferentes pasos moleculares que el virus y su patogenicidad producen.

La infección por SARS-CoV-2, como otras infecciones, involucra al menos tres aspectos: la capacidad patogénica del virus, la susceptibilidad genética y la interacción virus-huésped en un ambiente. Para varios virus, está demostrado que tienen receptores celulares específicos de unión con las células y son determinantes en la entrada o no del virus a las células^{41, 101-104}.

Para el virus SARSCoV-2, se conoce que el receptor ACE2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2), es clave para que el virus se adhiera a la membrana celular del epitelio pulmonar, al neumocito. El receptor ACE2 tiene su gen específico con el mismo nombre localizado en el cromosoma Xp22.2 y tiene a su vez interacciones con algunos genes^{41, 101-104}.

En un estudio que realizamos sobre genes de predisposición a la infección por SAR-COV-2, estudiamos las interacciones de proteínas que tengan relación con la entrada, sintomatología y progreso de la COVID-19 y con otras proteínas similares o coadyuvantes. Estas interacciones son extremadamente importantes para comprender la fisiopatología de la enfermedad y sus distintos niveles de efectos observados como asintomáticos leves, moderados y graves, espectro conocido como heterogeneidad clínica. La heterogeneidad de los síntomas puede reflejar la heterogeneidad de las interacciones proteicas⁴¹.

Los genes controlan estas interacciones entre proteínas y las vinculan a variaciones clínicas. Describimos 45 proteínas, entre ellas, 38 tienen correlaciones fuertes o moderadas con respecto a susceptibilidad al COVID. Once de estas proteínas son proteínas que muestran interacciones y fuertes expresiones sinérgicas: *ACE2*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *REN*, *MME*, *PRCP*, *MEP1A*, *MEP1B*, *XPNPEP2* y *DPP4*^{41, 101-104}.

El análisis de interacciones, muestra que seis proteínas tienen funciones y actividades homólogas. La correlación promedio de estas 11 proteínas fue de 0,844. Lo que significa que están involucradas en la susceptibilidad. Estas once proteínas son las más correlacionadas con las funciones de renina-angiotensina, agiotensinógeno, carboxipeptidasa, beta meprina, por lo que, controlan funciones como la presión arterial sistémica, el volumen sanguíneo, producción de aldosterona, degradación de proteínas, transducción de señales adrenérgico en cardiomiocitos, interacciones de ligandos

receptores nerviosos, metabolismo de hormonas peptídicas y participa en el sistema de rodopsina. Estas interacciones explicarían la sintomatología de los pacientes y su variedad clínica⁴¹.

Otros análisis y observaciones sobre el COVID-19 al igual que las discusiones sobre la vacuna de ARN, el COVID de larga duración, se puede encontrar en varias revisiones^{105, 106}.

Subsection

Figures, Tables and Schemes

Figura 1. Interactoma de predisposición y resistencia a infecciones. Constan 70 proteínas/“genes” correlacionadas con una $p=0,669$. Esto significa que las proteínas tienen más interacciones ($n=624$) entre sí, de lo que se esperaría para un conjunto aleatorio de proteínas del mismo tamaño y grado de distribución extraídas del genoma. Tal correlación indica que las proteínas están al menos parcialmente conectadas biológicamente, como un grupo.

Figura 2. Análisis de enriquecimiento y red de interacción proteína-proteína asociados con la susceptibilidad a infecciones. A) Representación gráfica tipo Manhattan que muestra los términos ontológicos más significativos derivados del análisis de enriquecimiento. Los términos están codificados por colores según su origen: términos de función molecular del Gene Ontology (GO) en rojo, vías de señalización de la base de datos KEGG en verde y vías de la base de datos REACTOME en morado. B) Red de interacción proteína-proteína construida a partir de datos de interacción de la base de datos BioGrid. La topología de la red destaca los nodos centrales (cajas rojas) en función de su grado de interacción con las proteínas estudiadas y su asociación con distintas citoquinas (morado), clusters de diferenciación (CDs) (rojo), moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) (verde), y receptores tipo Toll (TLR) (amarillo). El tamaño de los nodos refleja el índice de “Centralidad de Intermediación” dentro de la red.

Tabla 1. Grupos de genes involucrados en la resistencia y susceptibilidad a las infecciones.

Genes del sistema inmunitario	Genes como el receptor de células T (TCR), el gen del receptor de células B (BCR), el gen del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y los genes que codifican las citoquinas (moléculas de señalización del sistema inmunitario).
Genes de la respuesta inflamatoria innata	Genes implicados en la producción de moléculas proinflamatorias, como las interleucinas IL6 e IL8, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las quimiocinas.
Genes de reconocimiento de patógenos	Genes como los receptores tipo Toll (TLR), los receptores tipo NOD (NLR) y los receptores de lectina, influyen en la resistencia o susceptibilidad a las infecciones al modular la capacidad de reconocimiento y activación del sistema inmunitario.
Genes de la respuesta inflamatoria	Genes como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el gen de la interleucina 1 beta (IL1 β), influyen en la susceptibilidad a las infecciones y en la gravedad de la enfermedad.
Genes de la respuesta antiviral	Genes implicados en la respuesta antiviral, como los interferones y los factores de restricción viral, influyen en la capacidad del organismo para resistir las infecciones virales.
Genes de la fagocitosis y destrucción de patógenos	Genes de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) y los genes que codifican enzimas bactericidas, pueden influir en la capacidad del organismo para eliminar los patógenos y determinar la resistencia a las infecciones.
Genes del sistema del complemento	Genes implicados en la vía del complemento, como los genes C3, C4 y C5, pueden influir en la capacidad del organismo para combatir infecciones bacterianas y virales.
Genes relacionados con la respuesta celular adaptativa	Genes implicados en la diferenciación y activación de las células T y células B, como los genes del complejo de histocompatibilidad humano (HLA) y los genes de las inmunoglobulinas, pueden influir en la capacidad del organismo para reconocer y eliminar patógenos, y en la resistencia a las infecciones.
Genes de la barrera mucosa	Genes implicados en la producción de mucinas, proteínas antimicrobianas y otros componentes de la barrera mucosa, pueden influir en la resistencia a las infecciones en tejidos como el tracto gastrointestinal, respiratorio y genitourinario.
Genes del sistema del interferón	Genes implicados en la producción y respuesta al interferón, como los genes IFN- α , IFN- β y IFN- γ , pueden influir en la capacidad del organismo para combatir las infecciones virales.
Genes de la regulación de la respuesta inmunitaria	Genes implicados en la regulación de la respuesta inmunitaria, como los genes del sistema HLA, los genes reguladores de células T (como CTLA4 y PDDC1) y los genes que codifican proteínas inhibitoras de

	la señalización inflamatoria, influyen en la susceptibilidad a las infecciones y en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.
Genes del metabolismo de los antimicrobianos	Genes de defensinas y las catelicidinas, para la defensa contra patógenos. Defensinas en humanos: alfa, beta y theta, como <i>DEFA1</i> , <i>DEFA2</i> , <i>DEFA3</i> , <i>DEFB1</i> , <i>DEFB4</i> , <i>DEFB103</i> , codifican proteínas precursoras de las defensinas.
Genes del sistema del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II)	Genes del MHC II, como los genes HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ, están asociados con la susceptibilidad o resistencia a enfermedades infecciosas.
Genes relacionados con la respuesta inflamatoria mediada por células T	Genes implicados en la activación y función de las células T, como los genes CD4 y CD8, los genes de las citoquinas (por ejemplo, <i>IL2</i> , <i>IL12</i>) y los genes de los receptores de células T (TCR).
Genes relacionados con la respuesta inflamatoria mediada por células B	Genes implicados en la activación y función de las células B, como los genes de las inmunoglobulinas (IgM, IgG, IgA) y los genes de los correceptores de células B (<i>CD19</i> , <i>CD20</i>).
Genes relacionados con la respuesta antiparasitaria	Genes de la respuesta inicial antiparasitaria. Genes de las proteínas efectoras de eosinófilos, las moléculas de adhesión de células endoteliales y los genes de las citoquinas (<i>IL4</i> , <i>IL5</i> , <i>IL13</i>). Genes de células asesinas naturales (NK) asociados con la respuesta inmunitaria innata y la lisis de células infectadas por parásitos.
Genes del receptor de células T específico para antígeno (TCR)	Genes que codifican las cadenas alfa y beta del TCR para la especificidad del reconocimiento de antígenos por parte de las células T.
Genes del receptor tipo Toll 4 (<i>TLR4</i>)	<i>TLR4</i> , un receptor de reconocimiento y detección de lipopolisacáridos bacterianos. Variaciones genéticas en el gen <i>TLR4</i> se han asociado con la susceptibilidad a infecciones bacterianas, como la sepsis y la enfermedad periodontal.
Genes del receptor tipo NOD 2 (<i>NOD2</i>)	<i>NOD2</i> es un receptor intracelular que reconoce fragmentos bacterianos y desencadena respuestas inmunitarias. Las mutaciones en el gen <i>NOD2</i> se han asociado con la enfermedad de Crohn, una enfermedad inflamatoria intestinal crónica que se caracteriza por una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas.
Genes del receptor tipo CLEC4M (<i>DC-SIGN</i>)	<i>DC-SIGN</i> interviene en la respuesta inmunitaria frente a infecciones virales y micobacterianas. Las variantes genéticas en el gen <i>CLEC4M</i> se asocian con la susceptibilidad a infecciones como el VIH y la tuberculosis.
Genes del sistema de restricción viral	Gen <i>APOBEC3G</i> , que inhibe la replicación de VIH, y los genes <i>TRIM5a</i> y <i>TRIM22</i> , puede restringir la replicación viral en diferentes tipos de infecciones. Genes relacionados con la producción de

	interferón, incluyen los genes <i>IFN-α</i> , <i>IFN-β</i> y <i>IFN-γ</i> para la activación de la respuesta antiviral y en la inhibición de la replicación viral.
Gen <i>ACE2</i> y COVID-19	Gen <i>ACE2</i> codifica el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (<i>ACE2</i>), utilizado por el virus SARS-CoV-2 para ingresar a las células humanas. Variaciones genéticas en el gen <i>ACE2</i> influyen en la susceptibilidad y gravedad de la enfermedad COVID-19.
Genes <i>FUT2</i> y norovirus	Gen <i>FUT2</i> codifica una enzima involucrada en la expresión de antígenos del grupo sanguíneo en las células epiteliales del tracto gastrointestinal, y sus variantes genéticas se han asociado con la susceptibilidad a la infección por norovirus y gastroenteritis.
Gen <i>HBB</i> y malaria	Gen de la globina beta (<i>HBB</i>) relacionada con la susceptibilidad a la malaria. El alelo HbS en homocigosis o heterocigosis está asociado con la anemia falciforme que proporcionar protección contra la malaria.
Gen <i>CCR5</i> y virus del Nilo Occidental	Personas con la mutación delta32 en el gen <i>CCR5</i> tienen mayor resistencia a la infección por el virus del Nilo Occidental. De igual manera, la mutación <i>CCR5-Δ32</i> confiere una mayor resistencia a la infección por VIH.
Genes <i>CCR2</i> y tuberculosis	Variaciones genéticas en el gen <i>CCR2</i> se asocian con la susceptibilidad a la infección por tuberculosis y pueden influir en la respuesta inmunitaria frente a la bacteria.
Genes <i>IL28B</i> y hepatitis C	Variaciones genéticas en los genes <i>IL28B</i> (interleucina 28B) se asocian con la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad en personas infectadas con el virus de la hepatitis C.
Genes HLA y virus del papiloma humano (VPH)	El VPH causa preferencialmente infecciones genitales y cáncer cervical. Variaciones genéticas en los genes del complejo mayor de histocompatibilidad humano (HLA) se han asociado con la susceptibilidad y progresión de las infecciones por VPH.
Gen <i>NOD2</i> y enfermedad de Crohn	Mutaciones en el gen <i>NOD2</i> están asociadas con la enfermedad de Crohn y pueden influir en la respuesta inmunitaria a las infecciones bacterianas intestinales.
Genes TLR y enfermedades respiratorias virales	Genes del receptor tipo Toll (TLR), como el <i>TLR3</i> y el <i>TLR7</i> , están involucrados en la susceptibilidad a virus respiratorios. Variaciones genéticas influyen en la susceptibilidad y gravedad de afecciones respiratorias virales, como la gripe y el virus sincitial respiratorio (VRS).
Genes <i>IFNL3</i> y hepatitis B	Variaciones genéticas en los genes <i>IFNL3</i> (interferón lambda 3) están asociadas a la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad en personas infectadas con el virus de la hepatitis B.

Genes <i>MBL2</i> e infecciones bacterianas	Variaciones genéticas en los genes <i>MBL2</i> afectan la función de las proteínas MBL y aumentan la susceptibilidad a infecciones bacterianas, como la neumonía y la sepsis.
Genes <i>NRAMP1</i> y susceptibilidad a la tuberculosis	Gen <i>NRAMP1</i> está involucrado en el transporte de hierro y manganeso en las células fagocíticas, y tiene papel en la respuesta inmunitaria contra la tuberculosis. Variaciones genéticas de <i>NRAMP1</i> se han asociado con mayor susceptibilidad.
Genes <i>TLR4</i> y enfermedades periodontales	Variaciones genéticas en el gen <i>TLR4</i> influyen en la respuesta inflamatoria frente a las bacterias periodontales y determinan mayor susceptibilidad a estas enfermedades.
Genes <i>HAVCR1</i> e infección por hepatitis A	Gen <i>HAVCR1</i> codifica el receptor de células de hepatitis A, necesario para que el virus ingrese a las células. Variaciones genéticas en <i>HAVCR1</i> involucran mayor o menor susceptibilidad a la infección y a la gravedad de la enfermedad.
Gen <i>CCL5</i> y VIH	Gen <i>CCL5</i> codifica la quimiocina RANTES, que es un ligando natural del receptor <i>CCR5</i> . Las variantes genéticas en el gen <i>CCL5</i> se han asociado con la progresión de la infección por VIH y la susceptibilidad a la enfermedad.
Gen <i>IL10</i> y malaria	Gen <i>IL10</i> codifica la interleucina 10, que es una citoquina con propiedades antiinflamatorias. Variaciones genéticas en <i>IL10</i> influyen en la respuesta inmunitaria frente a la infección intracelular.
Genes <i>DARC</i> y malaria por <i>Plasmodium vivax</i>	Gen <i>DARC</i> codifica el receptor de quimiocina de los eritrocitos, que es utilizado por el parásito <i>Plasmodium vivax</i> para ingresar a los glóbulos rojos. Variantes genéticas en <i>DARC</i> influyen en la susceptibilidad a la infección por <i>P. vivax</i> .
Gen <i>HLA-B57</i> y hepatitis C	El alelo HLA-B57 se ha asociado con una mejor respuesta al tratamiento (linfocitos más potentes) y una menor carga viral en personas infectadas con el virus de la hepatitis C.
Gen <i>IL12B</i> y lepra	Variaciones genéticas en el gen <i>IL12B</i> , que codifica la subunidad p40 de la interleucina 12, influyen en la susceptibilidad y gravedad de la lepra.
Gen <i>TLR9</i> y enfermedades autoinmunes	Gen <i>TLR9</i> codifica un receptor de reconocimiento de patrones que detecta secuencias de ADN bacteriano y viral. Variaciones genéticas en <i>TLR9</i> se han asociado con un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes.
Gen <i>CCL2</i> y enfermedad de Chagas	Gen <i>CCL2</i> codifica la quimiocina MCP1, implicada en la respuesta inflamatoria. Variaciones genéticas en <i>CCL2</i> influyen en la susceptibilidad a la enfermedad de Chagas.

Gen <i>MBL2</i> e infecciones respiratorias	Variantes genéticas en el gen <i>MBL2</i> se asocian con un mayor riesgo de infecciones respiratorias virales, como la gripe y el Virus Sincitial Respiratorio.
---	---

Tabla 2. Enfermedades relacionadas a las interacciones proteicas y genéticas anómalas, resultantes del análisis de interactoma de proteínas y genes de predisposición a infecciones.

Síndrome Hiper IgM Ligado al X (M)	Síndrome de Guillain-Barre (M y P)
Inmunodeficiencia con hiper IgM tipo 3 (M)	Herpes genital (P)
Resfriado común (P)	Leishmaniasis cutánea (P)
Eosinofilia pulmonar (P)	Visceral leishmaniasis (P)
Síndrome de distrés respiratorio del adulto (P)	Síndrome de hiperinmunoglobulina (M)
Síndrome de Stevens-Johnson (M)	Linfoma de células del manto (M y P)
Rosácea (P)	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (P)
Influenza (P)	Conjuntivitis (P)
Glomerulonefritis membranosa (P)	Linfocitopenia (P)
Asma intrínseca (P)	Lepra (P)
Enfermedad de Behcet (M)	COVID-19 (P)
Asma alérgica (P)	Rinitis alérgica (M y P)
Miocarditis (P)	Encefalomielitis (P)
Enfermedad de Crohns (P)	Vasculitis (P)
Enfermedad infecciosa por parásitos y protozoarios (P)	Deficiencia de células B (M)
Glomerulonefritis (P)	Leucopenia (P)
Enfermedad por hipersensibilidad y reacción tipo IV (P)	Infecciones virales (P)
Neumonía (P)	Infecciones parasitarias (P)
Enfermedad por helmintos (P)	Asma (P)
Enfermedad bronquial (P)	Enfermedad de los leucocitos (M y P)
Infección bacteriana primaria (P)	Enfermedad hepática (M y P)
Enfermedad por agentes infecciosos (P)	Inmunodeficiencia primaria (M)
Enfermedad del tracto respiratorio alto (P)	Enfermedad pulmonar (P)
Infecciones bacterianas (P)	Dermatitis (P)
Enfermedades alérgicas (M y P)	Enfermedad renal (M y P)
Enfermedades del tracto respiratorio bajo (P)	Enfermedades de la piel (M y P)
Enfermedades del Sistema inmune (M y P)	Enfermedades vasculares (M y P)
Enfermedades del Sistema urinario (M y P)	Carcinoma (M y P)
Enfermedades intestinales (M y P)	Varias enfermedades Genéticas (M)

Enfermedades del Sistema conectivo (M)	Virus de Inmunodeficiencia Humana (M y P)
Enfermedades del Sistema Gastrointestinal (M y P)	

Cada enfermedad incluida tiene como base mutaciones monogénicas (M) o poligénicas (P) que incrementan o disminuyen la susceptibilidad a una infección en cada individuo y, sus variantes explican el desencadenamiento de una u otra afección, así como la gravedad y sintomatología que presenten. (Como ejemplo, el gen *CCR5* que protege de la infección por HIV en homocigosis, pero en heterocigosis no, lo que describe el efecto monogénico, pero otros genes también producen susceptibilidad o resistencia, lo que muestra el componente poligénico de la resistencia o susceptibilidad. Esto puede aplicarse a muchas de las enfermedades incluidas en la tabla y a otras).

Tabla 3. Grupos de genes de inmunidad asociados a susceptibilidad o resistencia a las infecciones.

Genes de inmunidad innata	Polimorfismos en genes como TLR, NOD y CARD afectan la capacidad de estas células y proteínas para reconocer y combatir patógenos.
Genes de la respuesta inmune adaptativa	Polimorfismos de genes como HLA, CD4 y CD8 influyen en la capacidad de estas células para reconocer y responder a patógenos.
Genes antivirales	Polimorfismos en genes como el receptor de interferón lambda y los genes de respuesta antiviral afectan la capacidad del sistema inmunológico para combatir los virus.
Genes de susceptibilidad bacteriana	Polimorfismos en genes como TLR, CD14 y NOD2 afectan la capacidad del sistema inmunológico para reconocer y combatir bacterias.
Genes de susceptibilidad a los hongos	Polimorfismos en genes como TLR y Dectin-1 afectan la capacidad del sistema inmunológico para reconocer y combatir hongos.
Genes de susceptibilidad a los parásitos	Polimorfismos en genes como HLA y CD36 pueden afectar la capacidad del sistema inmunológico para reconocer y combatir los parásitos como malaria, toxoplasma, filarias, Chagas.

Tabla 4. Enfermedades asociadas a los clústeres de la red de genes.

Término GO_KEEG	valor p ajustado
Hepatitis B	1.14E-30
Infección por virus Epstein-Barr	2.35E-29
Lípidos y aterosclerosis	5.92E-26
Sarampión	2.94E-24
Infección herpesvirus asociado a Sarcoma de Kaposi	9.60E-22
Gripe A	5.77E-21
Hepatitis C	9.77E-21
Shigelosis	1.48E-19
Toxoplasmosis	4.14E-19
Infección por citomegalovirus humano	9.70E-19
Infección por yersinia	1.20E-17
Carcinogénesis viral	1.96E-16
Tuberculosis	5.02E-16
Infección por virus de la leucemia de células T	6.80E-16
Leucemia mieloide crónica	2.21E-15
Infección por virus de la inmunodeficiencia	9.08E-15
Enfermedad po coronavirus - COVID-19	1.47E-14
Infección por Salmonella	1.73E-13
Infección por virus del papiloma humano	4.66E-12
Necroptosis	9.04E-12
Enfermedad de Chagas	9.31E-12
Enfermedad hepática alcohólica	3.38E-10
Cáncer de páncreas	5.44E-10
Leishmaniasis	8.10E-10
Esfuerzo coratante de flúidos y aterosclerosis	2.57E-09
Cáncer de próstata	2.85E-09
Cáncer de pulmón de células pequeñas	3.40E-09
Malaria	2,56E-01
Leucemia mieloide aguda	3,69E-01
Carcinoma de células renales	4.82E-05
Glioma	6,18E-01
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	0.00013277

Tabla 5. Algunas enfermedades genéticas que tienen mayor predisposición a infecciones.

Inmunodeficiencia primaria	Trastorno genético que afecta al sistema inmunológico, como inmunodeficiencia primaria que incluyen el síndrome de inmunodeficiencia combinada grave (SCID), la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y la deficiencia de inmunoglobulina A (IgA).
Síndrome de DiGeorge	Afecta el desarrollo del timo y las glándulas paratiroides, lo que puede provocar un sistema inmunológico debilitado y una mayor susceptibilidad a las infecciones.
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Caracterizado por defectos en las células del sistema inmunológico que pueden causar una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas, virales y fúngicas.
Fibrosis quística	Principalmente enfermedad de los pulmones y del sistema digestivo, pero también afecta el sistema inmunológico y puede aumentar el riesgo de infecciones respiratorias recurrentes.
Síndrome de Job	Enfermedad rara: dermatitis atópica grave, inmunodeficiencia y mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas y virales. El síndrome de Job (hiper IgE), también puede presentarse como una enfermedad esporádica con causa genética desconocida. Las personas con síndrome de Job tienen niveles elevados de IgE y pueden ser más susceptibles a las infecciones.
Neutropenia congénita	Grupo de trastornos hereditarios en los que se reduce la cantidad de neutrófilos, comprometiendo la respuesta inmune a las infecciones bacterianas.
Síndrome de Bruton	También conocido como agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, afecta principalmente a los hombres y se caracteriza por una falta de producción de anticuerpos, lo que aumenta el riesgo de infecciones bacterianas recurrentes.
Síndrome de Chédiak-Higashi	Trastorno genético poco común que afecta múltiples sistemas del cuerpo, incluido el sistema inmunológico; lo que les determina mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas, virales y fúngicas y a trastornos hemorrágicos.
Síndrome de Down	Posee un sistema inmunológico debilitado, lo que les hace más susceptibles a infecciones respiratorias, infecciones de oído y otras infecciones comunes.
Síndrome de hiperinmunoglobulina E (Síndrome de Job-Cooksey)	Trastorno genético poco común caracterizado por niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE); lo que les hace susceptibles a infecciones bacterianas y fúngicas, especialmente de la piel y los pulmones.
Síndrome de Ataxia telangiectasia	Trastorno autosómico recesivo que afecta múltiples sistemas, incluido el sistema inmunológico debilitado, lo que aumenta el riesgo de infecciones respiratorias y enfermedades oportunistas.
Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)	Enfermedad genética grave que debilita el sistema inmunológico y lo hace altamente susceptible a infecciones bacterianas, virales y fúngicas.

Inmunodeficiencia común variable (IDCV)	Trastorno genético que afecta la producción de anticuerpos y puede provocar una mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias y gastrointestinales.
Deficiencia del complemento	Provoca recurrencia de infecciones bacterianas como la enfermedad meningocócica.
Inmunodeficiencia primaria de anticuerpos aislados (IgA)	Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA), lo que aumenta el riesgo de infecciones respiratorias y gastrointestinales.
Enfermedad granulomatosa crónica (CGD)	Enfermedad genética que afecta la función de los glóbulos blancos, especialmente los neutrófilos, lo que resulta en una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas.

Tabla 6. Síntomas generales de sospecha de fallo genético en la predisposición y recurrencia de enfermedades infecciosas.

Infecciones recurrentes	Una característica importante de muchas enfermedades genéticas que afectan el sistema inmunológico es la presencia de infecciones recurrentes, como: Infecciones del tracto respiratorio (pulmones, senos nasales, oídos), infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel y tejidos blandos y/o infecciones gastrointestinales.
Infecciones graves o persistentes	En algunos casos, las infecciones pueden ser más graves o persistentes de lo habitual y pueden requerir hospitalización o tratamiento a largo plazo con antibióticos u otros medicamentos.
Retraso en el crecimiento y desarrollo	Algunas condiciones genéticas pueden afectar el crecimiento y desarrollo normal de un niño y pueden manifestarse como retraso en el crecimiento, baja estatura, retraso en el desarrollo motor y retraso en el desarrollo cognitivo.
Síntomas respiratorios	Los síntomas respiratorios recurrentes o crónicos, como tos persistente, dificultad para respirar, sibilancias o infecciones pulmonares recurrentes, pueden indicar un trastorno genético que afecta el sistema inmunológico o respiratorio.
Problemas gastrointestinales	Algunas afecciones genéticas pueden afectar el sistema digestivo y causar síntomas como diarrea crónica, mala absorción de nutrientes, dolor abdominal e hinchazón. Problemas dermatológicos: Algunas enfermedades genéticas pueden manifestarse como problemas en la piel, como por ejemplo: Infecciones cutáneas recurrentes, abscesos, úlceras o erupciones cutáneas persistentes.
Fatiga crónica	La fatiga persistente o crónica es un síntoma común en personas con trastornos genéticos que afectan el sistema inmunológico. La debilidad y la fatiga extrema pueden dificultar las actividades diarias normales.
Inflamación recurrente	Algunas enfermedades genéticas pueden estar asociadas con inflamación recurrente en diferentes partes del cuerpo, como las articulaciones, la piel, los vasos sanguíneos y los órganos internos.
Problemas neurológicos	Algunos trastornos, como el síndrome de DiGeorge y el síndrome de Wiskott-Aldrich, pueden causar síntomas neurológicos como retrasos en el desarrollo, convulsiones, problemas de equilibrio y dificultad con la coordinación motora.
Trastornos alimentarios	Recién Nacidos y niños pequeños con trastornos genéticos que afectan el sistema inmunológico pueden tener dificultades para alimentarse, como problemas para lactar y tragar, negarse a comer y retraso del crecimiento debido a la mala absorción de nutrientes.

Problemas oculares	Algunas enfermedades genéticas pueden manifestarse como problemas oculares, como por ejemplo: Conjuntivitis recurrente, infecciones oculares frecuentes, cataratas o problemas de visión.
Susceptibilidad a enfermedades oportunistas	Las personas con trastornos genéticos que afectan el sistema inmunológico pueden tener una mayor susceptibilidad a infecciones causadas por microorganismos oportunistas, como ciertas bacterias, virus y hongos.

Conclusiones

Actualmente se conocen parcialmente las funciones e interacciones que cada variante genética común o rara tiene en la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas a nivel individual y poblacional. La tecnología de secuenciación de nueva generación definitivamente apoyará en el entendimiento mayor de la interacción agente infeccioso y huésped. El disponer de genomas completos, el estudio de interactomas, proteoma y inmunoma, serán las piezas claves para descifrar el diseño genético de la resistencia y susceptibilidad a las enfermedades infecciosas. Lo que se conoce es que los genes implicados forman conjuntos funcionales controladores y coordinadores de mecanismos generales para todas las infecciones, pero también conjuntos específicos para enfermedades infecciosas específicas, muy seguramente activados por genes específicos activadores de cascadas defensivas. El conocimiento sobre el comportamiento de genes en las infecciones, está contribuyendo a nuevas visiones y planteamientos terapéuticos, sea a través de fármacos diseñados, vacunas específicas producidas por ingeniería genética y terapia genética de reemplazo de genes mediante técnica CRIPR-Cas-9.

Author Contributions: César Paz-y-Miño y Ariane Paz-y-Miño Contribuyeron de manera similar en la preparación del artículo. Los dos autores redataron, leyeron y configuraron las tablas y figuras del presente trabajo.

Funding: No se recibieron fondos para este trabajo de revisión.

Institutional Review Board Statement: No aplica

Informed Consent Statement: No aplica

Data Availability Statement: No aplica

Conflicts of Interest: Los autores declaran no tener conflictos de interés

Acknowledgments: No aplica

References

1. Quintana-Murci, L. Human Immunology through the Lens of Evolutionary Genetics. *Cell*. 2019; 177(1):184-99. doi: 10.1016/j.cell.2019.02.033.
2. Khor, C.C., Hibberd, M.L. Host-pathogen interactions revealed by human genome-wide surveys. *Trends Genet*. 2012; 28(5):233-43. doi: 10.1016/j.tig.2012.02.001.
3. Vasseur, E., Quintana-Murci, L. The impact of natural selection on health and disease: uses of the population genetics approach in humans. *Evol Appl*. 2013; 6(4):596-607. doi: 10.1111/eva.12045.
4. Hill, A.V. Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases. *Annu Rev Genet*. 2006; 40:469-86. doi: 10.1146/annurev.genet.40.110405.090546.
5. Wolfe, N.D., Dunavan, C.P., Diamond, J. Origins of major human infectious diseases. *Nature*. 2007; 447(7142):279-83. doi: 10.1038/nature05775.
6. Chuong, E.B., Elde, N.C., Feschotte, C. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science*. 2016; 351(6277):1083-7. doi: 10.1126/science.aad5497.
7. Merker, M., Tueffers, L., Vallier, M., Groth, E.E., Sonnenkalb, L., Unterweger, D., Baines, J.F., Niemann, S., Schulenburg, H. Evolutionary Approaches to Combat Antibiotic Resistance: Opportunities and Challenges for Precision Medicine. *Front Immunol*. 2020; 27(11):1938. doi: 10.3389/fimmu.2020.01938.
8. Casanova, J.L., Abel, L. Human genetics of infectious diseases: a unified theory. *EMBO J*. 2007; 26(4):915-22. doi: 10.1038/sj.emboj.7601558.
9. Paz-y-Miño, C. El Rompecabezas evolutivo de la salud: Del Big Bang a las enfermedades del siglo XXI. Editorial Universidad UTE. Quito: 2023. ISBN 978-9942-843-28-9.
10. Crotty, S. A brief history of T cell help to B cells. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(3):185-9. doi: 10.1038/nri3803.
11. Hawn, T.R., Misch, E.A., Dunstan, S.J., Thwaites, G.E., Lan, N.T., Quy, H.T., Chau, T.T., Rodrigues, S., Nachman, A., Janer, M., Hien, T.T., Farrar, J.J., Aderem, A. A common human TLR1 polymorphism regulates the innate immune response to lipopeptides. *Eur J Immunol*. 2007; 37(8):2280-9. doi: 10.1002/eji.200737034.
12. Casanova, J.L. Human genetic basis of interindividual variability in the course of infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(51):E7118-27. doi: 10.1073/pnas.1521644112.
13. Casadevall, A., Pirofski, L.A. Host-pathogen interactions: basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection, and disease. *Infect Immun*. 2000; 68(12):6511-8. doi: 10.1128/IAI.68.12.6511-6518.2000.

14. Rasch, R.F.R. Ancient History and New Frontiers: Infectious Diseases. *Nurs Clin North Am.* 2019; 54(2):xv-xvi. doi: 10.1016/j.cnur.2019.03.001.
15. Martins, Y.C., Ribeiro-Gomes, F.L., Daniel-Ribeiro, C.T. A short history of innate immunity. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2023; 118:e230023. doi: 10.1590/0074-02760230023.
16. Kaufman, J. Evolution and immunity. *Immunology.* 2010; 130(4):459-62. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03294.x.
17. Rast, J., Litman, G. Evolution of innate and adaptive immune recognition structures. *Semin Immunol.* 2010; 22(1):1-2. doi: 10.1016/j.smim.2010.01.001.
18. Ghaly, T.M., Gillings, M.R., Penesyan, A., Qi, Q., Rajabal, V., Tetu, S.G. The Natural History of Integrons. *Microorganisms.* 2021; 9(11):2212. doi: 10.3390/microorganisms9112212.
19. Kingsley, C.B. Identification of causal sequence variants of disease in the next generation sequencing era. *Methods Mol Biol.* 2011; 700:37-46. doi: 10.1007/978-1-61737-954-3_3.
20. Pfeiffer, S., Lesley-Harrington, L., Lombard, M. The people behind the samples: Biographical features of Past Hunter-Gatherers from KwaZulu-Natal who yielded aDNA. *Int J Paleopathol.* 2019; 24:158-64. doi: 10.1016/j.ijpp.2018.10.008.
21. Bianchine, P.J. Russo, T.A. The role of epidemic infectious diseases in the discovery of America. *Allergy Proc.* 1992; 13(5):225-32. doi: 10.2500/108854192778817040.
22. Noymer, A. Population decline in post-conquest America: the role of disease. *Popul Dev Rev.* 2011; 37(1):178-83. doi: 10.1111/j.1728-4457.2011.00396.x.
23. Bos, K., Kühnert, D., Herbig, A., Esquivel-Gomez, L.R., Andrades-Valtueña, A., Barquera, R., Giffin, K., Kumar-Lankapalli, A., Nelson, E.A., Sabin, S., Spyrou, M.A., Krause, J. Paleomicrobiology: Diagnosis and Evolution of Ancient Pathogens. *Annu Rev Microbiol.* 2019; 8(73):639-666. doi: 10.1146/annurev-micro-090817-062436. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31283430.
24. Kariuki, S.N., Williams, T.N. Human genetics and malaria resistance. *Hum Genet.* 2020; 139(6-7):801-811. doi: 10.1007/s00439-020-02142-6.
25. Hawn, T.R., Misch, E.A., Dunstan, S.J., Thwaites, G.E., Lan, N.T., Quy, H.T., Chau, T.T., Rodrigues, S., Nachman, A., Janer, M., Hien, T.T., Farrar, J.J., Aderem, A. A common human TLR1 polymorphism regulates the innate immune response to lipopeptides. *Eur J Immunol.* 2007; 37(8):2280-9. doi: 10.1002/eji.200737034.
26. Ejghal, R., Hida, M., Bennani, M.L., Meziane, M., Aurag, R., Lemrani, M. The TLR2 and TLR4 gene polymorphisms in Moroccan visceral leishmaniasis patients. *Acta Trop.* 2016; 158:77-82. doi: 10.1016/j.actatropica.2016.02.020.

27. Bovungana, Q., Arumugam, T., Ramsuran, V. The association of host genes with specific sexually transmitted infections. *Front Reprod Health*. 2023; 23(5):1124074. doi: 10.3389/frph.2023.1124074.
28. Rodrigues, P.T., Valdivia, H.O., de Oliveira, T.C., Alves, J.M.P., Duarte, A.M.R.C., Cerutti-Junior, C., Buery, J.C., Brito, C.F.A., de Souza, J.C.Jr., Hirano, Z.M.B., Bueno, M.G., Catão-Dias, J.L., Malafronte, R.S., Ladeia-Andrade, S., Mita, T., Santamaria, A.M., Calzada, J.E., Tantular, I.S., Kawamoto, F., Raijmakers, L.R.J., Mueller, I., Pacheco, M.A., Escalante, A.A., Felger, I., Ferreira, M.U. Human migration and the spread of malaria parasites to the New World. *Sci Rep*. 2018; 8(1):1993. doi: 10.1038/s41598-018-19554-0.
29. Cholo, M.C., van Rensburg, E.J., Osman, A.G., Anderson, R. Expression of the Genes Encoding the Trk and Kdp Potassium Transport Systems of Mycobacterium tuberculosis during Growth In Vitro. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:608682. doi: 10.1155/2015/608682.
30. Samson, M., Libert, F., Doranz, B.J., Rucker, J., Liesnard, C., Farber, C.M., Saragosti, S., Lapoumeroulie, C., Cognaux, J., Forceille, C., Muyldermans, G., Verhofstede, C., Burtonboy, G., Georges, M., Imai, T., Rana, S., Yi, Y., Smyth, R.J., Collman, R.G., Doms, R.W., Vassart, G., Parmentier, M. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*. 1996; 382(6593):722-5. doi: 10.1038/382722a0.
31. Paz-y-Miño, C., Morillo, S.A., Celi, A.P., Witte, T., Muñoz-Guijarro, M.J., Collantes, J.C., Leone, P.E. CCR5delta32, CCR2-64I, and SDF1-3'A polymorphisms related to resistance to HIV-1 infection and disease in the Ecuadorian population. *Hum Biol*. 2005; 77(4):521-6. doi: 10.1353/hub.2005.0068
32. Amato, K.R., Jeyakumar, T., Poinar, H., Gros, P. Shifting Climates, Foods, and Diseases: The Human Microbiome through Evolution. *Bioessays*. 2019; 41(10):e1900034. doi: 10.1002/bies.201900034.
33. Rotival, M. Characterising the genetic basis of immune response variation to identify causal mechanisms underlying disease susceptibility. *HLA*. 2019; 94(3):275-84. doi: 10.1111/tan.13598.
34. Khor, C.C., Hibberd, M.L. Host-pathogen interactions revealed by human genome-wide surveys. *Trends Genet*. 2012; 28(5):233-43. doi: 10.1016/j.tig.2012.02.001.
35. Janeway, C.A.Jr., Medzhitov, R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*. 2002; 20:197-216. doi: 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359.
36. Nahon, P., Cobat, A. Human genetics of HCV infection phenotypes in the era of direct-acting antivirals. *Hum Genet*. 2020; 139(6-7):855-63. doi: 10.1007/s00439-020-02136-4.

37. Mozzi, A., Pontremoli, C., Sironi, M. Genetic susceptibility to infectious diseases: Current status and future perspectives from genome-wide approaches. *Infect Genet Evol.* 2018; 66:286-307. doi: 10.1016/j.meegid.2017.09.028.
38. STRING, Core Data Resource as designated by Global Biodata Coalition and ELIXIR. 2024, www.string-db.org.
39. UniProt Consortium. 2024, www.uniprot.org.
40. GeneCards, The Human Gene Database. 2024, www.genecards.org.
41. Paz-y-Miño, C., Zambrano, A.K., Leone, P.E. Interactome of predisposition and resistance to SARS-CoV-2. Proteins, genes, and functions | Interactoma de predisposición y resistencia a SARS-CoV-2. Proteínas, genes y funciones. *Bionatura.* 2021; 6(1):1555–62. doi: 10.21931/RB/2021.06.01.17.
42. Horwood, P.F, Tarantola, A., Goarant, C., Matsui, M., Klement, E., Umezaki, M., Navarro, S., Greenhill, A.R. Health Challenges of the Pacific Region: Insights From History, Geography, Social Determinants, Genetics, and the Microbiome. *Front Immunol.* 2019; 13(10):2184. doi: 10.3389/fimmu.2019.02184.
43. Khor, C.C., Hibberd, M.L. Host-pathogen interactions revealed by human genome-wide surveys. *Trends Genet.* 2012; 28(5):233-43. doi: 10.1016/j.tig.2012.02.001.
44. Walker, T.M., Kohl, T.A., Omar, S.V., Hedge, J., Del Ojo, E.C., Bradley, P., Iqbal, Z., Feuerriegel, S., Niehaus, K.E., Wilson, D.J., Clifton, D.A., Kapatai, G., Ip, C.L.C., Bowden, R., Drobniewski, F.A., Allix-Béguec, C., Gaudin, C., Parkhill, J., Diel, R., Supply, P., Crook, D.W., Smith, E.G., Walker, A.S., Ismail, N., Niemann, S., Peto, T.E.A. Modernizing Medical Microbiology (MMM) Informatics Group. Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(10):1193-202. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00062-6.
45. Rolland, T., Taşan, M., Charloteaux, B. Hao, T., Roth, F.P., Vidal, M. A proteome-scale map of the human interactome network. *Cell.* 2014; 159(5):1212-26. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.022.
46. Luck, K., Kim, D.K., Lambourne, L., Spirohn, K., Begg, B.E., Bian, W., Brignall, R., Cafarelli, T., Campos-Laborie, F.J., Charloteaux, B., Choi, D., Coté, AG., Daley, M., Deimling, S., Desbuleux, A., Dricot, A., Gebbia, M., Hardy, M.F., Kishore, N., Knapp, J.J., Kovács, I.A., Lemmens, I., Mee, M.W., Mellor, J.C., Pollis, C., Pons, C., Richardson, A.D., Schlabach, S., Teeking, B., Yadav, A., Babor, M., Balcha, D., Basha, O., Bowman-Colin, C., Chin, S.F., Choi, S.G., Colabella, C., Coppin, G., D'Amata, C., De Ridder, D., De Rouck, S., Duran-Frigola, M., Ennajdaoui, H., Goebels, F., Goehring, L., Gopal, A., Haddad, G., Hatchi, E., Helmy, M., Jacob, Y., Kassa, Y., Landini, S., Li, R., van Lieshout, N., MacWilliams, A., Markey, D., Paulson, J.N.,

- Rangarajan, S., Rasla, J., Rayhan, A., Rolland, T., San-Miguel, A., Shen, Y., Sheykhkarimli, D., Sheynkman, G.M., Simonovsky, E., Taşan, M., Tejeda, A., Tropepe, V., Twizere, J.C., Wang, Y., Weatheritt, R.J., Weile, J., Xia, Y., Yang, X., Yeger-Lotem, E., Zhong, Q., Aloy, P., Bader, G.D., De Las Rivas, J., Gaudet, S., Hao, T., Rak, J., Tavernier, J., Hill, D.E., Vidal, M., Roth, F.P., Calderwood, M.A. A reference map of the human binary protein interactome. *Nature*. 2020; 580(7803):402-8. doi: 10.1038/s41586-020-2188-x.
47. Shuai, K., Liu, B. Regulation of JAK–STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3(11):900-11. doi: [10.1038/nri1226](https://doi.org/10.1038/nri1226).
48. Baska, P., Norbury, L.J. The role of nuclear factor kappa B (NF-κB) in the immune response against parasites. *Pathogens*. 2002; 11(3):310. doi: [10.3390/pathogens11030310](https://doi.org/10.3390/pathogens11030310).
49. Akira, S., Hoshino, K., Kaisho, T. The role of Toll-like receptors and MyD88 in innate immune responses. *J Endotoxin Res*. 2000; 6(5): 383-7. doi:[pdf/10.1177/096805190000060050901](https://doi.org/10.1177/096805190000060050901).
50. Deguine, J., Barton, G.M. MyD88: a central player in innate immune signaling. *F1000Prime Rep*. 2014; 6:97. doi: [10.12703/P6-97](https://doi.org/10.12703/P6-97).
51. Koh, G.C., Porras, P., Aranda, B., Hermjakob, H., Orchard, S.E. Analyzing protein–protein interaction networks. *J Proteome Res*. 2012;11(4):2014-31. doi: [10.1021/pr201211w](https://doi.org/10.1021/pr201211w).
52. Wu, J., Tan, Y., Deng, H., Zhu, D. Relationship between degree–rank function and degree distribution of protein–protein interaction networks. *Comput Biol Chem*. 2008; 32(1):1-4. doi: [10.1016/j.compbiolchem.2007.08.008](https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2007.08.008).
53. Pleiman, C.M., D'Ambrosio, D., Cambier, J.C. The B-cell antigen receptor complex: structure and signal transduction. *Immunol Today*. 1994; 15(9):393-9. doi: [10.1016/0167-5699\(94\)90267-4](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90267-4).
54. Tanaka, S., Baba, Y. B cell receptor signaling. In: Wang J-Y. *B Cells in immunity and tolerance*. Springer: 2020:23-36. doi:[10.1007/978-981-15-3532-1_2](https://doi.org/10.1007/978-981-15-3532-1_2).
55. Bulló, M., García-Lorda, P., Megias, I., Salas-Salvadó, J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res*. 2003; 11(4):525-31. doi: [10.1038/oby.2003.74](https://doi.org/10.1038/oby.2003.74).
56. Rickert, R.C. New insights into pre-BCR and BCR signalling with relevance to B cell malignancies. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(8):578-91. doi: [10.1038/nri3487](https://doi.org/10.1038/nri3487).
57. Villarino, A.V., Kanno, Y., O'Shea, J.J. Mechanisms and consequences of Jak–STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol*. 2017;18(4):374-84. doi: [10.1038/ni.3691](https://doi.org/10.1038/ni.3691).
58. Nicolas, E., Golemis, E.A., Arora, S. POLD1: Central mediator of DNA replication and repair, and implication in cancer and other pathologies. *Gene*. 2016; 590(1):128-41. doi: [10.1016/j.gene.2016.06.031](https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.06.031).

59. Nichols-Vinueza, D.X., Delmonte, O.M., Bundy, V., Bosticardo, M., Zimmermann, M.T., Dsouza, N.R., Pala, F., Dobbs, K., Stoddard, J., Niemela, J.E., Kuehn H.S., Keller, M.D., Rueda, C.M., Abraham, R.S., Urrutia, R., Rosenzweig, S.D., Notarangelo, L.D. POLD1 deficiency reveals a role for POLD1 in DNA repair and T and B cell development. *J Clin Immunol.* 2021; 41(1):270-3. doi: 10.1007/s10875-020-00903-6.
60. Ramezani, A., Nahad, M.P., Faghihloo, E. The role of Nrf2 transcription factor in viral infection. *J Cell Biochem.* 2018; 119(8):6366-82. doi: 10.1002/jcb.26897.
61. Ma, Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013; 53:401-26. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320.
62. Kany, S., Vollrath, J.T., Relja, B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(23):6008. doi: 10.3390/ijms20236008.
63. Masin, P.S., Visentin, H.A., Elpidio, L.N.S., Sell, A.M., Visentainer, L., Lima-Neto, Q.A., Zacarias, J.M.V., Couceiro, P., Higa-Shinzato, A., Santos-Rosa, M., Rodrigues-Santos, P., Visentainer, J.E.L. Genetic polymorphisms of toll-like receptors in leprosy patients from southern Brazil. *Front Genet.* 2022; 12(13):952219. doi: 10.3389/fgene.2022.952219.
64. de los Rios, M., Criscitiello, M.F., Smider, V.V. Structural and genetic diversity in antibody repertoires from diverse species. *Curr Opin Struct Biol.* 2015; 33:27-41. doi: 10.1016/j.sbi.2015.06.002.
65. Nielsen, S.C.A., Boyd, S.D. Human adaptive immune receptor repertoire analysis-Past, present, and future. *Immunol Rev.* 2018; 284(1):9-23. doi: 10.1111/imr.12667.
66. Rankin, J.A. Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clin Issues*, 2004; 15(1):3-17. doi: 10.1097/00044067-200401000-00002.
67. Couper, K.N., Blount, D.G., Riley, E.M. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol.* 2008; 180(9):5771-7. doi: 10.4049/jimmunol.180.9.5771.
68. Junttila, I.S. Tuning the cytokine responses: an update on interleukin (IL)-4 and IL-13 receptor complexes. *Front Immunol.* 2018; 9:888. doi: 10.3389/fimmu.2018.00888.
69. Chaplin, D.D. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 125(2):S3-23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.980.
70. Kumar, H., Kawai, T., Akira, S. Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 388(4):621-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.08.062.
71. Kawai, T., Akira, S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2020; 11(5):373-84. doi: 10.1038/ni.1863.
72. Kawai, T., Akira, S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity.* 2011; 34(5):637-50. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.006.

73. O'Neill, L.A., Golenbock, D., Bowie, A.G. The history of Toll-like receptors-redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(6):453-60.
74. Vijay, K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future. *Int Immunopharmacol.* 2018; 59:391-412. doi: 10.1016/j.intimp.2018.03.002.
75. Michael, A., Bachman-William, D., Bar, L. First Principles of Clinical Microbiology: Collection, Handling, and Diagnostics, Editor(s): Thomas M. Schmidt, *Encyclopedia of Microbiology (Fourth Edition)*, Academic Press, 2019; 276-81. ISBN 9780128117378, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.66116-0>.
76. Carroll, K.C., Pfaller, M.A., Tenover, J.C., Landry, M.L., McAdam, A.J. Patel, R., Pritt, B.S. *Manual of Clinical Microbiology*. ASM Press-Wiley, 13th Edition. 2023. New Jersey. ISBN: 978-1683674290.
77. OMIM, An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. 2024. www.omim.org.
78. Pelak, K., Goldstein, D.B., Walley, N.M., Fellay, J., Ge, D., Shianna, K.V., Gumbs, C., Gao, X., Maia, J.M., Cronin, K.D., Hussain, S.K., Carrington, M., Michael, N.L., Weintrob, A.C. Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group., National Institute of Allergy and Infectious Diseases Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology (CHAVI). Host determinants of HIV-1 control in African Americans. *J Infect Dis.* 2010; 201(8):1141-9. doi: 10.1086/651382.
79. Carrington, M., Nelson, G.W., Martin, M.P., Kissner, T., Vlahov, D., Goedert, J.J., Kaslow, R., Buchbinder, S., Hoots, K., O'Brien, S.J. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science.* 1999; 283(5408):1748-52. doi: 10.1126/science.283.5408.1748.
80. Samson, M., Libert, F., Doranz, B.J., Rucker, J., Liesnard, C., Farber, C.M., Saragosti, S., Lapoumeroulie, C., Cognaux, J., Forceille, C., Muyldermans, G., Verhofstede, C., Burtonboy, G., Georges, M., Imai, T., Rana, S., Yi, Y., Smyth, R.J., Collman, R.G., Doms, R.W., Vassart, G., Parmentier, M. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature.* 1996; 382(6593):722-5. doi: 10.1038/382722a0.
81. McLaren, P.J., Coulonges, C., Bartha, I., Lenz, T.L., Deutsch, A.J., Bashirova, A., Buchbinder, S., Carrington, M.N., Cossarizza, A., Dalmau, J., De Luca, A., Goedert, J.J., Gurdasani, D., Haas, D.W., Herbeck, J.T., Johnson, E.O., Kirk, G.D., Lambotte, O., Luo, M., Mallal, S., van Manen, D., Martinez-Picado, J., Meyer, L., Miro, J.M., Mullins, J.I., Obel, N., Poli, G., Sandhu, M.S., Schuitemaker, H., Shea, P.R., Theodorou, I., Walker, B.D., Weintrob, A.C., Winkler, C.A., Wolinsky, S.M., Raychaudhuri, S., Goldstein, D.B., Telenti, A., de Bakker, P.I., Zagury, J.F., Fellay, J. Polymorphisms of large effect explain the majority of the host genetic contribution to variation of HIV-1 virus load. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112(47):14658-63. doi: 10.1073/pnas.1514867112.

82. Chapman, S.J., Hill, A.V. Human genetic susceptibility to infectious disease. *Nat Rev Genet.* 2012; 13(3):175-88. doi: 10.1038/nrg3114.
83. Haque, R., Duggal, P., Ali, I.M., Hossain, M.B., Mondal, D., Sack, R.B., Farr, B.M., Beaty, T.H., Petri, W.A.Jr. Innate and acquired resistance to amebiasis in bangladeshi children. *J Infect Dis.* 2002; 186(4):547-52. doi: 10.1086/341566.
84. Guo, X., Roberts, M.R., Becker, S.M., Podd, B., Zhang, Y., Chua, S.C.Jr., Myers, M.G.Jr., Duggal, P., Houpt, E.R., Petri, W.A.Jr. Leptin signaling in intestinal epithelium mediates resistance to enteric infection by *Entamoeba histolytica*. *Mucosal Immunol.* 2011; 4(3):294-303. doi: 10.1038/mi.2010.76.
85. Robledo, D., Matika, O., Hamilton, A., Houston, R.D. Genome-Wide Association and Genomic Selection for Resistance to Amoebic Gill Disease in Atlantic Salmon. *G3 (Bethesda).* 2018; 8(4):1195-203. doi: 10.1534/g3.118.200075.
86. Muñoz-Cabas, D., Cando-Caluña, W., Cando-Herrera, F., Cando-Herrera, J. Epidemiología de la Malaria en Ecuador de 2018–2022. *RECIAMUC.* 2023; 7(1):151-62. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/7.\(1\).enero.2023.151-62](https://doi.org/10.26820/reciamuc/7.(1).enero.2023.151-62).
87. Hill AV, Allsopp CE, Kwiatkowski D, Anstey NM, Twumasi P, Rowe PA, Bennett S, Brewster D, McMichael AJ, Greenwood BM. Common west African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature.* 1991; 352(6336):595-600. doi: 10.1038/352595a0.
88. Malaria Genomic Epidemiology Network. Insights into malaria susceptibility using genome-wide data on 17,000 individuals from Africa, Asia and Oceania. *Nat Commun.* 2019; 10(1):5732. doi: 10.1038/s41467-019-13480-z.
89. Ayi, K., Turrini, F., Piga, A., Arese, P. Enhanced phagocytosis of ring-parasitized mutant erythrocytes: a common mechanism that may explain protection against falciparum malaria in sickle trait and beta-thalassemia trait. *Blood.* 2004; 104(10):3364-71. doi: 10.1182/blood-2003-11-3820.
90. Auburn, S., Barry, A.E. Dissecting malaria biology and epidemiology using population genetics and genomics. *Int J Parasitol.* 2017; 47(2-3):77-85. doi: 10.1016/j.ijpara.2016.08.006.
91. Dumonteil, E., Herrera, C., Martini, L., Grijalva, M.J., Guevara, A.G., Costales, J.A., Aguilar, H.M., Brenière, S.F., Waleckx, E. Chagas Disease Has Not Been Controlled in Ecuador. *PLoS One.* 2016; 11(6):e0158145. doi: 10.1371/journal.pone.0158145.
92. Deng, X., Sabino, E.C., Cunha-Neto, E., Ribeiro, A.L., Ianni, B., Mady, C., Busch, M.P., Seielstad, M. REDSII Chagas Study Group from the NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II Component International. Genome wide association study (GWAS) of Chagas

- cardiomyopathy in *Trypanosoma cruzi* seropositive subjects. *PLoS One*. 2013; 8(11):e79629. doi: 10.1371/journal.pone.0079629.
93. Vasconcelos, R.H., Montenegro, S.M., Azevedo, E.A., Gomes, Y.M., Morais, C.N. Genetic susceptibility to chronic Chagas disease: an overview of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes. *Cytokine*. 2012; 59(2):203-8. doi: 10.1016/j.cyto.2012.04.035.
94. Frade, A.F., Pissetti, C.W., Ianni, B.M., Saba, B., Lin-Wang, H.T., Nogueira, L.G., de Melo-Borges, A., Buck, P., Dias, F., Baron, M., Ferreira, L.R., Schmidt, A., Marin-Neto, J.A., Hirata, M., Sampaio, M., Fragata, A., Pereira, A.C., Donadi, E., Kalil, J., Rodrigues, V., Cunha-Neto, E., Chevillard, C. Genetic susceptibility to Chagas disease cardiomyopathy: involvement of several genes of the innate immunity and chemokine-dependent migration pathways. *BMC Infect Dis*. 2013; 12(13):587. doi: 10.1186/1471-2334-13-587.
95. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Boletín anual de Tuberculosis. 2018. [www.https://www.salud.gob.ec/gacetitas-tuberculosis/](http://www.salud.gob.ec/gacetitas-tuberculosis/)
96. Thye, T., Vannberg, F.O., Wong, S.H., Owusu-Dabo, E., Osei, I., Gyapong, J., Sirugo, G., Sisay-Joof, F., Enimil, A., Chinbuah, M.A., Floyd, S., Warndorff, D.K., Sichali, L., Malema, S., Crampin, A.C., Ngwira, B., Teo, Y.Y., Small, K., Rockett, K., Kwiatkowski, D., Fine, P.E., Hill, P.C., Newport, M., Lienhardt, C., Adegbola, R.A., Corrah, T., Ziegler, A. African TB Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium; Morris AP, Meyer CG, Horstmann RD, Hill AVS. Genome-wide association analyses identifies a susceptibility locus for tuberculosis on chromosome 18q11.2. *Nat Genet*. 2010; 42(9):739-41. doi: 10.1038/ng.639.
97. Davila, S., Hibberd, ML., Hari-Dass, R., Wong, H.E., Sahiratmadja, E., Bonnard, C., Alisjahbana, B., Szeszko, J.S., Balabanova, Y., Drobniewski, F., van Crevel, R., van de Vosse, E., Nejntsev, S., Ottenhoff, T.H., Seielstad, M. Genetic association and expression studies indicate a role of toll-like receptor 8 in pulmonary tuberculosis. *PLoS Genet*. 2008; 4(10):e1000218. doi: 10.1371/journal.pgen.1000218.
98. Curtis, J., Luo, Y., Zenner, H.L., Cuchet-Lourenço, D., Wu, C., Lo, K., Maes, M., Alisaac, A., Stebbings, E., Liu, J.Z., Kopanitsa, L., Ignatyeva, O., Balabanova, Y., Nikolayevskyy, V., Baessmann, I., Thye, T., Meyer, C.G., Nürnberg, P., Horstmann, R.D., Drobniewski, F., Plagnol, V., Barrett, J.C., Nejntsev, S. Susceptibility to tuberculosis is associated with variants in the *ASAP1* gene encoding a regulator of dendritic cell migration. *Nat Genet*. 2015; 47(5):523-7. doi: 10.1038/ng.3248.
99. McNicholl, J. M., Downer, M. V., Udhayakumar, V., Alper, C. A., & Swerdlow, D. L. Host-pathogen interactions in emerging and re-emerging infectious diseases: a genomic perspective of

- tuberculosis, malaria, human immunodeficiency virus infection, hepatitis B, and cholera. *Annu Rev Public Health*. 2000; 21(1):15-46.
100. Aravindan, P.P. Host genetics and tuberculosis: Theory of genetic polymorphism and tuberculosis. *Lung India*. 2019, 36(3):244-52. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_146_15.
 101. Gupta, K., Kaur, G., Pathak, T., Banerjee, I. Systematic review and meta-analysis of human genetic variants contributing to COVID-19 susceptibility and severity. *Gene*. 2022; 30(844):146790. doi: 10.1016/j.gene.2022.146790.
 102. Debnath, M., Banerjee, M., Berk, M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes. *FASEB J*. 2020; 34(7):8787-95. doi: 10.1096/fj.202001115R.
 103. Saengsiwaritt, W., Jittikoon, J., Chaikledkaew, U., Udomsinprasert, W. Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, and TMPRSS2 associated with COVID-19 severity: A systematic review with meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2022; 32(4):e2323. doi: 10.1002/rmv.2323.
 104. Pecoraro, V., Cuccorese, M., Trenti, T. Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, IFTM3, TMPRSS2 and TNF α genes associated with susceptibility and severity of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2023; 23(7):3251-64. doi: 10.1007/s10238-023-01038-9.
 105. Paz-y-Miño, C. COVID19 MÁS QUE UNA PANDEMIA: Genes y Genomas. Editorial Universitaria UTE. Quito: 2020. ISBN: 978-9978-389-96-6.
 106. Paz-y-Miño, C. COVID-19 DE MITOS A VACUNAS, DESDE LA ALFA A LA ÓMICRON. Editorial Universitaria UTE. Quito: 2023. ISBN: 978-9942-843-21-0.

| **Received:** 15 June 2024 | **Accepted:** 28 August 2024 | **Published:** 14 September 2024 |

Citation: Paz-y-Miño, C., Paz-y-Miño, A. Aspectos genéticos y genómicos de la susceptibilidad y resistencia a las infecciones. *Bionatura*. **2024**; Volume (9). No 3.

Peer review information: Bionatura thanks the anonymous reviewers for their contribution to the peer review of this work using <https://reviewerlocator.webofscience.com/>

All articles published by Bionatura Journal are freely and permanently accessible online immediately after publication, without subscription charges or registration barriers.

Publisher's Note: Bionatura stays neutral concerning jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2024 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license

(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)