



Polimorfismos genéticos asociados a la respuesta hematológica a Ribavirina

Genetic polymorphisms associated with hematological response to Ribavirin

Carlos Domínguez-Vargas¹, Gerardo Amaya-Tapia^{2,3}, Samantha Jonnue Ramírez-Flores¹,
Jesús Eduardo García-Hernández¹, Ramsés Emiliano Martínez-Hernández¹, Topacio
Olivier Andrade-Romo⁵

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.¹

Servicio de Infectología, Hospital General de Occidente.²

Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.³

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia.⁴

Departamento de Microbiología y Patología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.⁵

Editado por:

Melanie Joceline Cervantes Sandoval
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica
Traslacional, Departamento de Biología
Molecular, Universidad de Guadalajara,
México.

Maureen Yolanda Salas-Isaac
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio
Alcalde", Universidad de Guadalajara,
México.

*Correspondencia

Carlos Domínguez Vargas

Correo:

carlos.dominguez2546@alumnos.udg.mx

Recibido: 17 de octubre, 2025.

Aceptado: 03 de noviembre, 2025.

Publicado: 25 de mayo, 2026.

Cómo citar este artículo:

Domínguez-Vargas C, Amaya-Tapia G, Ramírez-Flores SJ, García Hernández JE, Martínez-Hernández RE, Andrade-Romo TO. Polimorfismos genéticos asociados a la respuesta hematológica a Ribavirina. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026; (5):páginas 32-38.

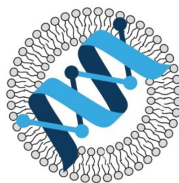
Resumen

La ribavirina (RBV) es un análogo de nucleósido ampliamente utilizado en el tratamiento de la hepatitis C crónica; sin embargo, su principal limitante terapéutica es la anemia hemolítica inducida por ribavirina (AHIR), cuya variabilidad clínica sugiere una base genética. El objetivo de este trabajo fue analizar las variantes genéticas asociadas con la respuesta hematológica a RBV y describir los mecanismos fisiopatológicos implicados en la AHIR. Se realizó un análisis descriptivo de las asociaciones reportadas en el Genome-Wide Association Studies Catalog (GWAS Catalog, EMBL-EBI) para el rasgo "response to ribavirin" (EFO:GO_1901559). Se identificaron nueve polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) significativamente asociados con la respuesta a RBV. El SNP rs1127354-A en ITPA mostró un efecto protector robusto ($p=4 \times 10^{-44}$; OR $\approx$ 0.20; IC95%: 0.12–0.33), relacionado con menor acumulación intracelular de metabolitos fosforilados y reducción del daño eritrocitario. Además, variantes en PHRF1, IRF7, ZNF804B, DNAH17, GYPC, RASGRP3 y CYP24A1-PFDN4 mostraron asociaciones variables con susceptibilidad o protección frente a AHIR. No obstante, los estudios disponibles son limitados y predominan en poblaciones asiáticas.

Palabras clave: Ribavirina; Anemia hemolítica; Polimorfismo genético; Farmacogenómica; Medicina de precisión.

Introducción

La ribavirina es un antiviral perteneciente a la clase de análogos de nucleósidos, utilizado en combinación con interferón pegilado y, más recientemente, con antivirales de acción directa para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C [1], así como para infección por el virus sincitial respiratorio en inmunocomprometidos [2] y fiebres hemorrágicas virales. A pesar de su eficacia terapéutica, su uso se asocia con una alta incidencia de efectos adversos, como anemia hemolítica. Este efecto adverso dosis-dependiente limita su tolerancia y puede comprometer la respuesta virológica sostenida; su toxicidad, por la acumulación intracelular de metabolitos fosforilados de ribavirina en eritrocitos, tiene una variabilidad interindividual significativa, lo que sugiere la existencia de un componente genético relevante en la susceptibilidad de cada individuo [3].



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Abstract

Ribavirin (RBV) is a nucleoside analogue widely used in antiviral therapy, particularly for chronic hepatitis C. Its major therapeutic limitation is ribavirin-induced hemolytic anemia, whose severity varies among individuals, suggesting a genetic basis. In this context, the objective of the present study was to analyze genetic variants associated with the hematologic response to ribavirin and describe the underlying pathophysiological mechanisms of ribavirin-induced hemolytic anemia.

To achieve this, a descriptive analysis of genetic associations reported in the Genome-Wide Association Studies Catalog (GWAS Catalog, EMBL-EBI) for the trait “response to ribavirin” (EFO:GO_1901559) was conducted. As a result, nine single nucleotide polymorphisms (SNPs) were significantly associated with response to ribavirin. The rs1127354-A variant in ITPA (inosine triphosphatase) showed a strong protective effect ($p=4\times10^{-44}$; OR $\approx$ 0.20; IC 95% 0.12–0.33) by reducing intracellular accumulation of phosphorylated ribavirin metabolites and erythrocyte damage. In addition, variants in PHRF1, IRF7, ZNF804B, DNAH17, GYPC, RASGRP3, and CYP24A1-PFDN4 were linked to variable susceptibility or protection.

Nevertheless, available GWAS data are limited and predominantly derived from Asian populations, restricting the generalizability of these findings to other ethnic groups.

In conclusion, ribavirin-induced anemia arises from the interplay of metabolic, immunologic, and structural host factors. ITPA and related gene polymorphisms modulate RBV hematologic toxicity, establishing a robust example of pharmacogenomics applied to clinical infectious diseases.

Keywords: Ribavirin; Hemolytic Anemia; Genetic Polymorphism; Pharmacogenomics; Precision Medicine .

Los estudios de asociación genómica amplia (Genome-Wide Association Studies; GWAS por sus siglas en inglés) han permitido identificar polimorfismos de un solo nucleótido asociados con la respuesta y toxicidad a este antiviral [4]. Entre los genes más destacados se encuentra ITPA (inosina trifosfatasa), del cual sus variantes confieren protección contra la anemia inducida por ribavirina al reducir la acumulación de inosina trifosfato y otros metabolitos que son tóxicos. También se han descrito asociaciones con genes involucrados en regulación inmune (IRF7), procesamiento de ARN (PHRF1) y función citoesquelética o de transporte intracelular (DNAH17, ZNF804B), los cuales sugieren que podría modular la farmacocinética y/o la farmacodinámica del mismo [4].

El GWAS Catalog, mantenido por el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), constituye una base de datos pública que recopila resultados de estudios GWAS validados, lo que permite explorar de manera sistemática las asociaciones genéticas

relacionadas con respuestas farmacológicas específicas, como en este caso, de la respuesta a ribavirina [5].

La identificación de determinantes genéticos de toxicidad farmacológica es indispensable en la era de la medicina personalizada, especialmente en el tratamiento de infecciones crónicas; comprender la base molecular de la anemia inducida por ribavirina permitiría reducir la morbilidad asociada, contribuyendo a estrategias más seguras y efectivas de manejo antiviral.

Este trabajo tiene como objetivo identificar, caracterizar y analizar las variantes genéticas asociadas con la respuesta a ribavirina que se encuentren reportadas en el GWAS Catalog; a partir de esta información, se busca aportar una visión integradora sobre la base molecular de la variabilidad terapéutica, con potencial aplicación en estrategias de farmacogenómica clínica.

Métodos

Se realizó un análisis bioinformático descriptivo de datos públicos provenientes de estudios de asociación genómica amplia (Genome-Wide Association Studies, GWAS) relacionados con la respuesta a ribavirina, con el objetivo de identificar y caracterizar variantes genéticas significativamente asociadas con la respuesta terapéutica o con efectos adversos hematológicos, principalmente la anemia hemolítica inducida por ribavirina.

Los datos primarios se obtuvieron del GWAS Catalog, mantenido por el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI). La búsqueda se realizó utilizando el término “response to ribavirin” correspondiente al identificador ontológico EFO:GO_1901559; se incluyeron todas las asociaciones publicadas hasta octubre de 2025.

Se consideraron asociaciones reportadas con significancia $p < 1 \times 10^{-5}$, tanto aquellas que alcanzaron el umbral genómico ($p < 5 \times 10^{-8}$) como las asociaciones sugerentes, con el fin de incorporar todos los loci descritos en la literatura reciente. Se incluyeron únicamente estudios GWAS realizados en humanos con datos completos de mapeo génico, valor p , razón de momios e intervalo de confianza (IC 95%). Se excluyeron estudios experimentales en modelos animales, asociaciones sin respaldo bibliográfico o valores estadísticos incompletos.

Las variables analizadas fueron: identificador del SNP, gen mapeado, valor p , razón de momios (OR), intervalo de confianza del 95% (IC 95%), fenotipo reportado y estudio de origen. Los datos se descargaron en formato TSV, validados con Ensembl Variant Effect Predictor (VEP) y dbSNP, y complementados con información de PharmGKB y ClinVar para determinar su relevancia farmacogenética.

Dado que se trabajó exclusivamente con datos públicos y agregados, no se requirió aprobación por comité de ética.

Resultados

Los polimorfismos encontrados fueron los siguientes:

ITPA (rs1127354-A, cromosoma 20, $p = 4 \times 10^{-44}$) [4, 6]

La variante rs1127354-A en el gen ITPA (inosina

trifosfatasa) constituye la asociación más robusta descrita con la respuesta hematológica a ribavirina. Este gen, ubicado en el cromosoma 20q13.33, codifica una enzima citosólica que desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la pureza del acervo de nucleótidos. Su función principal es la hidrolización de inosina trifosfato (ITP) y desoxiinosina trifosfato (dITP) a sus correspondientes monofosfatos, evitando que se incorporen erróneamente al ADN o ARN durante la replicación y transcripción. Esta actividad se considera parte del sistema de “control de calidad” del metabolismo de purinas. El polimorfismo rs1127354 (C>A) corresponde a una mutación missense que produce un cambio de aminoácido prolina a treonina en la posición 32 (p.Pro32Thr) de la proteína ITPA. Este cambio estructural altera la estabilidad de la proteína y reduce significativamente su actividad enzimática. Los individuos homocigotos para el alelo A y, en menor medida, los heterocigotos, presentan una deficiencia parcial o completa de ITPasa, lo que conduce a una acumulación intracelular de ITP y sus metabolitos [4, 6].

Durante la terapia antiviral, la ribavirina es fosforilada intracelularmente a ribavirina monofosfato (RMP) y ribavirina trifosfato (RTP). Estos metabolitos interfieren con el metabolismo energético del eritrocito y promueven la acumulación de nucleótidos anómalos, produciendo hemólisis oxidativa y depleción de ATP. Sin embargo, en los individuos portadores de rs1127354 -A, la deficiencia de ITPasa impide la conversión eficiente de ITP, generando una vía metabólica alternativa donde el exceso de inosina trifosfato “amortigua” la toxicidad de la ribavirina, ya que compite con los análogos fosforilados de ribavirina por los mismos sitios enzimáticos. En consecuencia, el eritrocito mantiene mejor su integridad energética y sobrevive más tiempo, lo que se traduce en una disminución significativa del riesgo de anemia hemolítica [6-7]. Los portadores del alelo A mostraron una reducción drástica de la incidencia de anemia grave y una mejor adherencia al tratamiento combinado con interferón y ribavirina [6].

Este hallazgo ha sido posteriormente replicado en múltiples poblaciones asiáticas, europeas y latinoamericanas, consolidándose como el marcador farmacogenético más robusto para ribavirina [8].

PHRF1 (rs4963128, cromosoma 11, $p = 3 \times 10^{-6}$, OR = 0.25 [0.13–0.47]) [4, 9]

La variante rs4963128 se localiza en el gen PHRF1 (PHD and Ring Finger Domain-Containing Protein 1). Este gen está implicado en regulación transcripcional, reparación del ADN y diferenciación celular. Su asociación con una menor probabilidad de desarrollar anemia sugiere que PHRF1 podría modular procesos de apoptosis o estrés oxidativo en eritrocitos expuestos al fármaco [10]. Aunque el mecanismo exacto no se ha esclarecido, el efecto protector (OR = 0.25) apunta a un posible papel modulador indirecto [9].

IRF7 (rs1131665, cromosoma 11, $p = 9 \times 10^{-6}$, OR = 0.26 [0.14–0.49]) [4, 9]

El gen IRF7 (Interferon Regulatory Factor 7) codifica un factor de transcripción esencial para la activación de interferones tipo I, que es pieza central en la respuesta antiviral [11]. La variante rs1131665 se asocia con una reducción del riesgo de anemia (OR = 0.26), posiblemente al modificar la intensidad de la respuesta inmunitaria frente al tratamiento combinado con interferón y ribavirina. Una modulación más equilibrada de la señalización de interferón podría mitigar la inflamación sistémica y el daño oxidativo eritrocitario, explicando su efecto protector [9].

ZNF804B (rs7784997 y rs2888659, cromosoma 7, $p = 2\text{--}5 \times 10^{-6}$, OR = 3.96–4.26 [2.11–8.05]) [4, 9, 12–13]

Dos variantes independientes en el gen ZNF804B (Zinc Finger Protein 804B) se relacionaron con un riesgo significativamente mayor de desarrollar anemia hemolítica. Este gen, perteneciente a la familia de proteínas de dedos de zinc, actúa como regulador transcripcional en procesos de diferenciación celular y homeostasis hematopoyética [13]. El aumento del riesgo (OR > 3) sugiere que las variantes podrían afectar la expresión de genes eritroides o la resistencia de los eritrocitos al estrés oxidativo inducido por los metabolitos de ribavirina [4, 9].

Estos hallazgos apuntan a ZNF804B como un nuevo locus de riesgo duplicado. La identificación de dos variantes independientes en el mismo gen fortalece la evidencia de que esta región podría albergar

elementos reguladores clave involucrados en la vulnerabilidad eritrocitaria.

DNAH17 (rs638647, cromosoma 17, $p = 7 \times 10^{-6}$, OR = 3.02 [1.8–5.06]) [4, 9, 14]

La variante rs638647 se encuentra en el gen DNAH17 (Dynein Axonemal Heavy Chain 17), el cual codifica una proteína motora implicada en la dinámica intracelular y el transporte axonemal. Aunque su relación con el metabolismo eritrocitario no es directa, la fuerte asociación sugiere un efecto epifenoménico o regulador sobre genes vecinos. Variantes en DNAH17 pueden alterar la estabilidad de la membrana celular o el tráfico vesicular, aumentando la vulnerabilidad de los eritrocitos al daño metabólico causado por la ribavirina [6, 14].

GYPC (rs6741425, cromosoma 2, $p = 3 \times 10^{-6}$, OR = 0.12 [0.04–0.34]) [4, 9]

El gen GYPC (Glycophorin C) codifica una proteína estructural fundamental de la membrana eritrocitaria, la cual es responsable de mantener la elasticidad y la resistencia mecánica del glóbulo rojo [15]. La variante rs6741425 confiere un efecto protector potente (OR = 0.12), lo que reduce de manera significativa la probabilidad de anemia hemolítica. Este hallazgo resulta particularmente relevante, pues sugiere que ciertas configuraciones estructurales de la membrana eritrocitaria pueden resistir mejor el estrés osmótico y oxidativo derivado del tratamiento antiviral [4, 9, 16].

RASGRP3 (rs6543714, cromosoma 2, $p = 6 \times 10^{-6}$, OR = 0.24 [0.12–0.47]) [4, 9, 17]

La variante rs6543714 pertenece al gen RASGRP3 (RAS Guanyl Releasing Protein 3), implicado en la activación de la vía Ras-MAPK y la regulación del equilibrio redox. Su asociación con un menor riesgo de anemia (OR = 0.24) sugiere que la activación de vías de señalización pro-supervivencia o antioxidantes podría proteger a los eritrocitos de la lisis inducida por ribavirina [9, 17].

CYP24A1 – PFDN4 (rs981047, cromosoma 20, $p = 2 \times 10^{-6}$, OR = 4.48 [2.26–8.91]) [4, 9, 18]

La variante rs981047 se localiza entre los genes CYP24A1 (citocromo P450, familia 24) y PFDN4

(Prefoldin Subunit 4). CYP24A1 participa en el catabolismo de la vitamina D, mientras que PFDN4 actúa como chaperona molecular. La asociación con mayor riesgo de anemia (OR = 4.48) podría explicarse por una alteración en el metabolismo de la vitamina D, la cual regula la eritropoyesis y la homeostasis del hierro [19, 20]. Este hallazgo representa una interacción entre el estado metabólico del individuo y la toxicidad inducida por ribavirina, lo que abre líneas de investigación sobre suplementación o ajustes nutricionales personalizados [9, 18, 20].

Discusión

El presente análisis integró la evidencia disponible en el Genome-Wide Association Studies Catalog (GWAS Catalog) sobre variantes genéticas asociadas con la respuesta a ribavirina, con el fin de comprender los mecanismos moleculares que explican la anemia hemolítica inducida por este antiviral. En total, se identificaron nueve SNPs distribuidos en diferentes loci genómicos; de ellos, solo rs1127354 en ITPA alcanzó significancia genómica ($p < 5 \times 10^{-8}$), mientras que los demás presentaron asociaciones sugerentes (p entre 10^{-6} y 10^{-5}) que podrían reflejar efectos moduladores, aún no completamente establecidos [6].

Los resultados posicionan a ITPA como el principal determinante genético de la anemia inducida por ribavirina. Diversos estudios han demostrado que la deficiencia parcial de ITPasa, generada por el alelo rs1127354-A, confiere protección frente a la hemólisis, al reducir la acumulación de metabolitos tóxicos de ribavirina en los eritrocitos; esta observación ha sido reproducida en poblaciones europeas, asiáticas y latinoamericanas, confirmando su papel clínicamente relevante [4, 6].

Por otro lado, las asociaciones observadas con PHRF1, IRF7, ZNF804B, RASGRP3, DNAH17, GYPC y CYP24A1-PFDN4 sugieren la existencia de vías complementarias vinculadas a la regulación inmune, el estrés oxidativo y la estabilidad de la membrana eritrocitaria [9, 12-17]. Aunque estos genes no alcanzan el umbral de significancia genómica, su consistencia en distintos estudios respalda la hipótesis de que la anemia inducida por ribavirina es multifactorial, modulada por interacciones variadas entre mecanismos metabólicos, inmunológicos y estructurales del individuo.

Entre las limitaciones de este trabajo destacan el

número reducido de estudios GWAS disponibles y la heterogeneidad étnica de las cohortes originales, predominantemente asiáticas; esto limita la generalización de los resultados a otras poblaciones. Además, los valores de p no alcanzaron significancia genómica en la mayoría de las asociaciones, por lo que deben considerarse hipótesis generadoras más que asociaciones causales confirmadas.

A pesar de estas limitaciones, la interpretación de los hallazgos coincide con el modelo actual de la farmacogenómica antiviral: la toxicidad y eficacia de los tratamientos no dependen exclusivamente del fármaco ni del virus, sino también de la genética del paciente. La identificación de ITPA y de otros genes moduladores permite avanzar hacia estrategias terapéuticas personalizadas, en las que la genotipificación previa pueda anticipar efectos adversos y optimizar las dosis de ribavirina, sin embargo, el costo económico es elevado.

En términos de validez externa, aunque la extrapolación directa a poblaciones no asiáticas debe realizarse con cautela, los mecanismos metabólicos implicados son universales. Esto sugiere que la relación entre las variantes genéticas y la toxicidad farmacológica es biológicamente generalizable, pero igualmente requiere validación con estudios multicéntricos y multiétnicos.

Conclusión

El análisis de las nueve variantes genéticas asociadas con la respuesta a ribavirina demuestra que la toxicidad hematológica inducida por este fármaco no es un fenómeno puramente farmacológico, sino que también es el resultado de una interacción compleja entre factores genéticos, metabólicos, inmunológicos y estructurales del huésped. El polimorfismo rs1127354-A en ITPA es el determinante genético más relevante, al conferir protección frente a la anemia hemolítica mediante la alteración del metabolismo de nucleótidos en los eritrocitos.

Las variantes adicionales identificadas en genes como PHRF1, IRF7, GYPC, RASGRP3, DNAH17, ZNF804B y CYP24A1-PFDN4 amplían la comprensión del fenómeno, al implicar vías que integran la regulación transcripcional, la respuesta inmune al interferón y la integridad de la membrana eritrocitaria. Este conjunto de loci describe un panorama en el que la susceptibilidad a los efectos adversos del tratamiento antiviral está determinada

por la arquitectura genética individual, más que por la farmacocinética del fármaco en sí.

Estos hallazgos son relevantes en el contexto de la hepatitis C crónica, que es una enfermedad de alta carga global que ha sido históricamente tratada con combinaciones que incluyen ribavirina. La identificación de biomarcadores genéticos permite anticipar la toxicidad hematológica y personalizar la terapia antiviral, mejorando los desenlaces clínicos.

Comprender la interacción entre los antivirales y el metabolismo celular del huésped nos reafirma que la eficacia terapéutica depende no solo de la inhibición directa del virus, sino también de la tolerancia fisiológica y genética del individuo.

A pesar de los avances en la farmacogenómica de la ribavirina, aún existen áreas críticas de investigación que requieren mayor exploración. Los loci recientemente identificados (ZNF804B, PHRF1, RASGRP3, DNAH17, GYPC, CYP24A1-PFDN4) necesitan validación funcional para confirmar su papel en la respuesta hematológica y metabólica al fármaco. El uso de modelos celulares, edición génica y estudios multi-ómicos (transcriptómica, proteómica y metabolómica) permitirá comprender los mecanismos moleculares que subyacen a estas asociaciones. También se necesitan estudios poblacionales en Latinoamérica y otras regiones subrepresentadas para evaluar la frecuencia y el impacto clínico de las variantes protectoras o de riesgo, integrando estos marcadores en guías locales de manejo.

Conflicto de intereses

Los autores no declararon conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Gerardo Amaya Tapia y a la Dra. Topacio Olivier Andrade Romo por su apoyo para la elaboración de este manuscrito.

Bibliografía

1. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Ribavirin. 2025 Aug 15. PMID: 29999673.
2. Tejada S, Martinez-Reviejo R, Karakoc HN, Peña-López Y, Manuel O, Rello J. Ribavirin for Treatment of Subjects with Respiratory

Syncytial Virus-Related Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2022 Sep;39(9):4037-4051. doi: 10.1007/s12325-022-02256-5. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35876973.

3. Nomura, Hideyuki, et al. "Factors contributing to ribavirin-induced anemia." *Journal of gastroenterology and hepatology* 19.11 (2004): 1312-1317.
4. European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI); National Human Genome Research Institute (NHGRI). GWAS Catalog – Trait: response to ribavirin [Internet]. Hinxton (UK): EMBL-EBI; 2025 [citado 2025 Oct 16]. Disponible en: https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/GO_1901559
5. Sollis, Elliot, et al. "The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource." *Nucleic acids research* 51.D1 (2023): D977-D985.
6. Ochi H, Maekawa T, Abe H, Hayashida Y, Nakano R, Kubo M, Tsunoda T, Hayes CN, Kumada H, Nakamura Y, Chayama K. ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy--a genome-wide study of Japanese HCV virus patients. *Gastroenterology.* 2010 Oct;139(4):1190-7. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.071. Epub 2010 Jul 14. PMID: 20637204.
7. Ma Z, Sun Y, Du P, Li X. Association between inosine triphosphatase rs1127354 polymorphisms and ribavirin-induced anaemia and outcome in hepatitis C virus-infected patients: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020 Dec;45(6):1218-1227. doi: 10.1111/jcpt.13232. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32735044.
8. Ranasinghe P, Liyanage C, Sirisena N, Liyanage S, Priyadarshani CDN, Hendalage DPB, Dissanayake VHW. Frequency of pharmacogenomic variants affecting safety and efficacy of immunomodulators and biologics in a South Asian population from Sri Lanka. *Hum Genomics.* 2024 Sep 27;18(1):107. doi: 10.1186/s40246-024-00674-w. PMID: 39334333; PMCID: PMC11438298.
9. Lin JJ, Loucks CM, Trueman JN, Drögemöller BI, Wright GEB, Yoshida EM, Ford JA, Lee SS, Kim RB, Al-Judaibi B, Schwarz UI, Ramji A, Tam E, Ross CJ, Carleton BC. Novel variant in

- glycophorin c gene protects against ribavirin-induced anemia during chronic hepatitis C treatment. *Biomed Pharmacother.* 2021 Nov;143:112195. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112195. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34562771.
10. Chang, C. F., et al. "PHRF1 promotes genome integrity by modulating non-homologous end-joining." *Cell Death & Disease* 6.4 (2015): e1716-e1716.
11. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University. IRF7 – Interferon Regulatory Factor 7; OMIM #605047 [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; c1966–2025 [citado 2025 Oct 16]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/605047>
12. National Center for Biotechnology Information (NCBI). ZNF804B zinc finger protein 804B [Homo sapiens (human)] – Gene ID: 219578 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); updated 2025 Aug 19 [citado 2025 Oct 16]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/219578>
13. Chapman, Ria M., et al. "Convergent evidence that ZNF804A is a regulator of pre-messenger RNA processing and gene expression." *Schizophrenia bulletin* 45.6 (2019): 1267-1278.
14. Open Targets Platform. DNAH17 – dynein axonemal heavy chain 17 [Internet]. Cambridge (UK): European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) & Wellcome Sanger Institute; c2014–2025 [citado 2025 Oct 16]. Disponible en: <https://platform.opentargets.org/target/ENSG00000187775>
15. National Center for Biotechnology Information (NCBI). GYPC glycophorin C (Gerbich blood group) [Homo sapiens (human)] – Gene ID: 2995 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); updated 2025 Aug 19 [citado 2025 Oct 16]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2995>
16. Lin, Jennifer Jae. The pharmacogenomics of hepatitis C: optimizing effectiveness and safety on treatment. Diss. University of British Columbia, 2021.
17. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University. RASGRP3 – RAS guanyl nucleotide-releasing protein 3; OMIM #609531 [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; c1966–2025 [citado 2025 Oct 16]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/609531>
18. Ensembl Genome Browser, European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) & Wellcome Sanger Institute. Variant: rs981047 [Internet]. Hinxton (UK): EMBL-EBI; release 111, 2025 [citado 2025 Oct 16]. Disponible en: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=20:54204561-54205561;v=rs981047;vdb=variation;vf=1054565580
19. Fan, Hao-zhi, et al. "CYP24A1 genetic variants in the vitamin D metabolic pathway are involved in the outcomes of hepatitis C virus infection among high-risk Chinese population." *International Journal of Infectious Diseases* 84 (2019): 80-88.
20. Ravid, Amiram, et al. "25-Hydroxyvitamin D inhibits hepatitis C virus production in hepatocellular carcinoma cell line by a vitamin D receptor-independent mechanism." *International journal of molecular sciences* 20.9 (2019): 2367.