


Variación en un solo nucleótido en genes de citocinas como marcadores de enfermedades

(Single nucleotide variation in cytokine genes as disease markers)


Isabella Betancourth-Arteaga¹, Erika Rodríguez-Patiño², Romel Fabián-Gómez³,
Mónica Chávez-Vivas⁴

Afiliación de los autores:


¹ Universidad Libre Seccional Cali, Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Medicina, Cali, Colombia.

 0000-0001-6022-9243.

² Universidad Libre Seccional Cali, Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Medicina, Cali, Colombia.

 0000-0002-4258-4740.

³ Universidad Libre Seccional Cali, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Grupo de investigación GIMMEIN. Cali, Colombia

 0000-0002-9529-9599.

⁴ Universidad Libre Seccional Cali, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Grupo de investigación GIMMEIN. Cali, Colombia.

 0000-0001-9996-3744.

Abreviaturas:

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

FNT: Factor de necrosis tumoral

IL: Interleucina

MIM: Herencia mendeliana en humanos (por sus siglas en inglés: Mendelian Inheritance in Man)

NCBI: Centro Nacional de Información Biotecnológica (por sus siglas en inglés: National Center for Biotechnology Information).

SNV: variación en un solo nucleótido (por sus siglas en inglés: Single Nucleotide Variants)

Fuentes de apoyo: No se reporta fuente de financiación.

Conflictos de interés: Los autores manifestamos no tener ningún conflicto de interés.

✉ monikhavez@gmail.com

Resumen

Objetivo: describir la asociación de las variantes en los genes que codifican por citocinas participantes en el proceso inflamatorio con la susceptibilidad y la gravedad clínica de las enfermedades.

Métodos: se realizó un estudio documental con revisión de literatura científica encontrada en las siguientes bases de datos: Pubmed, Science Direct, Scopus, Scielo, PLOS, Hinari, Redalyc, Dialnet, Taylor, ProQuest. Se revisaron 84 referencias relacionadas con artículos de investigación, revisiones sistemáticas y metaanálisis con los términos “variante”, “variante en un solo nucleótido”, “polimorfismo de nucleótido único”, “citocinas proinflamatorias”, “citocinas antiinflamatorias”, “interleucinas”, “factor de necrosis tumoral”, “susceptibilidad genética”, “enfermedades” y “patologías”.

Resultados: La evidencia señala que las variantes en un solo nucleótido se detectan principalmente en regiones promotoras de genes que codifican para citocinas reguladoras de procesos inflamatorios, como son: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, IL-22 y el factor de necrosis tumoral.

Conclusiones: La expresión y la producción diferencial de estas citocinas desempeñan un papel relevante en la patogenia y la predisposición a sufrir enfermedades, especialmente metabólicas, malignas, autoinmunes e infecciosas. Se mostró también un efecto diferencial de las variantes según las características étnicas, lo que resulta ser una herramienta eficaz en la medicina preventiva.

Descriptores: citocinas, interleucina, factor de necrosis tumoral, variación de un solo nucleótido, polimorfismo de nucleótido único, susceptibilidad a enfermedades.

Abstract

Aim: to describe the association of variations in cytokine genes that participate in the inflammatory process with the susceptibility and clinical severity of diseases.

Methods: a documentary study was carried out with a review of the scientific literature of the database: Pubmed, Science Direct, Scopus, Scielo, PLOS, Hinari, Redalyc, Dialnet, Taylor, ProQuest. Eighty-four references were reviewed that included research articles, systematic reviews and meta-analyzes, using the terms “Variants”, “Single Nucleotide Variation”, “Proinflammatory cytokines”, “Anti-inflammatory cytokines”, “Interleukins”, “Tumor Necrosis Factor”, “genetic susceptibility”, “diseases”, “pathologies”.



Results: The evidence indicates that Single Nucleotide Variants are detected mainly in promoter regions of genes that code for cytokines that regulate inflammatory processes such as: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, IL-22 and tumoral necrosis factor.

Conclusions: The expression and differential production of these cytokines play a role in the pathogenesis and predisposition to diseases, especially metabolic, malignant, autoimmune, and infectious. A differential effect of variants according to ethnic characteristics is also observed, which turns out to be an effective tool to be used in preventive medicine.

Keywords: Cytokines, interleukin, tumor necrosis factor, single nucleotide variation, single nucleotide polymorphism, disease susceptibility.

Fecha recibido: 19 de mayo 2021

Fecha aceptación: 10 de marzo 2022

El componente genético es un factor determinante en el desarrollo de varias enfermedades conocidas como *síndromes genéticos* y que siguen un patrón de herencia mendeliana¹. Estos síndromes pueden ser desde el resultado de mutaciones discretas que involucran un solo gen, hasta una anomalía cromosómica grave que implica la adición o sustracción de un cromosoma completo o un conjunto de cromosomas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que algunas enfermedades son el resultado de interacciones génicas entre los factores hereditarios y ambientales y siguen un patrón de herencia complejo.^{2,3}

La base de datos “Mendelian Inheritance in Man (MIM)”, creada por el National Center for Biotechnology Information (NCBI), agrupa diversas enfermedades de origen genético. Con la secuenciación del genoma humano, se comprobó que existen muchas variaciones interindividuales en el ADN que corresponden a variantes genéticas y que, contrariamente a las mutaciones, son muy frecuentes. La mayoría de estos polimorfismos son generados por variación en un solo nucleótido (SNV, anteriormente SNP [*single nucleotide polymorphism*]), y pueden ocurrir en regiones codificantes y no codificantes, siendo estas últimas más frecuentes.⁴ Algunas SNV se correlacionan con alteraciones fenotípicas con repercusiones directas en enfermedades humanas.⁶

En los últimos años, diversas investigaciones han identificado SNV en genes que controlan la expresión de citocinas involucradas en la respuesta inflamatoria.⁷ El patrón diferencial en la producción y los niveles plasmáticos de estas citocinas se han visto fuertemente influenciados por las variaciones

generadas en los genes que las codifican. En este artículo se describe la asociación de las variantes más importantes estudiadas en los genes que codifican citocinas que participan en el proceso inflamatorio, con descripción de aspectos como la susceptibilidad y la gravedad clínica de las enfermedades.

Métodos

Para recuperar artículos relevantes ya publicados, se buscó en los registros de los últimos 10 años de las bases de datos Pubmed, Science Direct, Scopus, Scielo, PLOS, Hinari, Redalyc, Dialnet, Taylor y ProQuest. Los artículos hallados se clasificaron por año de publicación y solo se incluyeron los de investigación y de revisión que evaluaran o trataran las siguientes palabras clave y términos DeCS: “polimorfismo genético”, “variante en un solo nucleótido-SNV”, “polimorfismo de nucleótido simple”, “polimorfismo de nucleótido único”, “citocinas proinflamatorias”, “citocinas antiinflamatorias”, “interleucinas”, “factor de necrosis tumoral-FNT”, “susceptibilidad genética”, “enfermedades” y “patologías”. Además, solo se tuvieron en cuenta los artículos publicados durante el período comprendido desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2021.

Resultados

La búsqueda arrojó 2650 referencias que cubren las generalidades de los marcadores moleculares de enfermedades, las bases teóricas del polimorfismo

o variante genética y la publicación de más de 30 genes con polimorfismos considerados marcadores de enfermedades metabólicas, inmunológicas e infecciosas, entre otras. Sin embargo, en la revisión se tuvieron en cuenta 80 referencias que incluían artículos de investigación, revisiones sistemáticas y

metaanálisis, los cuales describen las bases teóricas del polimorfismo en 9 genes candidatos que codifican para citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y que son considerados como potenciales marcadores moleculares de susceptibilidad para el desarrollo de diversas enfermedades (cuadro 1 y 2).

Cuadro 1. Origen y función de citocinas relacionadas con enfermedades humanas			
Gen	Ubicación cromosómica	Origen Celular	Función
IL-1 (IL1 α , IL-1 β)	2q14.1	Macrófagos, monocitos	Citocinas pro-inflamatorias
IL-1Ra,	2q14.1	Macrófagos, monocitos, células dendríticas	Citoquina antiinflamatoria que actúa como un inhibidor competitivo de IL1 α y IL-1 β al unirse al mismo receptor de IL-1
IL-6	7p15-21	Macrófagos, células endoteliales, fibroblastos, monocitos, eosinófilos, hepatocitos, células gliales	Citocina pro-inflamatoria. Participa en la maduración de los neutrófilos, macrófagos y la diferenciación de los linfocitos T citotóxicos y de linfocitos NK
IL-8	4 q13-21	Fibroblastos, célula endotelial monocitos y macrófagos y la célula dendrítica.	De naturaleza pro-inflamatoria, es un factor quimio-atrayente de neutrófilos, lo que favorece su degranulación y fagocitosis
IL-10	1q32.1	Macrófagos y la población de linfocitos CD4 Th1	Inhibidor de la producción de citocinas pro-inflamatorias
IL-12	3q25.33	Células presentadoras de antígeno	Ejerce funciones reguladoras y de diferenciación de células T ayudadoras como las células Th1 y Th17 y juega un papel importante en la producción de IFN- γ por las células T y linfocitos NK
IL-17	6p12	Células Th17	Citoquina pro-inflamatoria, ejerce función sobre células mieloides y mesenquimales, lo que desencadena en ellas la expresión del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y de la IL-6
IL-18	11q23.1	Macrófagos, monocitos, células dendríticas	Actúa en sinergia con la IL-12 para inducir la producción de IFN- γ
IL-22	12q15	células T activadas y linfocitos NK.	Cumple una función protectora a la inflamación cuando interactúa con los receptores IL-22R1 e IL-10R2 presentes en las células del tracto gastrointestinal, cavidad oral, hígado y miocardio
FNT- α	6p21.33	Macrófagos, linfocitos T CD4, linfocitos NK	Puede inducir a necrosis celular, muerte celular programada o apoptosis con un importante papel en la patogénesis de varias enfermedades

IL: Interleucina; FNT: Factor de necrosis tumoral.

Cuadro 2. Variación de un solo nucleótido en genes que codifican citocinas como marcadores moleculares de enfermedades			
Gen	SNP/ Genotipo	Enfermedad asociada	Referencia
IL-1A	-889 C/T	Cáncer Periodontitis crónica progresiva	Cheng y col. ¹² Shibani y col ¹³
IL-1B	+3954 C/T -511T/C	Periodontitis crónica progresiva Sepsis Infección por <i>H. pilory</i> Enfermedad de Graves Cáncer gástrico en poblaciones caucásicas	Shibani y col ¹³ Hu y col ¹⁴ Liou y col ¹⁵ Chen y col ¹⁶ Xuey col ²¹
IL-1RN	IL1RN*2	Cáncer de pulmón Enfermedades cardiovasculares Enfermedades inflamatorias intestinales Enfermedades autoinmunes Cáncer gástrico en poblaciones caucásicas	Huy col, ¹⁷ Rai y col ¹⁸ Ali y col ¹⁹ Kamenarska y col ²⁰ Xuey col ²¹
IL-6	-174 G/C -572 G/C -1363 T/G	Asma bronquial en niños Artritis Obesidad en niños Síndrome metabólico en hipertensos Riesgo vascular Glaucoma primario de ángulo abierto Sepsis en poblaciones africanas y asiáticas Dengue en población colombiana Enfermedad neumónica Artritis reumatoide Glaucoma primario de ángulo abierto Glaucoma primario de ángulo abierto	Babusikova y col ²³ You y col ²⁴ Popko y col ²⁶ Fang y col ²⁷ Moleres y col ²⁸ Wu y col ²⁹ Hu y col ³⁰ Avenidaño y col ³¹ Ulhaq y col ³² You y col ²⁴ Wu y col ²⁹ Wu y col ²⁹
IL-8	-251 A/T +781 C/T +2767 A/G	Cáncer Cáncer de mama en mujeres iraníes Enfermedad coronaria arteriosclerótica Periodontitis Infección por <i>Clostridium difficile</i> Carcinoma hepatocelular en población taiwanesa Púrpura de Henoch-Schönlein Osteoartritis Asma bronquial Enfermedad de graves Degeneración macular Púrpura de Henoch-Schönlein	Liua y col ³⁴ Kamali-Sarvestani y col ³⁵ Zhang y col ³⁷ Yang y col ³⁸ Garey y col ³⁹ Chien y col ³⁶ Xu y col ⁴¹ He y col ⁴² Puthothu y col ⁴³ Gu y col ⁴⁴ Ulhaq y col ⁴⁵ Tabel y col ⁴⁰

continúa

Gen	SNP/ Genotipo	Enfermedad asociada	Referencia
IL-10	-592C/A	Artritis reumatoide en poblaciones polacas Artritis psoriásica en mestizos venezolanos Cáncer de pulmón	Paradowska-Gorycka y col ⁴⁷ Herrera y col ⁵⁰ Liu y col ⁵¹
	-819C/T	Artritis psoriásica en mestizos venezolanos	Herrera y col ⁵⁰
	-1082G/A	Cáncer de pulmón	Liu y col ⁵¹
		Artritis reumatoide en poblaciones polacas	Paradowska-Gorycka y col ⁴⁷
Artritis psoriásica en mestizos venezolanos		Herrera y col ⁵⁰	
Cáncer de pulmón		Liu y col ⁵¹	
Cáncer gástrico en poblaciones asiáticas		Liu y col ⁵¹	
-3575T/A	Enfermedad periodontal	Namazi y col ⁵²	
	Sepsis bacteriana	Moudi y col ⁵³	
	Leishmaniasis	Chavez-Vivas y col ⁵⁴	
	Malaria	Ahmed y col ⁵⁵	
		Zhang y col ⁵⁶	
IL-12B	6415CTCTAA/GC	Sepsis	Stanilova y col ⁵⁸
IL-17A; IL-17F	rs10484879; rs763780	Osteoartritis en población Han de China Psoriasis Colitis ulcerosa Periodontitis Artritis reumatoide	Bai y col ⁵⁹ Kaur y col ⁶⁰ Eskandari-Nasab y col ⁶¹ Eskandari-Nasab y col ⁶¹ Eskandari-Nasab y col ⁶¹
IL-18	-137 C/G	Hepatocarcinoma	Lau y col ⁶⁵
		Obesidad	Kim y col ⁶²
		Diabetes	Al-Shehmany y col ⁶³
		Enfermedad cardiovascular	Opstad y col ⁶⁴
		Esclerosis múltiple	Jahanbani y col ⁶⁷
	-607 C/A	Pancreatitis grave	Yamada T y col ⁶⁶
		Sepsis	Yamada T y col ⁶⁶
		Obesidad	Kim HL y col ⁶²
		Diabetes	Al-Shehmany AS y col ⁶³
		Enfermedad cardiovascular	Opstad TB y col ⁶⁴
-656 G/T	Leishmaniasis visceral	Dinesh K y col ⁶⁸	
	Obesidad	Kim HL y col ⁶²	
	Diabetes	Al-Shehmany AS y col ⁶³	
	Enfermedad cardiovascular	Opstad TB y col ⁶⁴	
+105 A/C; +183 A/G	Obesidad	Kim y col ⁶²	
	Diabetes	Al-Shehmany y col ⁶³	
	Enfermedad cardiovascular	Opstad y col ⁶⁴	
IL-22	-429 C/T	Cáncer de vejiga	Zhao T y col ⁶⁹
		Lupus eritematoso sistémico	Wang R y col ⁷⁰
	+1046 T/A	Cáncer de vejiga	Zhao T y col ⁶⁹
		Lupus eritematoso sistémico	Wang R y col ⁷⁰
	+1995 A/C	Cáncer de vejiga	Zhao T y col ⁶⁹
		Lupus eritematoso sistémico	Wang R y col ⁷⁰

continúa

Gen	SNP/ Genotipo	Enfermedad asociada	Referencia
FNT- α	-238G/A	Cáncer gástrico	Xu T y col ⁷⁸
		Cáncer de cérvix en población de China	Li X y col ⁷⁹
		Sepsis bacteriana	Georgescu y col ⁸⁰
		Artritis reumatoidea	Malysheva IE y col ⁸¹
		Lupus eritematoso sistémico	Mahto y col ⁸²
		Psoriasis en población caucásica	Zhuang L y col ⁸³
	-308 G/A	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 en etíopes	Ayalign B y col ⁷²
		Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 en asiáticos	Zhao Y y col ⁷³
		Enfermedades cardiovasculares	Zhang P y col ⁷⁴
		Tuberculosis pulmonar	Anoosheh S y col ⁷⁶
		Infección con el subtipo <i>cag A</i> de <i>H. pylori</i> en población coreana	Yea SS y col ⁷⁷
	-308 AA	Cáncer de cérvix en población de China	Li X y col ⁷⁹
		Sepsis bacteriana	Georgescu y col ⁸⁰
		Artritis reumatoidea	Malysheva IE y col ⁸¹
		Lupus eritematoso sistémico	Mahto y col ⁸²
	-1031T/C	COVID-19 agresivo	Saleh A y col ⁷⁵
		Sepsis bacteriana	Georgescu y col ⁸⁰
		Artritis reumatoidea	Malysheva IE y col ⁸¹
		Lupus eritematoso sistémico	Mahto y col ⁸²
		Psoriasis	Zhuang L y col ⁸³
HLA-B17		Tuberculosis pulmonar	Anoosheh S y col ⁷⁶

Variaciones en los genes que codifican citocinas y su asociación con enfermedades

Variantes en el gen de la interleuquina-1 (IL-1)

Se han descrito tres variantes en el gen de la IL-1A: +4845 G/T (rs17561), -889 C/T (rs1800587) y la SNV, se produce en la región UTR en el extremo 3' de IL-1A (rs3783553).⁸ Estas variantes se han relacionado con un incremento en los niveles plasmáticos de la IL-1 α , por lo que se les consideran factores de riesgo relacionados con trastornos asociados a una inflamación crónica.^{8,9} Así por ejemplo, con el metaanálisis realizado por Cheng y colaboradores, se concluye que la SNV-889 C/T contribuye a la susceptibilidad al cáncer.¹⁰

En el caso del gen que codifica para IL-1 β , se han reportado las SNV: -31 C/T (rs1143627), -511 T/C (rs16944), +3954 C/T (rs1143634).⁸ Las SNV -889 C/T IL-1 α y +3954 C/T IL-1 β se consideran un factor de riesgo potencial para la destrucción periodontal en la periodontitis crónica progresiva.¹¹

El estudio de estas SNV se ha realizado ampliamente en diversas poblaciones y se les ha relacionado con el desarrollo de ciertas

enfermedades. La SNV -511T/C se ha asociado con riesgo de sepsis en diversas poblaciones del mundo¹² y en poblaciones chinas con mayor susceptibilidad a la infección por *Helicobacter pylori*.¹³

La presencia simultánea de las SNV -511C/T y +3953C/T se consideran factores importantes en el desarrollo de la enfermedad de Graves en individuos caucásicos.¹⁴

El gen IL-1RN que codifica para la IL-1ra, contiene una variación de repetición en tándem de número variable (VNTR) de 86 pares de bases (pb) que afecta la regulación de los niveles de IL-1Ra. El alelo 1 (IL1RN*1) contiene 4 repeticiones y es más común que el alelo 2 (IL1RN*2), que contiene 2 repeticiones.⁸ Los alelos restantes, que representan 3, 5 y 6 repeticiones, ocurren en <1% de la mayoría de las poblaciones. El genotipo homocigoto IL1RN*1 y genotipo IL1RN*1/IL1RN*2 son los más comunes, mientras que la prevalencia de homocigotos IL1RN*2 es típicamente <10%.

En las poblaciones africanas y en afroamericanos, la frecuencia del homocigoto IL1RN*2 es menor que en la población blanca y se ha relacionado con bajo riesgo de sufrir cáncer

de pulmón.¹⁵ Sin embargo, la presencia de este alelo en poblaciones mestizas se relaciona con enfermedades cardiovasculares.¹⁶ El genotipo homocigoto IL1RN*2 se ha asociado también con el desarrollo de enfermedades inflamatorias intestinales¹⁷ y enfermedades autoinmunes¹⁸ en diversas poblaciones.

La evidencia disponible ha mostrado que los genotipos -511TT y IL1RN*2 se asocian a un incremento en el riesgo de cáncer gástrico en poblaciones caucásicas, pero no en poblaciones asiáticas, lo cual indica diferencias étnicas en el efecto de esta variante.¹⁹

Variantes en el gen de la IL-6

En el gen que codifica para la IL-6 se han identificado varias SNV, en la región promotora del gen de la IL-6, que afectan la expresión, concentración y actividad funcional de esta IL-6 y que tienen una función crítica en la inmunopatogenia de diversas enfermedades inflamatorias crónicas.⁷

En la región promotora de IL-6 se han identificado las SNV: -174 G/C (rs1800795), -572 G/C (rs1800796) y -1363 T/G que afectan la expresión de la IL-6.⁹

La presencia de estas variantes se ha relacionado con diversas patologías inmunológicas. Babusikova y colaboradores, mientras realizaban un estudio de asma bronquial en población infantil, encontraron asociación significativa de la SNV -174G/C con la enfermedad (OR = 3,4; IC 95%: 2,045-5,638; $p < 0,001$).²⁰

Otra enfermedad asociada con esta SNV es la artritis; las personas que presentan la SNV -174G/C pueden sufrir daño articular severo. De la misma manera, la variante se ha visto asociada con el desarrollo de artritis reumatoide en poblaciones de diferentes étnias.^{21, 22} En individuos chinos de la población Han, que son portadores de la SNV -572 G/C, se ha reportado mayor riesgo de sufrir artritis reumatoide²¹ y, en mexicanos con artritis reumatoide, se reporta que son portadores de las SNV -174G/C y -572 G/C²², no obstante, es necesario realizar más estudios para establecer su grado de asociación con la enfermedad.

Por otro lado, enfermedades metabólicas también se han visto relacionadas con variantes en el gen de la IL-6. En el estudio de Ibrahim y colaboradores, se relacionó la SNV-174C con

susceptibilidad a la obesidad en niños egipcios.²³ En concordancia con este resultado, otros estudios establecen una asociación positiva de esta variante con el síndrome metabólico en pacientes hipertensos²⁴ y factores de riesgo cardiovascular.²⁵

Las variantes genéticas -1363 T/G, -572 G/C y -174G/C se relacionan también con la patogénesis del glaucoma primario de ángulo abierto, debido a que la IL-6 protege a las células ganglionares de la retina de la apoptosis inducida por la presión, por lo que los efectos de las variantes genéticas pueden aumentar la susceptibilidad a la enfermedad.²⁶

Otro hallazgo importante es la relación de las SNV -572 G/C y -174G/C con la predisposición y gravedad de ciertas enfermedades infecciosas.²⁷⁻²⁹ En el COVID-19 se ha observado el importante papel de la IL-6 en la respuesta inflamatoria de la enfermedad severa y se ha sugerido que algunas variaciones en el gen IL-6 podrían ser empleadas como indicadores de gravedad. Concretamente, el estado de portador del alelo -174C en individuos COVID-19 se ha relacionado con mayor producción de IL-6 y gravedad de la neumonía.²⁹

Variantes en el gen de la IL-8

En el gen que codifica para la IL-8, se han descrito más de diez variantes. Algunas de estas se han relacionado con importantes funciones en el desarrollo y progresión de varias enfermedades malignas.³⁰⁻³³ En este sentido, se ha reportado la relación entre el SNV -251 A/T con el desarrollo de algunos tipos de cánceres. Cheng y colaboradores reportaron que poblaciones asiáticas infectadas con el *H. pylori* y portadoras del alelo A tenían un mayor riesgo de sufrir este tipo de cáncer respecto a aquellas portadoras del alelo T.³¹ El alelo A también se ha asociado significativamente al cáncer de mama, lo que sugiere que el polimorfismo A/T 251 puede emplearse como marcador, predictor genético y en el seguimiento durante el tratamiento del cáncer de mama.³³

En la población taiwanesa se estudiaron los polimorfismos de la IL-18 y se encontró que el SNV +781 es un factor esencial para determinar la susceptibilidad al carcinoma hepatocelular.³²

En las enfermedades crónicas no transmisibles, como las cardiovasculares, se ha visto la implicación de polimorfismo en el gen que codifica para la IL-8. En el metaanálisis desarrollado por Zhang y colaboradores

se evaluaron los efectos del SNV -251A/T y el riesgo de sufrir una enfermedad coronaria arteriosclerótica en habitantes de China y se encontró que las personas portadoras del alelo -251A pueden tener un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.³⁴

En el mismo metaanálisis también se encontró asociación positiva del SNV-251T/A con la periodontitis³⁵ y con la predisposición a la infección por *Clostridium difficile*.³⁶

Variaciones en el gen de la IL-8 se han relacionado además con el desarrollo de enfermedades autoinmunes y degenerativas. Así, por ejemplo, se han visto implicadas en el desarrollo de la púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad alérgica hemorrágica presente con frecuencia en niños y que afecta los riñones, las articulaciones y la piel. Asimismo, se reporta asociación de las SNV +781 C/T y +2767 A/G con el desarrollo de esa enfermedad.^{37,38}

También se ha estudiado la relación del SNV +781 C/T IL-8 con la susceptibilidad a sufrir osteoartritis,³⁹ asma bronquial,⁴⁰ enfermedades autoinmunes,⁴¹ y degeneración macular relacionada con la edad.⁴²

Variantes en el gen de la IL-10

Se ha demostrado que la IL-10 suprime la inflamación en diversos modelos de enfermedad inflamatoria, incluidas artritis inducida por colágeno, uveítis, queratitis, pancreatitis y daño pulmonar, lo que inhibe la producción de mediadores proinflamatorios y la generación de moléculas coestimuladoras.⁹ En la región promotora del gen que la codifica se han identificado tres variantes: -1082A, -819C y -592C, asociadas con el desarrollo de diversas enfermedades.⁴³⁻⁴⁶ Otras SNV en regiones más distales de la región promotora de este gen, como -2763, -3575, -6752, -6208, también se relacionan con los cambios en los niveles plasmáticos de la IL-10.⁴⁷⁻⁵³

Las enfermedades autoinmunes se han relacionado con alteraciones en la producción de la IL-10 debido a la presencia de polimorfismo en el gen que la codifica. En pacientes con artritis reumatoide, la IL-10 se encuentra en altas concentraciones en suero y líquido sinovial.⁴³ En poblaciones del norte de India, la SNV -1082G/A se considera un factor de riesgo genético para la susceptibilidad y la gravedad de la artritis reumatoide asociada con alta producción de IL-10.⁴⁴ En pacientes egipcios

con artritis reumatoide, el SNV -592C/A implica una expresión moderada de IL-10 y una baja eficacia para reducir la inflamación.⁴⁵ También la SNV -3575T/A se ha asociado con la susceptibilidad a la enfermedad en poblaciones de China.⁴⁶

En la artritis psoriásica, se demostró que las variantes -1082A/G, -819C/T y -592C/A pueden modificar la expresión clínica en mestizos venezolanos.⁴⁷ Estas variantes se han identificado en personas con enfermedades neoplásicas y se ha relacionado con su desarrollo, como lo demostró el metaanálisis de Liu y colaboradores en el desarrollo de cáncer de pulmón en diferentes poblaciones.⁴⁸

Namazi y colaboradores relacionan el SNV-1082A/G con la susceptibilidad al cáncer gástrico, especialmente en personas asiáticas.⁴⁹ La presencia de esta variante se considera un factor de riesgo para otras enfermedades como la enfermedad periodontal,⁵⁰ sepsis bacteriana⁵¹ y la susceptibilidad a infecciones parasitarias como leishmaniasis⁵² y malaria.⁵³

Variantes en el gen de la IL-12

Se han descrito algunas variaciones en el gen que codifica para IL-12p40, más concretamente en la subunidad IL-12B. Una de las variantes más estudiadas es la generada en -6415CTCTAA/GC (rs3212227) en la región 3' del UTR del gen de la IL-12B (IL-12Bpro). Esta variante es el resultado de la combinación de una inserción de 4 pb (CTCT) y la transición AA/GC (rs17860508), lo que causa un aumento en la expresión del gen. La variante ha sido estudiada en procesos inflamatorios a nivel *in vitro*.⁵⁷ Zheng y colaboradores, en un metaanálisis, estudiaron el papel determinante del alelo IL-12B pro-1 en el cáncer, al encontrar que el genotipo IL-12Bpro-11 desempeña un papel potencial en el riesgo de cáncer de cuello uterino y tumor cerebral, especialmente en poblaciones caucásicas.⁵⁵

Variantes en el gen de la IL-17

Se han identificado principalmente dos SNV en el gen que codifica para la IL-17A (rs10484879 y rs2275913) y una SNV en el gen de la IL-17F (rs763780).⁵⁶⁻⁵⁸ Estas variaciones tienen que ver con la osteoartritis descrita en la población Han de China.⁵⁶ También se ha estudiado la influencia de los polimorfismos en otras enfermedades inflamatorias como la psoriasis,⁵⁷ la artritis reumatoide,⁵⁸ la colitis ulcerosa y enfermedades malignas como el cáncer gástrico y el de mama.⁵⁹

Variantes en el gen de la IL-18

En el gen IL-18 se han descrito sitios polimórficos que influyen en la transcripción del gen, lo que conduce a variaciones en los niveles de producción de IL-18. Las SNV más estudiadas se encuentran en la región promotora: -607 C/A (rs1946518), -137 C/G (rs187238) y -656G/T (rs1946519) y en las secuencias codificantes: +105A/C (rs549908) y +183 A/G (rs360719).⁶⁰⁻⁶⁵ Algunas de estas variantes han sido asociadas a obesidad,⁶⁰ diabetes⁶¹ y enfermedad cardiovascular.⁶² También se ha investigado en algunas enfermedades malignas; así por ejemplo, Lau y colaboradores encontraron asociación significativa de la SNV -137 G/C con el hepatocarcinoma; el genotipo GC+CC podría ser un factor que aumente el riesgo para este tipo de cáncer.⁶⁵

Las SNV -607C/A y -137G/G incrementan los niveles plasmáticos de la IL-18 con la consecuente mortalidad debida a sepsis y pancreatitis grave.⁶⁴

Jahanbani y colaboradores detectaron un nivel sérico de IL-18 significativamente alto en pacientes con esclerosis múltiple, especialmente en quienes presentan el genotipo -137CC.⁶⁵ Mientras Dinesh y colaboradores demostraron que en el SNV -656G/T, el genotipo homocigoto TT y los haplotipos simples TGA pueden considerarse desencadenantes de la leishmaniasis visceral, en tanto que el alelo G podría considerarse como un protector para la enfermedad.⁶⁶

Variantes en el gen de la IL-22

Del gen que codifica para la IL-22 se han detectado las variantes -429 C/T, +1046 T/A y +1995 A/C, relacionadas con procesos inflamatorios del cáncer de vejiga⁶⁷ y lupus eritematoso sistémico.⁶⁸

Variantes en el gen del factor de necrosis tumoral (FNT)

El gen que codifica para la familia del factor de necrosis tumoral (FNT) se caracteriza por ser una región altamente polimórfica. La mayoría de los polimorfismos se localizan en su región promotora y se cree que afectan la susceptibilidad o la gravedad de diferentes enfermedades humanas. Entre ellos se encuentran las SNV -49 G/A, -162 G/A, -238G/A, -244 (rs673), -308 G/A, -376 G/A, -419 G/C, -851C/T, -857 C/A, -863 C/A y -1031T/C.⁶⁹

La SNV -308 G/A, que genera los alelos denominados TNF1 y TNF2, ha sido la más estudiada.

El alelo TNF2 se relaciona con alta producción de FNT- α y el alelo TNF1 con la diabetes en algunas poblaciones.^{70, 71} El alelo TNF2 se encuentra implicado en enfermedades cardiovasculares, como lo demuestra el metaanálisis realizado por Zhang y colaboradores.⁷²

En el COVID-19 se ha visto que las personas portadoras del alelo TNF2 son más propensas a la infección y que el genotipo -308 AA se asocia con un patrón más agresivo de la enfermedad.⁷³

En la tuberculosis pulmonar se ha visto una relación entre el haplotipo HLA-B17 y el SNV -308 G/A. La combinación de HLA-B17 con el alelo FNT2 es un factor de riesgo para la recaída bacteriológica.⁷⁴

Arachchi y colaboradores encontraron una relación significativa de la SNV -308G/A FNT- α y la infección con el subtipo *cag A* de *H. pylori* en pacientes de Sri Lanka.⁷⁵ Aunque no se ha encontrado relación de esta SNV con el cáncer gástrico, la SNV -238G/A se relaciona positivamente, específicamente el genotipo -238GG en poblaciones asiáticas.⁷⁶ Así mismo, Li y colaboradores encontraron que las SNV -238G/A y -308 G/A se relacionan con la susceptibilidad al cáncer de cérvix en habitantes de China.⁷⁷

Las variantes -238G/A, -308G/A y -1031T/C se relacionan estrechamente con la susceptibilidad a desarrollar sepsis bacteriana⁷⁸ y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea,⁷⁹ lupus eritematoso sistémico⁸⁰ y artritis psoriásica,⁴⁷ entre otros padecimientos.

Discusión

En el genoma humano existen miles de SNV que contribuyen directamente a la diversidad estructural de la genética humana. Por otra parte, la localización de las SNV en el gen determina el posible impacto en la función del gen. Las SNV presentes en regiones codificadoras (exones) por lo general alteran la conformación primaria de la proteína, mientras que las variantes generadas en las regiones intrónicas y en los promotores afectan la estabilidad en las velocidades de la traducción sin alterar el fenotipo de un individuo. En algunas ocasiones, bajo condiciones ambientales determinadas, las variaciones genéticas pueden afectar la función génica e influenciar así la susceptibilidad de padecer una enfermedad.

En el ser humano, la mayoría de los genes de las citocinas son polimórficos y esta variabilidad en sus genes determina la complejidad y diversidad de las respuestas individuales frente a la enfermedad.

Varios de las SNV detectadas en los genes que codifican para citocinas que regulan procesos inflamatorios se encuentran principalmente en las regiones promotoras. Estas SNV influyen en la expresión y producción diferencial de las citocinas y desempeñan un papel crucial en la patogenia y la predisposición a sufrir ciertas enfermedades. Es interesante observar que los estudios de variantes detectadas en genes que codifican para las IL-1, IL-8, IL-18 y el FNT- α se asocian positivamente con la predisposición a desarrollar enfermedades metabólicas entre las que se destacan la obesidad y las enfermedades cardiovasculares. La susceptibilidad a padecer enfermedades malignas y autoinmunes se asocia con variantes genéticas en los genes que codifican para las IL-1 β , IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, IL-22 Y FNT- α .

En el caso de las enfermedades infecciosas, se destacan SNV en los genes de la IL-8 y el FNT- α con la susceptibilidad a la infección por *H. pylori*. Existen ciertas SNV detectadas en los genes de la IL-6 y FNT- α que se relacionan con la severidad del COVID-19 y algunas otras en los genes de las IL-10 y IL-18 que tienen efecto directo en las complicaciones debidas a la leishmaniasis.

Se observa también un efecto diferencial de las variantes genéticas según las características étnicas. La SNV 511T/C de la IL-1 β representa un riesgo de infección por *H. pylori* en poblaciones chinas y desarrollo de la enfermedad de Graves en individuos caucásicos, mientras que el SNV -251 A/T se relaciona con susceptibilidad al cáncer gástrico en la población coreana y con cáncer de mama en mujeres iraníes.

Sin embargo, en el estudio de la susceptibilidad genética al desarrollo de enfermedades no sólo se debe dar importancia a las SNV individuales, sino también a los haplotipos, que son el conjunto de SNV que se encuentran lo largo de un mismo cromosoma y que se heredan como un patrón único. El empleo de haplotipos nos permite hacer estudios de asociación e identificar SNV que pueden ser causantes de alguna enfermedad o estar relacionadas con distintas enfermedades. También, mediante análisis de ligamiento genético o estudios de asociación, se pueden emplear ciertas SNV para detectar en forma

indirecta otras variantes genéticas implicadas con el desarrollo de una enfermedad en particular.

Finalmente, a pesar de que se ha avanzado en el estudio de las SNV con el desarrollo de ciertas enfermedades, su aplicación a la práctica clínica ha sido lenta, esto se debe posiblemente a los complejos procesos que influyen en el desarrollo de una enfermedad. La genética por sí sola no puede explicar la variabilidad interindividual que existe en la respuesta fisiológica que desencadena la enfermedad, es por ello que se deben considerar factores no genómicos y ambientales para lograr un mejor enfoque. Además, otra limitación la constituye la escasa información que existe sobre los perfiles genéticos individuales y grupales de las poblaciones humanas del mundo, particularmente en América Latina, África y regiones de Asia, lo que dificulta la extrapolación directa de las SNV encontradas en otros grupos étnicos, sobre todo de países desarrollados.

Referencias

1. Barabási, A.-L., Gulbahce, N. & Loscalzo, J. Network medicine: A network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet.* 2011;12(1), 56–68. DOI: 10.1038/nrg2918
2. Tripathy K, Nanda T, Sudharani OV. The influence of environmental and genetic factors on various disorders and diseases. *J Genet Syndr Gene Ther.* 2011;S11:001. DOI: 10.4172/2157-7412.S11-001
3. Olden K, Freudenberg, Dowd NJ, Shields AE. Discovering how environmental exposures alter genes could lead to new treatments for chronic illnesses. *Health Affairs.* 2011; 30(5): 833–841. DOI: 10.1377/hlthaff.2011.0078
4. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. *BMC Med Genomics.* 2015; 15:8:37. DOI: 10.1186/s12920-015-0115-z.
5. MacArthur DG, Manolio TA, Dimmock DP, Rehm HL, Shendure J, Abecasis GR, Adams DR, Altman RB, Antonarakis SE, Ashley EA, et al. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. *Nature.* 2014;508:469–76. DOI: 10.1038/nature13127
6. Cordero P, Ashley EA. Whole-genome sequencing in personalized therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:1001–9. DOI: 10.1038/clpt.2012.51.

7. Gulati K, Guhathakurta S, Joshi J, Rai N, Ray A. Cytokines and their role in health and disease: A Brief Overview. *MOJ Immunol.* 2016; 4(2):00121. DOI: 10.15406/moji.2016.04.00121
8. Khazim K, Azulay EE, Kristal B, Cohen I. Interleukin 1 gene polymorphism and susceptibility to disease. *Immunol Rev.* 2018;281:40–56. DOI: 10.1111/imr.12620
9. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):6008. DOI: 10.3390/ijms20236008
10. Cheng D, Hao Y, Zhou W. IL-1 α -889C/T polymorphism and cancer susceptibility: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2014;10;7:2067-74. DOI: 10.2147/OTT.S71420
11. Shibani K, Shhab R, Khattab R. Analysis of IL-1 α (-889) and IL-1B (+3953) gene polymorphism in Syrian patients with aggressive periodontitis: A pilot study. *Int Sch Res Notices.* 2011, Article ID 682564. DOI: 10.5402/2011/682564
12. Hu P, Wang Y, Chen X, Chen J, Wang J, Chen C, et al. The interleukin 1 beta -511 C/T gene polymorphism and susceptibility to sepsis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2018;11(8):7601-7607.
13. Park MJ, Hyun MH, Yang JP, Yoon J-M, Park S. Effects of the interleukin-1 β -511 C/T gene polymorphism on the risk of gastric cancer in the context of the relationship between race and *H. pylori* infection: A meta-analysis of 20,000 subjects. *Mol Biol Rep.* 2015;42(1):119–34. DOI: 10.1007/s11033-014-3748-7
14. Chen M-L, Liao N, Zhao H, Huang J, Xie Z-F. Association between the IL1B (-511), IL1B (+3954), IL1RN (VNTR) Polymorphisms and Graves' Disease Risk: A Meta-Analysis of 11 Case-Control Studies. *PLoS ONE.* 2014;9(1): e86077. DOI: 10.1371/journal.pone.0086077
15. Eaton KD, Romine PE, Goodman GE, Thornquist MD, Barnett MJ, Petersdorf EW. Inflammatory gene polymorphisms in lung cancer susceptibility. *J Thorac Oncol.* 2018;13(5):649-659. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.01.022
16. Rai, H, Sinha, N, Kumar, S, Kumar A, Agrawa SS. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and their association with coronary artery disease: Separate evidences from the largest case-control study amongst north Indians and an updated meta-analysis. *PLoS ONE.* 2016;11(4) e0153480. DOI: 10.1371/journal.pone.0153480
17. Ali H, Ad'hiah, Ebtssam B, Hessian & Betoool A, Shahab. Interleukin-1 single nucleotide polymorphisms as risk factors for susceptibility of inflammatory bowel disease: an Iraqi Arab population-based study. *Alexandria J Med.* 2019;55(1):1-6. DOI: 10.1080/20905068.2019.1592938.
18. Kamenarska Z, Dzhebir G, Hristova M, Savov A, Vinkov A, Kaneva R, et al. IL-1RN VNTR Polymorphism in adult dermatomyositis and systemic lupus erythematosus. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:953597. DOI: 10.1155/2014/953597
19. Zhang Y, Liu C, Peng H, Zhang J, Feng Q. IL1 receptor antagonist gene IL1-RN variable number of tandem repeats polymorphism and cancer risk: a literature review and meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2012;7(9): e46017. DOI: 10.1371/journal.pone.0046017
20. Babusikova E, Jurecekovic J, Jesenak M, Evinova A. Asociación entre polimorfismos genéticos de la interleucina 6 y el asma bronquial en niños. 2017;53(7):381–386. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.09.012
21. You C, Li X, Li Y, Wang L, Lia F, Guo X-L, et al. Association analysis of single nucleotide polymorphisms of proinflammatory cytokine and their receptors genes with rheumatoid arthritis in northwest Chinese Han population. *Cytokine.* 2013;61(1):133–138. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.09.007
22. Zavaleta-Muñoz SA, González-López L, Murillo-Vázquez JD, Saldaña-Cruz AM, Vazquez-Villegas ML, Martín-Márquez BT, et al. Asociación entre -174G/C y -572G/C polimorfismos del gen interleucina 6 y daño radiográfico severo en las manos de pacientes mexicanos con Artritis reumatoide: un informe preliminar. *Genet Mol Res.* 2016;15(4):1–12. DOI: 10.4238/gmr15049017
23. Ibrahim OM, Gabre AA, Sallam SF, El-Alameey IR, Sabry RN, Galal EM, et al. Influence of interleukin-6 (174G/C) gene polymorphism on obesity in Egyptian children. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017; 5(7):831- 835. DOI: 10.3889/oamjms.2017.175.
24. Fang Y, Teixeira, Alkmim A, Quinto BM, Dalboni MA, Rodrigues CJ, et al. Association of IL-6 polymorphism -174G/C and metabolic syndrome in hypertensive patients. *BioMed Research International.* 2015; Article ID 927589. DOI: 10.1155/2015/927589
25. Kumar P, Yadav AK, Kumar A, Sagar R, Pandit AK, Prasad K. Association between interleukin-6 (G174C and G572C) promoter gene polymorphisms and risk of ischaemic stroke: A meta-analysis. *Ann Neurosci.* 2015; 22(2), 61–69. DOI: 10.5214/ans.0972.7531.220203
26. Wu Laiwei, Chen Zilin, Guoqiang Huang, Xiaohe Lu. Association between IL-6 genetic polymorphisms and primary open-angle glaucoma risk in Chinese population. *Med* 2016;9(6).

27. Hu P, Chen Y, Pang J, Chen X. Association between IL-6 polymorphisms and sepsis. *2019*;25(8):465-472. DOI: 10.1177/1753425919872818
28. Avendaño E, Campo O, Chacón JC, Ramírez R, Rojas W, Agudelo P et al. Variantes en los genes TNFA, IL6 e IFN- α asociadas con la gravedad del dengue en una muestra de población colombiana. *Biomédica*. 2017; 37(4):486-497. DOI: 10.7705/biomedica.v34i2.3305
29. Kirtipal N, Bharadwaj S. Interleukin 6 polymorphisms as an indicator of COVID-19 severity in humans. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2020. DOI: 10.1080/07391102.2020.1776640
30. Zhang M, Fang T, Wang K, Mei H, Lv Z, Wang F, et al. Association of polymorphisms in interleukin-8 gene with cancer risk: a meta-analysis of 22 case-control studies. *Onco Targets Ther* 2016;9:3727-3737. DOI: 10.2147/OTT.S103159
31. Cheng D, Hao Y, Zhou W, Yiran M. Positive association between Interleukin-8 -251A>T polymorphism and susceptibility to gastric carcinogenesis: a meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2013;13:100. DOI: 10.1186/1475-2867-13-100
32. Chien MH, Yeh CB, Li YC, Wei LH, Chang JH, Peng YT. et al. Relationship of interleukin-8 gene polymorphisms with hepatocellular carcinoma susceptibility and pathological development. *J Surg Oncol*. 2011; 104:798-803. DOI: 10.1002/jso.22037
33. Nader S, Mohsen K, Amin H-F, Kamran M, Masoud M, Farshid N. The effect of polymorphism A/T 251 of the IL-8 gene on breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Gynecol Oncol*. 2021; 19. DOI: 10.1007/s40944-021-00571-3
34. Zhang QM, Lian, Z, Zhang WM, Cui Yan M, Wang W, Wu Jet al. Association between interleukin-8 gene -251 A/T polymorphism and the risk of coronary artery disease. *Medicine*. 2019;98(48):e17866. DOI: 10.1097/MD.00000000000017866
35. Yang ZJ, Tang XP, Lai QG, Ci JB, Yuan KF. Interleukin-8 -251A/T polymorphism and periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2016;15. DOI: 10.4238/gmr15047379
36. Miyajima F, Swale A, Zhang JE, Alfirevic A, Little M, Beeching NJ, et al. Is the interleukin 8 promoter polymorphism rs4073/-251T >A associated with *Clostridium difficile* infection? *Clin Infect Dis*. 2014;58(12):e148-51. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.08.018
37. Tabel Y, Mir S, Berdeli A. Interleukin 8 gene 2767 A/G polymorphism is associated with increased risk of nephritis in children with Henoch-Schonlein purpura. *Rheumatol Int* 2012; 32(4):941-7. DOI: 10.1007/s00296-010-1739-0
38. Xu H, Pan Y-X, Zhang J, Liu Y, Mao J-H, Li W. Lack of Association between Interleukin-8 Gene +781 C/T Polymorphism and Henoch-Schönlein Purpura in Childhood. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15(3):237-243. Disponible en: <https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/386>
39. He Y, Liang X, Wu X, Meng C, Wu B, Fu D, et al. Association between interleukin 8 -251 A/T and +781 C/T polymorphisms and osteoarthritis risk. *Immunol Lett*. 2014;162(1PtA):207-11. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.08.018
40. Charrad R, Kaabachi W, Rafrafi A, Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. IL-8 gene variants and expression in childhood asthma. *lung*. 2017;195(6):749-757. DOI: 10.1007/s00408-017-0058-6
41. Kobawala TP, Patel GH, Gajjar DR, Patel KN, Thakor PB, Parekh UB, Patel KM, Shukla SN, Shah PM. Clinical utility of serum interleukin-8 and interferon-alpha in thyroid diseases. *J Thyroid Res*. 2011:270149. DOI: 10.4061/2011/270149
42. Liu J, Tian Z, Li J, Zhao G. Associations of IL-8 gene polymorphisms and IL-8 levels with predisposition to age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(12):2705. DOI: 10.1007/s40520-020-01501-7
43. Greenhill CJ, Jones GW, Nowell MA, Newton Z, Harvey AK, Moideen AN, et al. Interleukin-10 regulates the inflammasome-driven augmentation of inflammatory arthritis and joint destruction. *Arthritis Res Ther*. 2014;16, 419. DOI: 10.1186/s13075-014-0419-y
44. Jahid M, Rehan-Ul-Haq, Avasthi R, Ahmed RS. Interleukin10-1082 A/G polymorphism: Allele frequency, correlation with disease markers, messenger RNA and serum levels in North Indian rheumatoid arthritis patients. *Clin Biochem*. 2018;55:80-85. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.024
45. Moukhtar, K.M. & Ghoneim, Ahmed & El-Mashad, N. & Hammad, E.M. & Abu Samak, Ola. Investigation of the genetic polymorphism of interleukin-10 gene in rheumatoid arthritis patients in Egypt. *World J Medical Sci*. 2014;10:319-325. DOI: 10.5829/idosi.wjms.2014.10.3.83125
46. Zhang TP, Lv TT, Xu SZ, Pan HF, Ye DQ. Association of interleukin-10 gene single nucleotide polymorphisms with rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Postgrad Med J*. 2018;94:284-288. DOI: 10.1136/postgradmedj-2017-135441

47. Herrera F, Gutiérrez L, Salazar E, Balbas O, Fernández M. Papel de los genes TNFA e IL10 en el desarrollo y manifestaciones clínicas de la artritis psoriásica. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25(1), 9-15. DOI: 10.1016/j.rcreu.2017.09.002
48. Liu C, Cui H, Gu D, Zhang M, Fang Y, Chen S, et al. Genetic polymorphisms and lung cancer risk: Evidence from meta-analyses and genome-wide association studies, *Lung Cancer.* 2017;113:18-29. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.08.026
49. Namazi A, Forat-Yazdi M, Jafari M, Farahnak S, Nasiri R, Foroughi E, et al. Association of interleukin-10-1082A/G (rs1800896) polymorphism with susceptibility to gastric cancer: meta-analysis of 6,101 cases and 8,557 controls. *Arq. Gastroenterol.* 2018;55(1):33-40. DOI: 10.1590/s0004-2803.201800000-18
50. Moudi B, Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Moudi M. Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis and healthy controls. *Dent Res J (Isfahan).* 2018;15(1):71-79. DOI: 10.4103/1735-3327.223614
51. Chavez-Vivas M, Villamarín-Guerrero HF, Sanchez CA. Interleukin-10 (IL-10) 1082 promoter Polymorphisms and plasma IL-10 levels in patients with bacterial sepsis. *Rom J Intern Med.* 2020;59(1):50-57. DOI: 10.2478/rjim-2020-0033
52. Ahmed Z, Idan E, Ad'hiah A. The association of interleukin-10 gene polymorphisms with visceral leishmaniasis in a sample of Iraqi patients. *Int J Curr Res.* 2015;7:19301-19305.
53. Zhang G, Manaca MN, McNamara-Smith M, Mayor A, Nhabomba A, Berthoud TK, et al. Interleukin-10 (IL-10) polymorphisms are associated with IL-10 production and clinical malaria in young children. *Infect Immun.* 2012;80:2316-22. DOI: 10.1128/IAI.00261-12
54. Zwiers A, Fuss IJ, Seegers D, Konijn T, Garcia-Vallejo JJ., Samsom JN, et al. A polymorphism in the coding region of IL12b promotes IL-12p70 and IL-23 heterodimer formation. *J Immunol.* 2011; 186 (6):3572-3580. DOI: 10.4049/jimmunol.1001330
55. Zheng Y, Wang M, Tian T, Liu K, Liu X, Zhai Y, Lin S, Yang P, Li S, Dai Z, Lu J. Role of interleukin-12 gene polymorphisms in the onset risk of cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(18):29795-29807. DOI: 10.18632/oncotarget.16080
56. Bai Y, Gao S, Liu Y, Jin S, Zhang H, Su K. Correlation between Interleukin-17 gene polymorphism and osteoarthritis susceptibility in Han Chinese population. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):20. DOI: 10.1186/s12881-018-0736-0
57. Kaur R, Rawat AK, Kumar S, Aadil W, Akhtar T, Narang T, Chopra D. Association of genetic polymorphism of interleukin-17A & interleukin-17F with susceptibility of psoriasis. *Indian J Med Res.* 2018;148(4):422-426. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1859_16
58. Bogunia-Kubik, K., Świerkot, J., Malak, A. et al. IL-17A, IL-17F and IL-23R Gene polymorphisms in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp.* 2015;63:215-221 DOI: 10.1007/s00005-014-0319-5
59. Eskandari-Nasab E, Moghadampour M, Tahmasebi A. Meta-analysis of risk association between interleukin-17A and F gene polymorphisms and inflammatory diseases. *J Interf Cytokine Res.* 2017;37(4):165-174. DOI: 10.1089/jir.2016.0088
60. Kim HL, Cho SO, Kim SY, Kim SH, Chung WS, Chung SH, et al. Association of interleukin-18 gene polymorphism with body mass index in women *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:31. DOI: 10.1186/1477-7827-10-31
61. Al-Shehmany AS, El- Kafoury AA., A Haroun M, Embaby AM. Genetic association between interleukin IL-18-137G/C and IL-18-607 C/A polymorphisms and type 1 diabetes in Egyptian population Iraqi *J Biotechnol,* 2014;13(2):47-4. Disponible en: <https://jige.uobaghdad.edu.iq/index.php/IJB/article/view/269>
62. Opstad TB, Pettersen AA, Arnesen H, Seljeflot I. The co-existence of the IL-18+183 A/G and MMP-9 -1562 C/T polymorphisms is associated with clinical events in coronary artery disease patients. *PLoS One.* 2013;8 (9): e74498. DOI: 10.1371/journal.pone.0074498
63. Lau HK, Hsieh MJ, Yang SF, Wang HL, Kuo WH, Lee HL, Yeh CB. Association between interleukin-18 polymorphisms and hepatocellular carcinoma occurrence and clinical progression. *Int J Med Sci* 2016; 13(7):556-561. Disponible en: <https://www.medsci.org/v13p0556.htm>.
64. Yamada T, Aoyama-Ishikawa M, Yamashita H, Fujiwara M, Usami M, Ueda T, et al. IL18 promoter polymorphisms correlate with mortality in ICU patients. *In Vivo* 2014;28: 391-396. Disponible en: <http://iv.iiarjournals.org/content/28/3/391>
65. Jahanbani H, Alsahebhosoul F, Etemadifar M, Abtahi SH. Interleukin 18 Polymorphisms and its serum level in patients with multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22(4):474-476. DOI: 10.4103/aian.AIAN_515_18
66. Dinesh K, Puja T, Jaya C, Shyam. Association of interleukin-18 gene polymorphism with susceptibility to visceral leishmaniasis in endemic

- area of Bihar, an Indian population. *Scien World J*. 2014; Article ID 852104. DOI: 10.1155/2014/852104
67. Zhao T, Wu X, Liu J. Association between interleukin-22 genetic polymorphisms and bladder cancer risk. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(10):686-90. DOI: 10.6061/clinics/2015(10)05
 68. Wang R, Zeng YL, Qin HM, Lu YL, Huang HT, Lei M, Tan T, Huang YY, Luo HC, Lan Y, Wei YS. Association of interleukin 22 gene polymorphisms and serum IL-22 level with risk of systemic lupus erythematosus in a Chinese population. *Clin Exp Immunol*. 2018;193(2):143-151. DOI: 10.1111/cei.13133
 69. El-Tahan RR, Ghoneim AM, El-Mashad N. TNF- α gene polymorphisms and expression. *Springer plus*. 2016;5(1):1508. DOI: 10.1186/s40064-016-3197-y
 70. Ayelign B, Genetu M, Wondmagegn T, Adane G, Negash M, Berhane N. TNF- α (-308) gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in Ethiopian diabetes patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:2453-2459. DOI: 10.2147/DMSO.S229987
 71. Nadeem A, Mumtaz S, Naveed AK. Inter-ethnic variations in association of TNF-alpha G308A single nucleotide polymorphism with type 2 diabetes mellitus-a review. *J Diabetes Metab Disord Control*. 2017;4(2):48-53. DOI: 10.15406/jdmcd.2017.04.00105
 72. Zhang P, Wu X, Li G, He Q, Dai H, Ai C, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(14):e6569. DOI: 10.1097/MD.0000000000006569
 73. Saleh A, Sultan A, Elashry M, Farag A, Mortada MI, Ghannam MA, et al. Association of TNF- α G-308 a promoter polymorphism with the course and outcome of COVID-19 patients. *Immunol Invest*. 2020; Disponible en: <https://www.x-mol.com/paper/1331418877705494528>. DOI: 10.1080/08820139.2020.1851709
 74. Anoosheh S, Farnia P, Kargar M. Association between TNF-Alpha (-857) gene polymorphism and susceptibility to tuberculosis. *Iran Red Crescent Med J*. 2011;13(4):243-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3371960/>
 75. Arachchi PS, Weerasekera MM, Senevirathna B, Weerasekera D, Fernando N, Chinthika PG. Association of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms with *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients in Sri Lanka. *Microbiol Immunol*. 2018;62:429-435. DOI: 10.1111/1348-0421.12597
 76. Xu T, Kong Z, Zhao H. Relationship between tumor necrosis factor- α rs361525 polymorphism and gastric cancer risk: A Meta-Analysis. *Front. Physiol*. 2018;9:469. DOI: 10.3389/fphys.2018.00469
 77. Li X, Yin G, Li J, Wu A, Yuan Z, Liang J, Sun Q. The correlation between TNF- α promoter gene polymorphism and genetic susceptibility to cervical cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17:1533033818782793. DOI: 10.1177/1533033818782793
 78. Georgescu, AM, Banescu C, Azamfirei R, Hutanu A, Moldovan V, Badea I, et al. Evaluation of TNF- α genetic polymorphisms as predictors for sepsis susceptibility and progression. *BMC Infect Dis*. 2020; 20:22. DOI: 10.1186/s12879-020-4910-6
 79. Malysheva IE, Topchieva LV, Balan OV, Marusenko IM, Barysheva OY, et al. Analysis of the Association of TNF -238G>A Gene Polymorphism with the risk of rheumatoid arthritis development in Russian population in the Republic of Karelia. *Bull Exp Biol Med*. 2018;165:674-677. DOI: 10.1007/s10517-018-4239-y
 80. Mahto, H, Tripathy R, Meher BR, Prusty BK., Sharma M, Deogharia D, et al. TNF- α promoter polymorphisms (G-238A and G-308A) are associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus (SLE) and *P. falciparum* malaria: a study in malaria endemic area. *Sci Rep*. 2019;9:11752. DOI: 10.1038/s41598-019-48182-5