



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

>>> El estudio de la expresión de genes de citoquinas es una herramienta para establecer la predisposición a muchas enfermedades como las autoinmunes y el cáncer

>>> AUTORES

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

1 Universidad Libre Seccional Cali, Facultad Ciencias de la Salud, Pro-grama de Medicina, Cali, Colombia.

2 Universidad Libre Seccional Cali, Facultad Ciencias de la Salud, Pro-grama de Medicina, Cali, Colombia.

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

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

>>> CORRESPONDENCIA

monikchavez@gmail.com

Fuente: *Acta méd. costarric.* 2022 / enero-marzo; 64 (1): 20-33

>>> 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,*



URS-10H: Tiras para la medición de glucosa, proteína, pH, sangre, cetonas, bilirrubina, urobilinógeno, nitrito, densidad específica y leucocitos

Los resultados de la prueba son dados por comparación del color de la tira, con el mapa de colores o reconociendo el cambio de color con los analizadores de orina BW-200, BW-300 y BW-500.

Envase x 100 tiras

Conservar en un lugar fresco, seco y al abrigo de la luz, a temperaturas entre 2 - 30 °C.

Venta exclusiva a laboratorios de análisis clínicos. Uso Profesional Exclusivo



CROMOION
 ABASTECIMIENTO INTEGRAL HOSPITALARIO
 División Diagnóstico - Biología Molecular

Central: Oporto 6125 - Ciudad de Buenos Aires - Argentina
 Planta Elaboradora Punta Alta, Prov. de Buenos Aires
 mail: reporte@cromoion.com
www.cromoion.com
 Tel: +54 11 4644-3205/06

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.

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

>>> INTRODUCCIÓN

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 anormalidad 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.

>>> METODOS

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.

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 meta-análisis, 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 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 patogenia de varias enfermedades

IL: Interleucina; FNT: Factor de necrosis tumoral.

AVAN
Tecnologías IVD



H-900 ANALIZADOR DE ELECTROLITOS AUTOMÁTICO

De diseño simple pero confiable. Descarte directo por lo que reduce el riesgo de las obstrucciones y la contaminación cruzada. Procesa grandes volúmenes de trabajo en forma automatizada.

GASTAT 700SERIES SISTEMAS DE GASES EN SANGRE MULTIPARÁMETROS

Fácil de usar, fácil de mantener. La evolución en el análisis de gases en sangre con una nueva propuesta innovadora de Techno Medica Co.Ltd.



Analizadores de GASES EN SANGRE

Padre M. Ashkar N°688 - (CP1672) Gral. San Martín, Bs. As. Argentina
(54 11) 4754-2168 rot. - Whatsapp +54 9 11 6228-4796
info@avan.com.ar - www.avan.com.ar

>> **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	Periodontitis crónica progresiva	Shibani y col. ¹³
	-511T/C	Sepsis Infección por <i>H. pylori</i> Enfermedad de Graves Cáncer gástrico en poblaciones caucásicas	Hu y col. ¹⁴ Liou y col. ¹⁵ Chen y col. ¹⁶ Xue y 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 Xue y col. ²¹
IL-6	-174 G/C	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	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
	-572 G/C	Artritis reumatoide Glaucoma primario de ángulo abierto	You y col. ²⁴ Wu y col. ²⁹
	-1363 T/G	Glaucoma primario de ángulo abierto	Wu y col. ²⁹
IL-8	-251 A/T	Cáncer Cáncer de mama en mujeres iraníes Enfermedad coronaria arteriosclerótica Periodontitis Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Liua y col. ³⁴ Kamali-Sarvestani y col. ³⁵ Zhang y col. ³⁷ Yang y col. ³⁸ Garey y col. ³⁹
	+781 C/T	Carcinoma hepatocelular en población taiwanesa Púrpura de Henoch-Schönlein Osteoartritis Asma bronquial Enfermedad de graves Degeneración macular	Chien y col. ³⁶ Xu y col. ⁴¹ He y col. ⁴² Puthothu y col. ⁴³ Gu y col. ⁴⁴ Ulhaq y col. ⁴⁵
	+2767 A/G	Púrpura de Henoch-Schönlein	Tabel y col. ⁴⁰

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 Artritis reumatoide en poblaciones polacas Artritis psoriásica en mestizos venezolanos Cáncer de pulmón Cáncer gástrico en poblaciones asiáticas Enfermedad periodontal Sepsis bacteriana Leishmaniasis Malaria	Liu y col. ⁵¹ Paradowska-Gorycka y col. ⁴⁷ Herrera y col. ⁵⁰ Liu y col. ⁵¹ Namazi y col. ⁵² Moudi y col. ⁵³ Chavez-Vivas y col. ⁵⁴ Ahmed y col. ⁵⁵ Zhang y col. ⁵⁶
	-3575T/A	Artritis reumatoide en poblaciones de China	Zhang y col. ⁴⁹
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 Obesidad Diabetes Enfermedad cardiovascular Esclerosis múltiple	Lau y col. ⁶⁵ Kim y col. ⁶² Al-Shehmany y col. ⁶³ Opstad y col. ⁶⁴ Jahanbani y col. ⁶⁷
	-607 C/A	Pancreatitis grave Sepsis Obesidad Diabetes Enfermedad cardiovascular	Yamada T y col. ⁶⁶ Yamada T y col. ⁶⁶ Kim HL y col. ⁶² Al-Shehmany AS y col. ⁶³ Opstad TB y col. ⁶⁴
	-656 G/T	Leishmaniasis visceral Obesidad Diabetes Enfermedad cardiovascular	Dinesh K y col. ⁶⁸ Kim HL y col. ⁶² Al-Shehmany AS y col. ⁶³ Opstad TB y col. ⁶⁴
	+105 A/C; +183 A/G	Obesidad Diabetes Enfermedad cardiovascular	Kim y col. ⁶² Al-Shehmany y col. ⁶³ Opstad y col. ⁶⁴
IL-22	-429 C/T	Cáncer de vejiga Lupus eritematoso sistémico	Zhao T y col. ⁶⁹ Wang R y col. ⁷⁰
	+1046 T/A	Cáncer de vejiga Lupus eritematoso sistémico	Zhao T y col. ⁶⁹ Wang R y col. ⁷⁰
	+1995 A/C	Cáncer de vejiga Lupus eritematoso sistémico	Zhao T y col. ⁶⁹ Wang R y col. ⁷⁰

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

e32

SIMPLE,
MODERNO
Y CONFIABLE



Analizador para resolver la Velocidad de Eritrosedimentación de forma fácil y segura

- » Trabaja directamente a partir del tubo de hemograma (EDTA)
- » Método de Westergren (método de referencia)
- » 32 resultados en sólo 25 minutos
- » Sin consumibles y libre de mantenimiento
- » Pantalla touch screen.
- » Conexión a LIS (Host Query)

Consulte con su Asesor Comercial.

Más información: marketing@wiener-lab.com

 **Wiener lab.**

 Wiener lab.

 Wiener lab Group

 @Wiener_lab

 @Wienerlabgroup

www.wiener-lab.com

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 IL1Ra. 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 pobla-

ción 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



La solución en Hematología



REACTIVOS
ORIGINALES
ORPHÉE

MYTHIC 22 AL

5 Diff · Autosampler · Bioseguridad

MYTHIC 22 OT

5 Diff · 40 Test/hora · 24 Parámetros

MYTHIC 60

5 Diff · 60 Test/hora · 28 Parámetros



Venezuela 3755. Villa Martelli, B1603BTM Bs. As., Argentina Tel.: (+54 11) 4709-7700
@ info@instrumental-b.com.ar www.instrumental-b.com.ar

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,³ 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 SNV1082A/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 -6415CTCTA-A/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 (rs10484-879 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.⁶³

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



Screening Neonatal

- Tripsina
- TSH
- Galactosa
- Fenilalanina
- 17a-OH-Progesterona Neonatal
- MSUD **¡NUEVO!**

Marcador del Metabolismo

- Óseo
- 25 (OH) Vitamina D Elisa **¡NUEVO!**

Tarjetas Toma de Muestra en forma de manchas (sangre o fluidos biológicos) para Screening y Filiación

Ciencia e Investigación

- Biología Molecular
- Corticosterona rata/ratón

Equipamientos e insumos

- Lectores verticales manuales y automáticos
- Lavadores de microplacas manuales y automáticos
- Pipetas punto fijo y multicanal
- Microtiras y microplacas alta densidad para ELISA
- Microplacas filtrantes millipore
- Agitador orbital
- Sacabocados para Tarjeta Toma de Muestra

Asesoramiento General Servicio Técnico



LABORATORIOS BACON

-  5411 2078 -1050
-  5411 2238 - 4208
-  ventas@bacon.com.ar

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 cardio-vasculares, 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 suscepti-

EXIAS

M E D I C A L

e1

ANALIZADOR DE ELECTROLITOS

El Analizador **EXIAS e1 Analyzer** es un sistema analizador de electrolitos destinado para mediciones in vitro de **Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺**, así como **pH y Hct** en sangre entera, suero y plasma.

El sistema utiliza **un cartucho todo en uno** que permite un funcionamiento **sin mantenimiento**.

La excelencia técnica y un **sensor de innovadora tecnología** conducen a un rendimiento operativo excepcional.

El diseño robusto e inteligente en un formato compacto hace que el analizador **EXIAS e1 Analyzer** sea adecuado tanto para el **punto de atención al paciente** como para el entorno de **laboratorio**.



- Pantalla táctil de 7"
- Facilidad de uso
- Libre de mantenimiento
- Impresora térmica integrada
- Conectividad completa



 adaltis

Importa y distribuye
Adaltis Argentina s.a.
Ministro Brin 897
C1158AAI | CABA
Tel.: 011 4307 6420
info@adaltis.com.ar
www.adaltis.com.ar

bilidad 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, IL18, 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.

>>> FUENTES DE APOYO

No se reporta fuente de financiación.

>>> CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores manifiesta no tener ningún conflicto de interés.

>>> 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 -889 C/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 metaanalysis. *PLoS ONE.* 2016;11(4):e0153480. DOI:10.1371/journal.pone.0153480

17. Ali H, Ad'hiah, Ebtssam B. Hessian & Betool 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, Jurecekovac J, Jesenakd M, Evinovaa 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, Guoa 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-Muñiz 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



La solución en Hematología



Swelab Alfa Plus Sampler
3 Diff · Carrousel · Adaptador MPA



exigo H400
Uso veterinario · 4 Diff · Adaptador MPA

- 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. *Bio médica*. 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.000000000017866
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 metaanalysis. *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. Interleukin-10-1082 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 aRelationship 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

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribunucleico.

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)



**GRACIAS A NUESTROS CLIENTES
POR CONFIAR EN NOSOTROS DESDE
HACE MÁS DE 67 AÑOS!!**

Bernardo Lew

+67 Años
EN EL ADN DE SU
LABORATORIO

www.bernardolew.com.ar
SEGUINOS EN NUESTRAS REDES

