



Horizonte Médico

ISSN: 1727-558X

horizonte_medico@usmp.pe

Universidad de San Martín de Porres

Perú

Salazar Granara, Alberto; Sandoval Sandoval, José; Mendizábal Arbocco, Rafael; Kikushima Tukiuda, Francisco; Madsen, Hans O.; Garred, Peter; Fujita Alarcón, Ricardo

Variantes del gen Mannose Binding Lectin (MBL) en pobladores amazónicos de Andoas-Loreto y su posible implicancia en la salud

Horizonte Médico, vol. 6, núm. 1, 2006

Universidad de San Martín de Porres

La Molina, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=371637372002>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

 redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Variantes del gen Mannose Binding Lectin (MBL) en pobladores amazónicos de Andoas-Loreto y su posible implicancia en la salud

VARIANTS OF GENE MBL IN NATIVE AMAZONIANS FROM ANDOAS-LORETO,
AND ITS POSSIBLE IMPLICATIONS IN HEALTH

Salazar Granara, Alberto¹; Sandoval Sandoval, José²; Mendizábal Arbocco, Rafael³; Kikushima Tukiuda, Francisco³; Madsen, Hans O.⁴; Garred, Peter⁵; Fujita Alarcón, Ricardo⁶.

RESUMEN

El gen MBL (Mannose Binding Lectin) codifica una proteína de la inmunidad innata que activa el sistema del complemento, así como recluta macrófagos y quimioquinas proinflamatorias. Estudios realizados en otras latitudes han asociado susceptibilidad o resistencia a enfermedades infecciosas, autoinmunes y cardiovasculares con alelos deficientes de MBL. Sin embargo, muchos estudios no son concluyentes debido a la rareza de estos alelos en las poblaciones estudiadas. Previamente hemos demostrado que en las islas del Lago Titicaca, el alelo deficiente B tiene la más alta prevalencia del mundo. Por ello, queremos corroborar su presencia en zonas más cálidas que son más propicias a enfermedades infecciosas. Para ello se analizó el genotipo de 94 individuos procedentes de la región amazónica de Andoas-Loreto. Aunque en menor proporción que en las islas del Lago Titicaca, la frecuencia de la variante deficiente B en Andoas es más alta que en otras poblaciones del mundo. Esta frecuencia y su gran exposición a enfermedades tropicales, hacen de Andoas una población interesante para estudiar el rol de las variantes de MBL en el desarrollo de las mismas.

Palabras Claves: Gen MBL, genética poblacional, inmunidad innata, poblaciones amazónicas, enfermedades tropicales.

ABSTRACT

The gene MBL codifies for a protein that has a role in innate immunity by activating the complement system as well as recruiting macrophages and proinflammatory chemokines. Studies performed around the world have associated susceptibility/resistance to infectious, autoimmune and cardiovascular diseases, with deficient alleles of MBL. However, many of these studies remain inconclusive because of the rarity of these alleles. We have previously shown that the frequency of defective allele B in the islands of Lake Titicaca is the highest in the world. Now, we want to evaluate the frequency of this allele in Amazonian areas that are more prone to infectious diseases. We have genotyped 94 individuals from Andoas-Loreto and found a higher frequency of the defective allele B compared to other populations (but lower than that from Lake Titicaca). This frequency and the high exposure to tropical diseases make the population of Andoas interesting to study the role of the MBL variants in the development these diseases.

Key Words: MBL gene, population genetics, innate immunity, Amazonian jungle, tropical diseases.

INTRODUCCION

El gen Mannose Binding Lectin (MBL o MBP), ubicado en la región cromosómica 10q11.3-q21, codifica una lectina sérica secretada del hígado al torrente sanguíneo como respuesta de la inmunidad innata contra virus, bacterias y parásitos^{1,2,3,4}. Los ligandos del MBL son los

-
- (1) Centro de Genética y Biología Molecular, Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Lima - Perú.
 - (2) M.Sc., Centro de Genética y Biología Molecular, Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Lima-Perú.
 - (3) M.D., Sanidad Andoas Plus Petrol. Loreto - Perú.
 - (4) M.Sc., Department of Clinical Immunology, National University Hospital. Copenhagen – Denmark.
 - (5) M.Sc., M.D., Department of Clinical Immunology, National University Hospital. Copenhagen – Denmark.
 - (6) Ph.D., Centro de Genética y Biología Molecular, Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Lima – Perú. Correspondencia electrónica: rfujita@rcp.net.pe

carbohidratos manosa, N-acetilglucosamina y eventualmente ácidos nucleicos, presentes en una variedad amplia de patógenos. La unión del ligando a la proteína MBL, produce opsonización y activación del complemento por similitud estructural al C1q y el mismo mecanismo activando las proteínas C4 y C2 del complemento^{4,5,6,7}.

Las mutaciones en el exón 1 del gen MBL cambian del alelo normal denominado A, resultando en las variantes defectuosas B (codón 54, GGC/Gly mutado a GAC/Asp), D (codón 52 CGT/Arg a TGT/Cys) y C (codón 57 GGA/Gly a GAA/Glu), que redundan en deficiencia o ausencia del MBL sérico. Otras tres mutaciones estudiadas están en el promotor, en las posiciones de los nucleótidos -550, -221 y en +4, y están asociados a la regulación de la expresión del gen *MBL*^{4,5,7}. Para estudiar estas mutaciones, se agrupan en combinaciones (haplotipos), ordenando los alelos de las cuatro posiciones: tres de los nucleótidos -550 (L/H), -220 (Y/X), +4 (P/Q) y el de los codones 52 (alelo D), 54 (alelo B),.. y 57 (alelo C). En humanos de los 32 posibles, sólo hay siete diferentes haplotipos conocidos: LYPA, LXPA, LYQA, HYPA que son variantes normales (tienen el alelo A); y LYPB, LYQC, HYPD que contienen los alelos defectuosos (B, C, D).

Las proteínas MBL normalmente funcionan agrupadas en polímeros, mayormente hexámeros. Los codones 52-57, traducidos en la proteína normal corresponden a su dominio "collagen-like", necesario para su polimerización. Las mutaciones B, C y D anulan esta capacidad polimerizante y la proteína deficiente es degradada. En consecuencia, estas mutaciones disminuyen drásticamente su concentración sérica. Las mutaciones en las posiciones -550, -221, y +4 van a regular la expresión de la proteína^{2,4,8}.

Estudios poblacionales de la distribución de frecuencias de los alelos mutantes B, C y D, del gen MBL indican una distribución heterogénea: en Europa 12-14 %, África de 32% (Ghana) a 3% (Namibia), Asia de 23% (Japón) a 11% (China), Australia 0% y en el continente americano de 12% (esquimales) a 42% (chiriguanos)^{2,4,9} (Tabla Nº 01). Estudios previos realizados en nuestro laboratorio han demostrado que el alelo defectuoso B tiene la más alta prevalencia del mundo en Perú y Ecuador, alcanzando hasta 80% en algunas poblaciones de las islas del lago Titicaca^{7,10}.

TABLA Nº 01

Frecuencia de las variantes y alelos del gen MBL en diferentes poblaciones y grupos étnicos en el mundo, modificado de Garred p.; Larsen E; Seyfarth I.; Fujita R.; y Madsen H. Mannose Binding Lectin and its Genetic Variants. Genes and Immunity - Nature Publishing Group 2006, 1-10

Continente	Grupos Étnicos	Frecuencia de Variantes del gen MBL en %					Frecuencia de Alelos		
		A/A	A/B	A/C	A/D	O/O	B	C	D
Europa	Daneses Caucásicos	60	21	5	10	4	0.12	0.03	0.06
	Británicos Caucásicos	60	23	3	10	4	0.14	0.02	0.07
África	Africanos del Este (Kenya)	51	6	23	6	14	0.03	0.24	0.05
	Africanos del Oeste (Ghana)	47	1	42	NR	10	0.004	0.32	20
	San Bushmen (Namibia)	79	6	14	NR	1	0.03	0.07	0
	Xhosa (África del Sur)	51	NR	44	NR	5	0	0.27	0
Asia	Chinos (Hong Kong)	78	20	NR	NR	2	0.11	0	0
	Japoneses (Kyoto)	59	36	NR	NR	5	0.23	0	0
Australia y Oceanía	Nativos de Papua (Nueva Guinea)Aborígenes (Australia)	97	3	NR	NR	NR	0.01	0	0
		100	NR	NR	NR	NR	0	0	0
América	Esaúimales (Este de Groelandia)	78	18	NR	NR	4	0.12	0	0
	Chiriauanos (Araentina)	30	56	NR	NR	14	0.42	0	0
	I Quechua (Perú)	7	28	NR	NR	65	0.8	0	0
	Nativos de la Amazonía (Andoas-Perú)	56	37	NR	NR	6.4.	0.25	0	0

AIA = Variante Homocigoto Normal del Gen MBL. A/B, A/C, y A/D son variantes heterocigotas del gen MBL.
O/O = Variante Homocigoto mutante. donde O representa los alelos mutantes B, C y D.
NR = No reportado.

Modificado de GARRED P.; LARSEN E; SEYFARTH J.; FUJITA R.; y MADSEN H. "Mannose Binding Lectin and its Genetic Variants. Genes and Immunity". Nature Publishing Group 2006, 1-10

Los haplotipos de MBL están siendo estudiados en diferentes grupos étnicos del mundo de distinta distribución geográfica. En algunos casos han sido asociados a susceptibilidad y/o resistencia a enfermedades infecciosas, y su posible contribución en la patogénesis de enfermedades autoinmunes^{2,3,4,9}. Por ejemplo, el alelo deficiente se ha asociado con propensión a infecciones por meningococos, estreptococos y micobacteria; los virus VIH y de hepatitis B y C; los hongos *Aspergillus* y *Cryptococcus*, o el protozario *Plasmodium*. Igualmente hay reportes de propensión a infecciones en pacientes inmunodeprimidos por quimioterapia para cáncer. También hay reportes de asociación con ciertos alelos y enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide^{3,4,5,11,12}. La infusión sérica de MBL en sujetos portadores de la deficiencia con fines terapéuticos está siendo propuesta, sea como suero purificado o proteína recombinante. Podrían usarse en situaciones de inmunosupresión, infecciones recurrentes y fibrosis quística rápidamente progresiva, o también pueden usarse con carácter profiláctico. Avances en este aspecto ya han mostrado su tolerancia y buena vida media en controles, así como reconstitución de la opsonización en niñas con MBL deficiente que tenían infecciones recurrentes^{13,14,15,16}.

Desde el punto de vista de salud poblacional, la Amazonía Peruana se caracteriza por la alta prevalencia e incidencia de enfermedades infecciosas¹⁷. Teniendo en cuenta que hay genes asociados a susceptibilidad o resistencia a enfermedades infecciosas, nosotros hemos considerado dilucidar las variantes del gen MBL en sus pobladores.

El presente estudio caracteriza los genotipos MBL en una muestra de un servicio de salud de la Selva peruana, para conocer sus perfiles genéticos y utilizar en el futuro este conocimiento en las estrategias de prevención y salud.

MATERIAL Y MÉTODO

Este estudio es analítico, observacional, descriptivo y transversal, se realizó por muestreo no probabilístico, de modo voluntario e intencional, que incluyó a N = 94 individuos procedentes de la localidad de Andoas-Loreto. Participaron los individuos que acudían al servicio de la Sanidad de la Empresa Petrolera Plus Petrol en su mayoría por enfermedades infecciosas comunes en la selva peruana. Con previo consentimiento informado de los participantes o de sus padres (en menores) se recolectaron los datos referentes a edad y sexo. Se obtuvieron 5 ml de sangre periférica en tubos con anticoagulante EDTA y se conservaron en refrigeración hasta su traslado al Laboratorio de Genética y Biología Molecular de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres en Lima.

Para el análisis molecular se efectuó la extracción de DNA de linfocitos por una técnica simplificada¹⁸. Para determinar las variantes genotípicas, se amplificaron sectores del gen MBL a través de la técnica SSP-PCR (sequence specific priming-PCR, ref. 1) con oligonucleótidos iniciadores (primers)², en un termociclador Thermolyne Amplitron II. Los productos de SSP-PCR fueron separados por electroforesis en geles de agarosa al 2 %, teñidos en solución de bromuro de etidio para ser visualizados con luz UV y registrados digitalmente con un aparato fotodocumentador PhotoDoc System, UVP®. Los datos luego de ser tabulados fueron analizados e interpretados usando las variables de frecuencias, medias, desviación estándar y contingencias con el software estadístico SPSS versión 10. Adicionalmente, se realizó el test de equilibrio genético de Hardy-Weinberg para detectar eventuales desviaciones poblacionales que indicaría un evento de selección genética, utilizando el software de uso libre Arlequín 2000.

Las edades fluctuaron entre un año como edad mínima y 88 años como edad máxima, la edad promedio fue de 22.8 años, con una Desviación Estándar (DS) de 18.8 años. Los grupos etáreos según la distribución del Modelo de Atención Integral en Salud (MAIS) fueron 22.3% (n = 21) entre uno a cuatro años, el 8.5% (n = 8) entre cinco a nueve años, el 18.1% (n = 17) entre 10 a 19 años, 47.9% (n = 45) individuos comprendidos entre 20 a 59 años, 2.1% (n = 2) entre 60 a 79 años, y finalmente 1.1% (n = 1) un individuo mayor a 80 años. Con respecto al sexo el 62.8% (n = 59) fueron varones, frente a un 37.2% (n = 35) de mujeres.

RESULTADOS

HYPA y LYPB son los más frecuentes entre los siete haplotipos y genotipos de MBL representados en Andoas. Cada individuo puede presentar hasta dos versiones de los siete haplotipos conocidos en los seres humanos, en esta muestra poblacional sólo encontramos cinco haplotipos: HYPA, LYPA, LXPA, LYQA y LYPB (ver Tabla NQ 02)

TABLA N° 02

Frecuencias de Haplótipos MBL en Andoas-Loreto

Haplótipos	HYPA	LVPA	LXPA	LYQA	LVPB	LYQC	HYPD	Total
Val. Abs.	124	8	2	7	47	0	0	188
Val. Rel. (%)	66	4.25	1.06	3.72	25	0	0	100
HYPA, LYPA, LXPA Y LYQA, son haplotipos normales. LYPB, LYQC, e HYPD, son haplotipos deficientes								

Respecto a la distribución en el total de 94 individuos, los 188 de haplotipos del gen MBL se repartieron de la siguiente manera: el haplotipo HYPA fue el más prevalente con 66% (n = 124), seguido de un 25% (n = 47) de la variante deficiente LYPB, el 4.25% (n = 8) fue LYPA, un 3.72% (n = 7) de LYQA y 1.06% (n = 2) de LXPA.

Según el test de Hardy-Weinberg, las frecuencias genotípicas se encuentran en equilibrio sin indicios de selección negativa o positiva en la población. Respecto a los genotipos del gen MBL en todos los individuos estudiados (n = 94) fueron: 44.7% homocigotos (n = 42) HYPA / HYPA, 33% de individuos heterocigotos (n = 31) HYPA / LYPB, 6.4% de individuos homocigotos de la variante deficiente (n = 6) LYPB / LYPB, 4.3% (n = 4) fueron HYPA / LYPA, 3.2% (n = 3) heterocigotos LYQA / LYPB, 3.2% (n = 3) fueron HYPA / LYQA, 2.1% (n = 2) HYPA / LXPA, 1.1% (n = 1) LYPA / LYQA, 1.1% fue (n = 1) LYPA / LYPA, y 1.1% (n = 1) heterocigoto LYPA / LYPB (Tabla N° 03).

TABLA N° 03

Análisis descriptivo de los genotipos MBL

Genotipos	Observado	Esperado	Porcentaje
HYPNHYPA	42	40.89	44.7
HYPMYPB	31	31	33
LYPBILYPB	6	5.88	6.4
LYQMYPB	3	1.75	3.2
LVPMYQA	1	0.30	1.1
HYPMYQA	3	4.62	3.2
LYPMYPA	1	0.17	1.1
HYP.AII.XPA	2	1.32	2.1
LYPMYPB	1	2	1.1
HYPMYP	4	5.28	4.3
TOTAL	94	93.21	100
1 HYPN/HYPA, LYPA/LYQAM HYPA/LYQA, LYPA/LYPA, HYPA/LXPA son genotipos homocigotos normales. 2 HYPA/LYPB, LYQA/LYPB, LYPA/LYPB, son genotipos heterocigotos normales 3 LYPB/LYPB, es genotipo homocigoto mutante.		Test Hardy-Weinberg: Pearson chi2 (10) = 9.15 P <0.05	

Para simplificar el estimado estadístico de las variantes del gen MBL con respecto a su funcionalidad, tenemos las versiones normales HYPA, LYPA, LYQA y LXPA agrupadas (A) y la deficiente LYPB (B) en el total de individuos estudiados. El 56.4% (n = 53) son A/A, seguido del 37.2% (n = 35) A/B, y 6.4% (n = 6) de B/B (ver Tabla N° 04).

TABLA N° 04

Análisis descriptivo de las variantes del gen MBL

VARIANTES	OBSERVADO	PORCENTAJE
Homocigoto normal A/A	53	56.4
Heterocigoto .A/B	35	37.2
Homocigoto defectuoso B/B	6	6.4
TOTAL	94	100

A/A = Variante homocigoto normal.
A/B = Variante heterocigote.
B/B = Variante homocigoto mutante.

DISCUSION

La distribución de variantes de muchos genes se ha mostrado heterogénea y a veces se debe a una selección positiva de ciertos alelos mutantes protectores contra ciertos patógenos o condiciones del medio ambiente¹⁹. El ejemplo clásico es la prevalencia de mutaciones en las cadenas de hemoglobina que en homocigosis producen las enfermedades sanguíneas de la anemia falciforme y varias talasemias en las zonas tropicales de África, Asia y Europa. Estas mutaciones a su vez tienen efecto protector contra malaria cortando el ciclo del *Plasmodium* en heterocigotos, por lo que tienen mayor prevalencia en estas poblaciones¹⁹. Se ha visto que los alelos defectuosos de MBL también tienen distribución preferencial. Así, en Asia, Europa y América, el alelo mutado predominante es. B, en África es e, mientras que en Australia las variantes defectuosas están prácticamente ausentes^{2,4} (ver Tabla Nº 01).

La historia natural del hombre sudamericano indica que nuestros ancestros migraron desde Asia por el Estrecho de Behring. Por lo tanto en América debemos tener similitud genética con los asiáticos. Estudios previos realizados en poblaciones esquimales de Groenlandia y nativos argentinos, muestran una predominancia del alelo normal A y luego del defectuoso B, como ocurre en Asia⁹.

En el grupo de individuos amazónicos de Andoas, la frecuencia para el alelo B es de 0.25, más alto que en poblaciones europeas, africanas, asiáticas y australianas con una frecuencia de 0.13, 0.01, 0.17 y 0.00, respectivamente (ver Tablas Nº 01 y 04). En este estudio no se detectó alelos C ni D, que se encuentran en poblaciones europeas y africanas (ver Tabla Nº 01). A pesar que la frecuencia del alelo deficiente B es más alta que las poblaciones descritas, está todavía por debajo de otras poblaciones peruanas estudiadas previamente, como por ejemplo en algunas islas del Lago Titicaca^{7,10}.

En todo caso, como en otras poblaciones peruanas, en Andoas encontramos una alta incidencia del alelo defectuoso B, quizás indicando que es frecuente en la región andina y su vecindad, incluyendo la región amazónica y costera.

Esto ha sido corroborado en Junín en los Andes centrales; San José, Lambayeque en la costa; Pucallpa en la selva peruana; nativos Cayapas y Colorados de la zona tropical de Ecuador (ref. 10, Sandoval, Fujita y colaboradores, en preparación).

Lo que hace interesante a la población de Andoas es su localización selvática, zona endémica de muchas enfermedades infecciosas y los datos epidemiológicos bien estudiados. Según la Oficina General de Estadística (OGE) del Ministerio de Salud del Perú (MINSa - Perú), del recopilado de atenciones por consultorio externo de la Dirección de Salud de Loreto (DISA - Loreto) y el Análisis Situacional de la Salud ASIS DISA - Loreto; reporta para los años 2002, 2003 y 2004 una morbilidad en primer lugar para las enfermedades infecciosas, destacándose malaria, dengue, leishmaniasis, tuberculosis e infecciones dermatológicas, entre otras. En segundo lugar se reporta desnutrición y anemia, mientras que en tercer lugar se encuentran las enfermedades cardiovasculares y cáncer²⁰.

Por tanto, ante la evidencia de estudios que relacionan las variantes del gen MBL con susceptibilidad, resistencia a infecciones, enfermedades autoinmunes o cardiovasculares es importante corroborar este fenómeno en las poblaciones a riesgo^{2,3,4,21,22}. En Andoas, nosotros contamos con una población

interesante para estos estudios: la prevalencia del alelo defectuoso B es más alta que en otras latitudes y es una zona selvática que epidemiológicamente es afectada por múltiples enfermedades infecciosas. Por ejemplo, Andoas es la segunda región endémica de malaria en nuestro país. Estudios realizados en otros continentes muestran que malaria ha sido asociada a variantes de MBL^{19,22,23}. La búsqueda de asociación de la variante defectuosa B con las enfermedades mencionadas, en una población bien caracterizada, nos permitirá determinar el rol de las variantes genéticas. En el futuro, estos estudios de caracterización genético-molecular de susceptibilidad o resistencia a enfermedades serán de utilidad para el manejo de la salud pública de nuestra población.

Ph.D. Ricardo Fujita Alarcón
Facultad de Medicina Humana
Universidad de San Martín de Porres

AGRADECIMIENTOS

Los autores están reconocidos a las personas voluntarias del Servicio de Sanidad de Andoas. El trabajo ha sido financiado por la Universidad de San Martín de Porres y el Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (CONCYTEC).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Online Mendelian Inheritance in Man 154545 Lectin, Mannose-Binding, Soluble, 2; MBL2 Copyright@ 1966-2006 Johns Hopkins University <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=154545>.
2. Garred P, Madsen H., Flemming L., Claus K. Mannose-binding lectin- Revisited. Molecular Immunology 2003; 40: 73-84.
3. Turner M. W. The role of mannose-binding lectin in health and disease. Mol Immunol. Nov 2003; 40(7): 423-429.
4. Garred P, Larsen E, Seyfarth J., Fujita R., Madsen H. Mannose binding lectin and its genetic variants. Genes and Immunity 2006; 1-10.
5. Jean-Laurent Casanova, Laurent Abel. Human Mannose-binding Lectin in Immunity: Fried, Foe, or Both? J. Exp. Med. 2004; 199 (10): 1295-1299.
6. Super M., Thiel S., Lu J., Levinsky R., Turner M. Association of low levels of mannose-binding protein with a common defect of opsonization. Lancet 1989; II: 1236-1238.
7. Sandoval J., Madsen H., Garred E., Fujita R. Alta frecuencia de un haplotipo susceptible del gen Mannose Binding Lectin, en islas Anapia-Suana del Lago Titicaca. Revista Horizonte Médico 2002; Volumen 02 Diciembre.
8. Statens Serum Institut. For the in vitro determination of oligomerized mannan-binding lectin in human serum or plasma. December 2002; Batch: MO-0203CE.
9. Madsen H., Leonardo M., Hogh B., Svejgaard A, Garred E Different Molecular Events Result in Low Protein Levels of Mannan- Binding Lectin in Populations from Southeast Africa and South America. The Journal of Immunology 1998; 161: 3169-3175.
10. Fujita R., Sandoval J., Madsen H., Velasquez M., Nique c., Descailleaux J., De Stefano G., Garred P. High prevalence of the defective Mannose-Binding Lectin variant B in Western South-American Populations. Human Genome Meeting 2005; Japan, Poster N°14.
11. Klabunde J., Uhlemann A, Tebo A, Kimmel J., Schwarz R., Kremsner E, Kun J. Recognition of plasmodium falciparum proteins by mannose-binding lectin, a component of the human innate immune system. Parasitol Res 2002; 88(2):113-117.
12. Peterslund N. A, Koch c., Jensenius J. c., Thiel S. Association between deficiency of mannose-binding lectin and severe infections after chemotherapy. Lancet 2001; 358: 637-638.
13. Summerfield J. A Clinical potential of mannose-binding lectin-replacement therapy. Biochem Soc Trans. Aug 2003; 31(Pt 4): 770-773.
14. Valdimarsson H., Stefansson M., Vikingsdottir T., Arason G. J., Koch C., Thiel S., Jensenius J. C. Reconstitution of opsonizing activity by infusion of mannan-binding lectin (MBL) to MBL-deficient humans. Scand. J. Immunol. 1998; 48, 116-123.
15. Valdimarsson H., Vikingsdottir T., Bang E, Saevarsdottr S., Gudjonsson J. E., Oskarsson O., Christiansen M., Blou L., Laursen 1., Koch C. Human plasma-derived mannose-binding lectin: a phase I safety and pharmacokinetic study. Scand. J. Immunol. 2004; 59: 97-102.
16. Jensenius J. C., Jensen E H., McGuire K., Larsen J. L., Thiel S. Recombinant mannan-binding lectin (MBL) for therapy. Biochem. Soc Trans. 2003; 31: 763-767. .
17. Ministerio De Salud Del Perú. Estadísticas de salud por direcciones de salud. <http://www.minsa.gob.pe/estadisticas/nacionaldisa.asp>.
18. Fujita R. Localisation du gene de l'ataxie de Friedreich parsa liaison génétique et physique avec les loci D9S5 et D9S15. These de Docteur de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, France, 1991; 80 p.
19. Adrián V. The Genomics and Genetics of Human Infectious Disease Susceptibility. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2001; 2: 373-400.

20. Ministerio de Salud del Perú. Oficina General de Epidemiología. <http://www.oge.sld.pe/>
21. E. G. Hoal-Van Helden, J. Epstein, T. C. Víctor, D. Hon, L. A Lewis, N. Beyers, D. Zurakowski, A B. Ezekowitz, P. D. Van Helden. Mannose-binding protein B allele confers protection against tuberculous meningitis. *Pediatr Res* 1999; 45: 459-464.
22. Garred E, Pressler T., Madsen H. O., Frederiksen B., Svejgaard A, Hoiby N., Schwartz M., Koch C. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J. Clin.Invest.* 1999; 104: 431-437.
23. A J. Luty, J. F Kun, E G. Kremsner. Mannose-binding lectin plasma levels and gene polymorphisms in *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 1998; 178: 1221-1224.