

<b>Cuadro 2. Variación de un solo nucleótido en genes que codifican citocinas como marcadores moleculares de enfermedades</b>			
<b>Gen</b>	<b>SNP/ Genotipo</b>	<b>Enfermedad asociada</b>	<b>Referencia</b>
IL-1A	-889 C/T	Cáncer Periodontitis crónica progresiva	Cheng y col. <sup>12</sup> Shibani y col. <sup>13</sup>
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. <sup>13</sup> Hu y col. <sup>14</sup> Liou y col. <sup>15</sup> Chen y col. <sup>16</sup> Xuey col. <sup>21</sup>
IL-1RN	IL1RN*2	Cáncer de pulmón Enfermedades cardiovasculares Enfermedades inflamatorias intestinales Enfermedades autoinmunes Cáncer gástrico en poblaciones caucásicas	Huy col. <sup>17</sup> Rai y col. <sup>18</sup> Ali y col. <sup>19</sup> Kamenarska y col. <sup>20</sup> Xuey col. <sup>21</sup>
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. <sup>23</sup> You y col. <sup>24</sup> Popko y col. <sup>26</sup> Fang y col. <sup>27</sup> Moleres y col. <sup>28</sup> Wu y col. <sup>29</sup> Hu y col. <sup>30</sup> Avenidaño y col. <sup>31</sup> Ulhaq y col. <sup>32</sup> You y col. <sup>24</sup> Wu y col. <sup>29</sup> Wu y col. <sup>29</sup>
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. <sup>34</sup> Kamali-Sarvestani y col. <sup>35</sup> Zhang y col. <sup>37</sup> Yang y col. <sup>38</sup> Garey y col. <sup>39</sup> Chien y col. <sup>36</sup> Xu y col. <sup>41</sup> He y col. <sup>42</sup> Puthothu y col. <sup>43</sup> Gu y col. <sup>44</sup> Ulhaq y col. <sup>45</sup> Tabel y col. <sup>40</sup>

continúa

Gen	SNP/ Genotipo	Enfermedad asociada	Referencia
IL-10	-592C/A	Artritis reumatoide en poblaciones polacas	Paradowska-Gorycka y col <sup>47</sup>
		Artritis psoriásica en mestizos venezolanos	Herrera y col <sup>50</sup>
	-819C/T	Cáncer de pulmón	Liu y col <sup>51</sup>
		Artritis reumatoide en poblaciones polacas	Paradowska-Gorycka y col <sup>47</sup>
-1082G/A	Artritis psoriásica en mestizos venezolanos	Cáncer de pulmón	Liu y col <sup>51</sup>
		Artritis reumatoide en poblaciones polacas	Paradowska-Gorycka y col <sup>47</sup>
		Artritis psoriásica en mestizos venezolanos	Herrera y col <sup>50</sup>
		Cáncer de pulmón	Liu y col <sup>51</sup>
		Cáncer gástrico en poblaciones asiáticas	Namazi y col <sup>52</sup>
		Enfermedad periodontal	Moudi y col <sup>53</sup>
		Sepsis bacteriana	Chavez-Vivas y col <sup>54</sup>
		Leishmaniasis	Ahmed y col <sup>55</sup>
Malaria	Zhang y col <sup>56</sup>		
-3575T/A	Artritis reumatoide en poblaciones de China	Zhang y col <sup>49</sup>	
IL-12B	6415CTCTAA/GC	Sepsis	Stanilova y col <sup>58</sup>
IL-17A; IL-17F	rs10484879; rs763780	Osteoartritis en población Han de China	Bai y col <sup>59</sup>
		Psoriasis	Kaur y col <sup>60</sup>
		Colitis ulcerosa	Eskandari-Nasab y col <sup>61</sup>
		Periodontitis	Eskandari-Nasab y col <sup>61</sup>
		Artritis reumatoide	Eskandari-Nasab y col <sup>61</sup>
IL-18	-137 C/G	Hepatocarcinoma	Lau y col <sup>65</sup>
		Obesidad	Kim y col <sup>62</sup>
		Diabetes	Al-Shehmany y col <sup>63</sup>
		Enfermedad cardiovascular	Opstad y col <sup>64</sup>
	-607 C/A	Esclerosis múltiple	Jahanbani y col <sup>67</sup>
		Pancreatitis grave	Yamada T y col <sup>66</sup>
		Sepsis	Yamada T y col <sup>66</sup>
		Obesidad	Kim HL y col <sup>62</sup>
	-656 G/T	Diabetes	Al-Shehmany AS y col <sup>63</sup>
		Enfermedad cardiovascular	Opstad TB y col <sup>64</sup>
		Leishmaniasis visceral	Dinesh K y col <sup>68</sup>
		Obesidad	Kim HL y col <sup>62</sup>
+105A/C; +183 A/G	Diabetes	Al-Shehmany AS y col <sup>63</sup>	
	Enfermedad cardiovascular	Opstad TB y col <sup>64</sup>	
	Obesidad	Kim y col <sup>62</sup>	
	Enfermedad cardiovascular	Al-Shehmany y col <sup>63</sup>	
IL-22	-429 C/T	Cáncer de vejiga	Zhao T y col <sup>69</sup>
		Lupus eritematoso sistémico	Wang R y col <sup>70</sup>
	+1046 T/A	Cáncer de vejiga	Zhao T y col <sup>69</sup>
		Lupus eritematoso sistémico	Wang R y col <sup>70</sup>
	+1995 A/C	Cáncer de vejiga	Zhao T y col <sup>69</sup>
		Lupus eritematoso sistémico	Wang R y col <sup>70</sup>

continúa

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

### 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).<sup>8</sup> Estas variantes se han relacionado con un incremento en los niveles plasmáticos de la IL-1 $\alpha$ , por lo que se les consideran factores de riesgo relacionados con trastornos asociados a una inflamación crónica.<sup>8,9</sup> 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.<sup>10</sup>

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

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 mundo<sup>12</sup> y en poblaciones chinas con mayor susceptibilidad a la infección por *Helicobacter pylori*.<sup>13</sup>

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.<sup>14</sup>

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.<sup>8</sup> 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