

# Asociación de polimorfismos genéticos de TNF- $\alpha$ e IL-10, citocinas reguladoras de la respuesta inmune, en enfermedades infecciosas, alérgicas y autoinmunes

## Association of genetic polymorphisms of TNF- $\alpha$ and IL-10, regulatory cytokines of the immune response, in infectious, allergic and autoimmune diseases

Lilian Andrea Casas<sup>1</sup>, Alberto Gómez Gutiérrez<sup>2</sup>

AUTOR RESPONSABLE

Alberto Gómez Gutiérrez, Ph.D.

### Resumen

El TNF- $\alpha$  y la IL-10 son citocinas reguladoras que intervienen en los procesos inmunológicos y actúan como mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, respectivamente. Se ha demostrado que los niveles de estos mediadores inciden en la susceptibilidad y en el curso de diferentes enfermedades infecciosas, alérgicas y autoinmunes.

Se ha reportado un importante número de polimorfismos en la región promotora del gen correspondiente y algunos de ellos se han relacionado directamente con los niveles de expresión y producción de estas citocinas, en particular, en los nucleótidos de las posiciones -308 del gen de TNF- $\alpha$  y -1082, -819, -592 del gen de IL-10. Varios estudios han demostrado asociación de estos polimorfismos simples (SNP, single nucleotide polymorphisms) con la susceptibilidad y seriedad de este tipo de enfermedades.

Este artículo de revisión presenta la síntesis de la relación de estos polimorfismos genéticos con la susceptibilidad y el curso de las enfermedades infecciosas, alérgicas y autoinmunes.

**Palabras clave:** TNF- $\alpha$ , IL-10, polimorfismos, SNP, infección, alergia, autoinmunidad, HLA, complejo mayor de histocompatibilidad.

### Abstract

TNF- $\alpha$  and IL-10 are regulatory cytokines that participate in the immune response acting either as pro-inflammatory or as anti-inflammatory mediators, respectively. It has been shown that the levels of these mediators influence the susceptibility and the outcome of different infectious, allergic and autoimmune pathologies. An important number of polymorphisms on the promoter region of the corresponding gene have been related with the levels of expression and synthesis of these cytokines, in particular the polymorphism on positions -308 of TNF- $\alpha$  and -1082, -819 and -592 of IL-10. Other studies have demonstrated the association of these single nucleotide polymorphisms (SNP) with the susceptibility and severity of this type of diseases. This review presents the synthesis of the relationship of these genetic polymorphisms with the susceptibility and evolution of infectious, allergic and autoimmune pathologies.

**Keywords:** TNF- $\alpha$ , IL-10, polymorphisms, SNP, infection, allergy, autoimmunity, HLA, MHC.

**Correspondencia:** Carrera 7 N° 40-62, edificio 32, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia. Teléfono: 320 8320, extensión 2794. [agomez@javeriana.edu.co](mailto:agomez@javeriana.edu.co)

**Fecha de recepción:** 23/08/2007; **Fecha de aceptación:** 10/02/2008

<sup>1</sup> Bacterióloga, joven investigadora, Colciencias, 2007.

<sup>2</sup> Microbiólogo, Ph.D. Profesor Titular, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

## Introducción

Las citocinas son pequeñas moléculas secretadas por células nucleadas en respuesta a estímulos específicos, las cuales están involucradas en diferentes facetas de la inmunidad. Tienen una profunda influencia en procesos infecciosos, alérgicos y autoinmunes. Los niveles de expresión de algunas citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 10 (IL-10) pueden influenciar la progresión de estas enfermedades. Se ha demostrado que diferentes alteraciones en la región promotora del gen correspondiente a estas citocinas pueden alterar la transcripción y, por consiguiente, la producción de éstas.

## Factor de necrosis tumoral

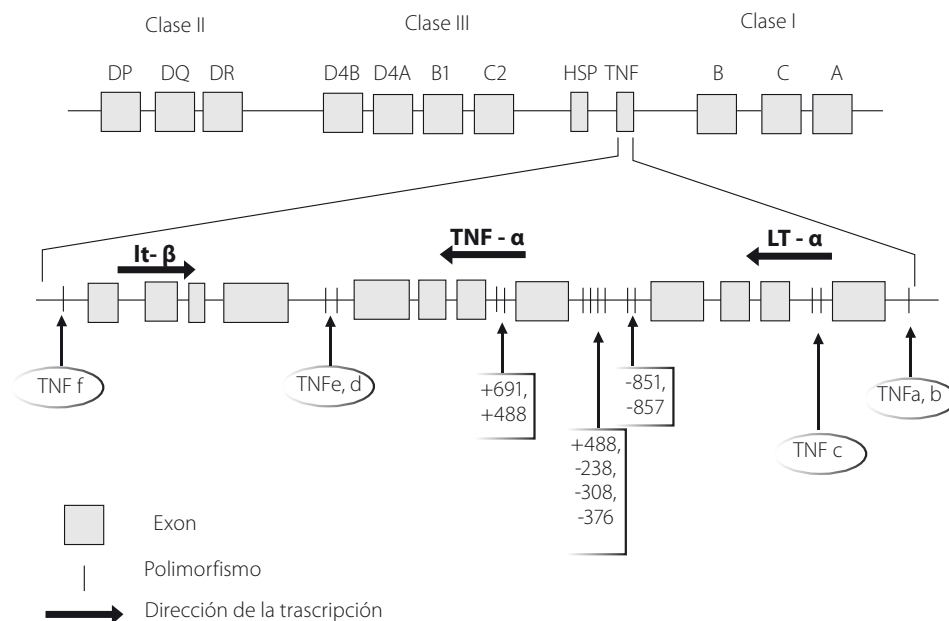
El TNF- $\alpha$  es una citocina proinflamatoria multifuncional secretada predominantemente por monocitos/macrófagos y células T (1). Fue originalmente identificado como factor antitumoral en suero de ratones después de inyectarlos con bacilos inactivos de *Mycobacterium bovis* (BCG) y endotoxina (2). El ADNc del TNF- $\alpha$  fue clonado por primera vez en 1984 y se descubrió su estructura y función homóloga a la de la linfotóxina- $\alpha$  (3). EL TNF- $\alpha$  puede inducir la necrosis celular,

la muerte celular programada o apoptosis, y también, puede promover el cáncer (4).

Su gen correspondiente está localizado dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en el cromosoma 6, posición 6p21.3, adyacente a los genes de las linfotoxinas alfa y beta (LT- $\alpha$  y LT- $\beta$ ). Ambos genes están incluidos en el locus denominado TNF (figura 1) (5). Se han descrito varios polimorfismos dentro del gen del TNF. Hasta el momento se han descrito cinco microsatélites con múltiples alelos, y a partir de ellos, se han conformado diferentes haplotipos (6). Hay también reportes de los siguientes polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) en la región promotora del gen del TNF- $\alpha$ : -1031 T/C, -863 C/A, -857 C/A, -851 C/T, -419 G/C, -376 G/A, -308 G/A, -238 G/A, y -49 G/A (7,8). El alelo en la posición -308 (denotado como TNF2) ha sido el más estudiado y está asociado a una alta transcripción del gen de TNF- $\alpha$  (9,10). Varios estudios han asociado el genotipo -308 GA con alta producción de TNF- $\alpha$  en sangre periférica y también después de estimulación in vitro con lipopolisacáridos (11,12). Otros estudios no han hallado un efecto aparente de este polimorfismo en la producción de TNF- $\alpha$  (13,14), pero debe tenerse en cuenta que los individuos que se analizaron en estos estudios no eran sujetos sanos sino pacientes con esclerosis múltiple y que hasta el momento no se ha encontrado asociación de esta enfermedad particular con este tipo de polimorfismos (15).

**FIGURA 1.**

Gen del FNT- $\alpha$  dentro del complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6



(Modificado a partir de la referencia 5)

## Interleucina 10

La interleucina 10 (IL-10) es una citocina homodimérica que fue originalmente descrita como 'factor inhibitorio de citocina' (CSIF) por su habilidad para inhibir la secreción de citocinas de las células Th1 (16). Los monocitos son la mayor fuente de IL-10 y otras células productoras de esta citocina incluyen las células T (especialmente, las células T CD4+ reguladoras que expresan también CD25 y FOXP3), las células B y las células dendríticas. La IL-10 regula la expresión linfocitaria de IL-4, IL-5 e IFN $\alpha$ .

La expresión de esta citocina tiene efectos inhibitorios y supresores en la función proinflamatoria de las células presentadoras de antígeno (17,18). La IL-10 también inhibe la expresión de moléculas de membrana como el HLA (*human leukocyte antigen*) de clase II, el CD80, el CD86 y el CD23, regulando así la respuesta inmune. En ausencia de la molécula B7, por ejem-

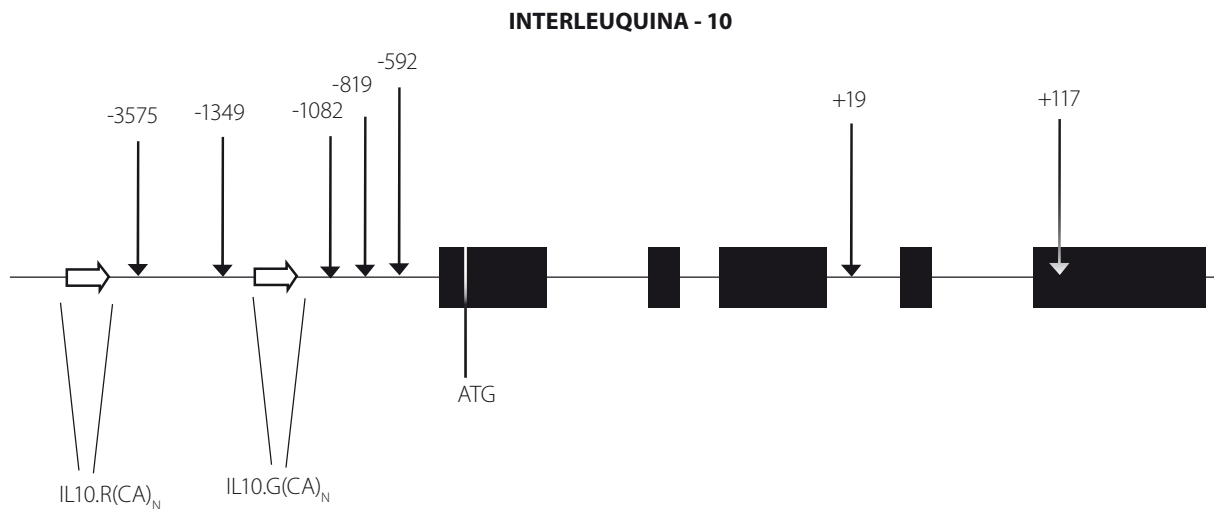
plo, no hay proliferación de linfocitos T y no hay producción de citocinas en respuesta al antígeno (19).

El gen de la IL-10 está localizado en el cromosoma 1, en la posición 1q31-1q32 (20). Un gran número de grupos han estudiado los polimorfismos del gen IL-10. Hasta el momento se han reportado en la literatura 49 polimorfismos; de éstos, 46 son polimorfismos de nucleótido único, dos son microsatélites y uno es una pequeña deleción. De éstos, 28 son polimorfismos de la región promotora y 20 no codifican ni regulan. La figura 2 muestra la localización de los principales polimorfismos reportados en el gen de la IL-10 (21).

Se ha reportado asociación de los haplotipos configurados por los alelos en las posiciones -1082, -819 y -592 con los niveles de expresión de IL-10, en cuanto el haplotipo -1082A/-819T/-592A está asociado con producción disminuida de IL-10, al compararlo con el haplotipo -1082G/-819C/-592C (22-24).

### FIGURA 2.

Gen de la interleucina-10 que muestra sus polimorfismos de nucleótido único y microsatélites



(Modificado a partir de la referencia 21)

# Asociación de los polimorfismos de TNF- $\alpha$ e IL-10 con enfermedades infecciosas

La susceptibilidad del huésped al agente microbiano y las manifestaciones específicas de las enfermedades infecciosas están influenciadas por factores ambientales y por factores genéticos. Uno de los principales factores genéticos involucrados en la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas es el polimorfismo de las regiones promotoras que inciden en la expresión de citocinas reguladoras de la respuesta inmune.

En la tabla 1 se presenta una síntesis de las asociaciones reportadas entre los polimorfismos de IL-10 y TNF- $\alpha$  y algunas enfermedades infecciosas.

## *Hepatitis*

La infección por los virus de la hepatitis B y C puede llevar a un número de portadores asintomáticos a desarrollar hepatitis agudas o crónicas, cirrosis y carcinoma primario hepatocelular. Los variables resultados clínicos y patrones de infección asociados a estos microorganismos están determinados por factores virales, pero también, desempeñan un papel importante los factores genéticos e inmunológicos del huésped (25,26).

Los estudios de asociación de los polimorfismos del gen IL-10 y del gen del TNF- $\alpha$  han sido contradictorios. Se ha asociado el genotipo -1082GG de IL-10 (involucrado en la alta producción de IL-10) con infección persistente, influenciando la expresión clínica de la infección por virus de la hepatitis C (27,28). Paladino y colaboradores establecieron un incremento en la frecuencia del genotipo -1082 GG en pacientes del sexo femenino que no habían eliminado el virus de la hepatitis C al compararlo con los controles. Este genotipo tuvo una mayor frecuencia en mujeres no cirróticas que en los controles. En pacientes negativos para ARN, la frecuencia de GA fue elevada al compararla con los controles, y se concluyó que las mujeres portadoras del genotipo GG tienen una mayor producción de IL-10 y estos altos niveles en estos individuos están asociados con un gran riesgo de una ineficiente resolución de la infección por virus de la hepatitis C, así como con el desarrollo de una infección crónica con bajo riesgo de progresión a cirrosis en mujeres (29).

Knapp observó que el genotipo -1082 AA y los haplotipos homocigotos ATA/ATA y ACC/ACC eran más frecuentes entre los pacientes con resolución rápida (27). Kusumoto no encontró asociación de los polimorfismos de IL-10 o del polimorfismo de TNF- $\alpha$  con alteraciones en la resolución de la infección por virus de la hepatitis C o niveles de alanino-aminotransferasa (ALT), pero sí asoció el polimorfismo -308 del TNF- $\alpha$  con la fibrosis hepática (30). En pacientes rusos con virus de la hepatitis C se encontró asociación del polimorfismo de TNF -308 (31). En Japón no observaron diferencias significativas de pacientes con virus de la hepatitis C y el polimorfismo -308 de TNF- $\alpha$  (32). Se encontró asociación de los polimorfismos -863C/-308G con persistencia viral de virus de la hepatitis C en individuos negros al compararlos con individuos blancos (33).

Lio y colaboradores observaron que, al evaluar los genotipos combinados de TNF- $\alpha$  y de IL-10, se revelaba un incremento significativo del "genotipo antiinflamatorio" (-863CC baja producción de TNF-1082GG alta producción de IL-10) en un grupo con infección reducida de virus de la hepatitis C comparado con pacientes con infección persistente (34). Varios autores han reportado resultados negativos en la asociación de los polimorfismos de IL-10 en pacientes con el virus de la hepatitis B al compararlos con controles no infectados. Sin embargo, se han observado diferencias significativas de los genotipos -819TT y -592AA en pacientes con hepatitis crónica al compararlos con pacientes portadores de virus de la hepatitis B, por lo cual se concluyó que estos polimorfismos no están asociados con la susceptibilidad a la infección, pero sí con la progresión de la enfermedad (35-37).

Tseng y colaboradores analizaron los polimorfismos de IL-10 en pacientes portadores de virus de la hepatitis B con carcinoma hepatocelular, y encontraron que el genotipo -592 CC de IL-10 se asociaba con gran riesgo de carcinoma hepatocelular comparado con los genotipos -592 AC y AA de IL-10, lo cual demostraba que este genotipo puede afectar el resultado de la infección crónica del virus de la hepatitis B (38).

El genotipo -308 GG de TNF- $\alpha$  se ha asociado con un gran riesgo de hepatitis B crónica, con lo que se concluye que este polimorfismo desempeña un importante papel como un factor genético del hospedero en la progresión de la enfermedad (35,39-42).

## *Tuberculosis*

La tuberculosis es uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo. Aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*, su agente causal, aunque se prevee que sólo el 10% de los infectados van a progresar a una tuberculosis activa.

Los factores genéticos son determinantes importantes de la susceptibilidad a la tuberculosis (43).

Sin embargo, los estudios de susceptibilidad genética a la enfermedad han sido contradictorios, en lo que respecta a los genes de citocinas. El polimorfismo -308 de TNF- $\alpha$  no se ha encontrado asociado con susceptibilidad a la tuberculosis (44-48). Correa y colaboradores encontraron asociación del genotipo GG de -308 de TNF- $\alpha$  con tuberculosis y concluyeron que el genotipo AA era un factor protector contra tuberculosis (49,50), mientras que otros autores observaron un incremento de AA -308 de TNF- $\alpha$  en tuberculosis pulmonar y en tuberculosis crónica al compararlos con los controles (51,52).

Selvaraj y colaboradores analizaron el polimorfismo -308 de TNF- combinado con los haplotipos de HLA y observaron asociación del HLA-B17 y -308 A en pacientes con recaída bacteriológica, lo cual sugiere que el TNF- $\alpha$  no está asociado con la susceptibilidad de tuberculosis pulmonar, pero que, en combinación de HLA-B17, está asociado como factor protector contra la infección, o bien, con el incremento de la susceptibilidad de una recaída bacteriológica (48).

Varios estudios han observado asociación del genotipo -1082 GG de IL-10 en pacientes con tuberculosis pulmonar comparados con los controles (51,53) y el genotipo -1082 AA en pacientes con tuberculosis pleural (46). Shin y colaboradores analizaron los tres polimorfismos de IL-10 y encontraron una significativa asociación del polimorfismo -592 A con la disminución de las manifestaciones de tuberculosis. La frecuencia del genotipo -592 C fue mayor en controles normales que en los pacientes con infección de tuberculosis (54).

## Lepra

La lepra es una infección micobacteriana crónica causada por *Mycobacterium leprae*, caracterizada por un largo periodo de incubación (55). La susceptibilidad del huésped a las manifestaciones específicas de la enfermedad, en particular a los fenotipos grave o leve (paucibacilar), están influenciadas por factores ambientales y genéticos (56).

El polimorfismo -308 de TNF- $\alpha$  demostró asociación con el incremento de la susceptibilidad a la lepra lepromatosa pero no a la tuberculoide (57,58). En Brasil, un estudio del mismo alelo de TNF- $\alpha$  mostró protección contra la lepra (59). Fitness y colaboradores no encontraron asociación de este polimorfismo en pacientes con lepra al compararlos con los controles (60).

Los grupos brasileños han demostrado que el haplotipo -1082A/-819C/-592C de IL-10 se asocia con resistencia a la

lepra y el haplotipo -1082A/-819T/-592A con el riesgo de desarrollar una forma grave de lepra, lo que indica que estos polimorfismos están involucrados en el resultado de la enfermedad (59,61,62).

## Paludismo

El paludismo, o malaria, causado por el parásito *Plasmodium falciparum*, es una causa significativa de mortalidad y morbilidad en todo el mundo. Los individuos que viven en áreas endémicas experimentan una infección subclínica persistente, pero sólo una minoría desarrolla la forma grave de la enfermedad. Esta variación depende de componentes genéticos del huésped y del patógeno (63).

En estudios clínicos se ha demostrado correlación de niveles altos de TNF- $\alpha$  con el paludismo cerebral y de niveles bajos de IL-10 con el paludismo anémico grave (64). Los estudios de asociación de los polimorfismos de IL-10 y TNF- $\alpha$  han sido contradictorios. El polimorfismo -308 de TNF- $\alpha$  se ha asociado con paludismo leve, lo que sugiere que tiene un efecto moderador de la enfermedad (65,66). Aidoo y colaboradores encontraron asociación del polimorfismo -308 de TNF- $\alpha$  en niños con paludismo y presentaban una asociación significativa de este polimorfismo con alta parasitemia de *P. falciparum* (67). También se ha asociado a los portadores -308 A con reinfección con el parásito *P. falciparum* (68). Por el contrario, Upperman y Ubalee no encontraron asociación significativa de este polimorfismo con el paludismo (69,70).

En varios estudios se ha encontrado asociación de los polimorfismos de IL-10 en pacientes con paludismo (69,71). Wilson y colaboradores encontraron asociación del haplotipo -1082G/-592C como protector de paludismo cerebral en niños gambianos (72). Por el contrario, Ohashi no encontró asociación del polimorfismo -1082 con paludismo grave en Tailandia (73).

## Leishmaniasis

La leishmaniasis humana es causada por un protozoo del género *Leishmania*. Se caracteriza por presentar una gran variedad de fenotipos, como infección asintomática, enfermedad cutánea, enfermedad mucocutánea o enfermedad visceral. Este complejo heterogéneo de la interacción huésped-parásito está determinado por la genética del parásito, por los antecedentes genéticos del huésped y por su respuesta inmune (74).

No se encuentran en la literatura estudios de los polimorfismos de IL-10 asociados a leishmaniasis, pero en varios estudios se

han encontrado altos niveles de IL-10 en pacientes con leishmaniasis cutánea (75,76) y bajos niveles de IL-10 en pacientes con leishmaniasis mucocutánea (77).

Los estudios sobre el polimorfismo -308 del TNF- $\alpha$  han sido contradictorios. No se ha encontrado asociación de este polimorfismo con leishmaniasis cutánea (78). Los pacientes con leishmaniasis visceral de Brasil han presentado asociación con este polimorfismo y, por el contrario, los pacientes de Túnez con leishmaniasis visceral no presentan asociación significativa (79,80). Cabrera y colaboradores encontraron asociación de este polimorfismo en pacientes con leishmaniasis mucocutánea (81).

### *Enfermedad de Chagas*

La enfermedad de Chagas, causada por el protozoo intracelular *Trypanosoma cruzi*, afecta principalmente a los habitantes de Centroamérica y Suramérica (82). La mayoría de los humanos infectados por este parásito sobreviven a la fase aguda inicial, pero algunos desarrollan enfermedad crónica, lo cual indica que la respuesta generada en estos individuos no es capaz de controlar la infección, permite la supervivencia del parásito en los tejidos y da lugar al desarrollo de lesiones focales inflamatorias, características de la fase crónica de la enfermedad (83,84).

En la literatura no se encuentran estudios de los polimorfismos de nucleótido único de IL-10 en pacientes con enfermedad de Chagas, pero sí se han correlacionado los niveles de IL-10 con esta enfermedad y se encuentran niveles elevados de esta citocina en pacientes con enfermedad cardiaca comparados con los controles sanos (85-87). Moreno y colaboradores encontraron, por su parte, asociación de los microsátelites de IL-10 en pacientes con enfermedad de Chagas y concluyeron que éstos pueden conferir susceptibilidad a la enfermedad (88). Courtin y colaboradores analizaron el polimorfismo -592 de IL-10 en pacientes con tripanosomiasis africana que demostraban riesgo bajo para la enfermedad, lo cual sugiere la posibilidad que tenga un efecto protector (89).

En varios estudios se han observado altos niveles de TNF- $\alpha$  en plasma de pacientes con cardiomiopatía grave, lo cual sugiere que las anomalías del equilibrio de la citocina TNF- $\alpha$  pueden participar en la evolución de la patogénesis de enfermedad de Chagas crónica (90-93).

La presencia del alelo TNF2 se ha asociado con el desarrollo de cardiomiopatía chagásica crónica en pacientes mexicanos y con la reducción de la supervivencia de pacientes brasileños con cardiomiopatía chagásica (94,95), pero no en pacientes del Perú y del mismo Brasil (96,97).

## Asociación de los polimorfismos de TNF- $\alpha$ e IL-10 con enfermedades alérgicas

Las enfermedades alérgicas son de gran importancia clínica y, hasta el presente, pobremente comprendidas desde el punto de vista molecular y genético. El asma y la dermatitis atópica constituyen las enfermedades alérgicas más predominantes y estudiadas (98).

Varios estudios han reportado asociación del haplotipo ATA de IL-10 con enfermedades alérgicas como el asma (99,100) y la dermatitis atópica (101,102). Este haplotipo y el alelo -592 A de IL-10 también se asociaron con niveles elevados de IgE en suero y con un recuento alto de eosinófilos en pacientes asmáticos (100,101,103,104).

Algunos estudios han encontrado evidencia de asociación del polimorfismo -308 de TNF- $\alpha$  y el asma (105-107). Sin embargo, otros estudios han observado asociación de este polimorfismo en niños asmáticos con hipersensibilidad bronquial, pero no en niños asmáticos sin hipersensibilidad (108,109). En cuanto a la dermatitis atópica, no se ha encontrado asociación con este polimorfismo (110,111).

En la tabla 2 se presenta de manera resumida las diferentes asociaciones de los polimorfismos de IL-10 y TNF- $\alpha$  con estas dos enfermedades alérgicas.

TABLA 1.

Asociación de los polimorfismos de IL-10 y FNT- $\alpha$  en enfermedades infecciosas

ENFERMEDAD	POLIMORFISMOS	ASOCIACIÓN	GENOTIPO, ALELO O HAPLOTIPO	POBLACIÓN	REF.
<b>Hepatitis</b>					
	-1082 IL-10	Sí (ineficiente resolución de la infección por HCV)	GG	Argentina	29
	-1082 IL-10	Sí (fibrosis hepática por HCV)	AA	Reino Unido	27
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (fibrosis hepática por HCV)	AA	Japón	30
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (persistencia viral por HCV)	GG	Estados Unidos	33
	-819, -592 IL-10	Sí (progresión de la enfermedad por HBV)	TT, AA	Corea	35
	-592 IL-10	Sí (riesgo de carcinoma hepatocelular por HBV)	CC	Taiwan	38
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (progresión de la enfermedad por HBV)	GG	Corea	35
<b>Tuberculosis</b>					
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (protección)	AA	Colombia	49
	-308 FNT- $\alpha$	No	-	Tailandia	44, 46
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (combinado con HLA-B17 es factor protector)	A	Colombia	48
	-1082 IL-10	Sí (tuberculosis pulmonar)	GG	India	53
	-1082 IL-10	Sí (tuberculosis pleural)	AA	Turquía	46
				Colombia	
<b>LEPRA</b>					
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (lepra lepromatosa)	A	Brasil	57
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (protección)	A	Brasil	59
	-1082, -819, -592 IL-10	Sí (resistencia)	ACC	India	61
	-1082, -819, -592 IL-10	Sí (forma grave de lepra)	ATA	India	61
<b>Paludismo</b>					
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (paludismo leve)	A	África	65
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (reinfección)	A	África	68
	-1082, -592 IL-10	Sí (protección)	G, C	África	72
	-1082 IL-10	Sí (paludismo grave)	A	Tailandia	73
<b>Leishmaniasis</b>					
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (leishmaniasis visceral)	A	Brasil	79
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (Leishmaniasis mucocutánea)	A	Venezuela	81
<b>Chagas</b>					
	-308 FNT- $\alpha$	Sí	AA	México	94
	-308 FNT- $\alpha$	No	-	Brasil	95

HCV: virus de la hepatitis C; HBV: virus de la hepatitis B



TABLA 2.

Asociación de los polimorfismos de IL-10 y FNT- $\alpha$  en enfermedades alérgicas

ENFERMEDAD	POLIMORFISMOS	ASOCIACIÓN	GENOTIPO, ALELO O HAPLOTIPO	POBLACIÓN	REF.
<b>Asma</b>					
	-1082, -819, -592 IL-10	Sí	ATA	Norte de India	99
	-308 FNT- $\alpha$	Sí	A	Estados Unidos	106
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (hipersensibilidad bronquial)	A	Corea	108
<b>Dermatitis atópica</b>					
	-1082, -819, -592 IL-10	Sí	ATA	Corea	101

## Asociación de los polimorfismos de TNF- $\alpha$ e IL-10 con enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes están influenciadas por diferentes mecanismos inmunológicos. A través de los años se han hecho múltiples estudios para su comprensión y se han encontrado asociaciones genéticas que pueden contribuir a la susceptibilidad o progresión de la enfermedad, tal y como sucede con los genes de las citocinas reguladoras IL-10 y TNF- $\alpha$ .

En la tabla 3 se presenta de manera resumida la asociación de los diferentes polimorfismos de IL-10 y de TNF- $\alpha$  con algunas enfermedades autoinmunes.

### *Esclerosis múltiple*

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante de etiología desconocida, caracterizada por daño multifocal del sistema nervioso central, causado presumiblemente por procesos autoinmunes que conducen a la desmielinización, a la destrucción de oligodendrocitos y a la lesión axonal (112). Las influencias genéticas y ambientales

pueden modular la susceptibilidad a la esclerosis múltiple (113). Los componentes inflamatorios y antiinflamatorios, como el TNF- $\alpha$  y la IL-10, son genes candidatos para fundamentar desde el punto de vista molecular el desarrollo de la enfermedad.

Varios investigadores han buscado la influencia de los polimorfismos de estos genes en la susceptibilidad a la esclerosis múltiple, pero no han encontrado asociación significativa. Por ejemplo, Forte y colaboradores no encontraron asociación con los polimorfismos -1082 de IL-10 y -308 de TNF- $\alpha$  (114). En otros estudios en la población europea no se encontró correlación entre el polimorfismo -1082 A de IL-10 y la enfermedad (115), pero pacientes con baja expresión de este alelo mostraron tendencia hacia un peor resultado clínico (116). En población caucásica, no hubo asociación de ningún polimorfismo de IL-10 con la susceptibilidad a esclerosis múltiple o con el resultado de la enfermedad (117,118). Se reportaron resultados similares del polimorfismo -308 A de TNF- $\alpha$  y la progresión de la enfermedad (15,119,120).

### *Lupus eritematoso sistémico*

El lupus eritematoso sistémico es un trastorno inflamatorio crónico multisistémico que afecta predominantemente a las mujeres, caracterizado por daño vascular y la presencia de cierto grupo de anticuerpos circulantes (121). Se han estudiado determinados genes que influyen en la susceptibilidad al lupus eritematoso sistémico, entre ellos los polimorfismos de TNF- $\alpha$  y la IL-10.



Suárez y colaboradores analizaron la distribución de los niveles transcritos de IL-10 y TNF- $\alpha$  según los genotipos del promotor en individuos sanos y pacientes, y encontraron que los pacientes con lupus eritematoso discoide presentaban alta producción de IL-10 y baja producción de TNF- $\alpha$  con genotipos -1082GG IL-10 y -308GG TNF- $\alpha$ . En el lupus eritematoso sistémico encontraron alta producción de TNF- $\alpha$  independientemente de la producción de IL-10, por lo cual concluyeron que los altos niveles de TNF- $\alpha$  pueden ser un factor de riesgo para esta enfermedad, mientras que combinados los genotipos de IL-10 y TNF- $\alpha$  se encuentra una asociación con la susceptibilidad a lupus eritematoso discoide (122).

En otros estudios se ha reportado asociación de los polimorfismos -1082 GG y -592CC del gen IL-10 con lupus eritematoso sistémico, ya que ellos están involucrados con la alta producción de IL-10 (123,124). Lee y colaboradores realizaron un estudio de metanálisis del polimorfismo -308 del TNF- $\alpha$ , analizaron 21 reportes y encontraron que este polimorfismo puede conferir susceptibilidad al lupus eritematoso sistémico en población europea, pero no en población asiática o africana (125). Tampoco se encontraron diferencias significativas de este polimorfismo en la población mexicana, aunque se encontró asociación del polimorfismo -238 de TNF- $\alpha$  (126). En Colombia, el polimorfismo -308 de TNF- $\alpha$  mostró asociación con lupus eritematoso sistémico en un número importante de pacientes (49,50). En pacientes con lupus eritematoso sistémico se encontró que el polimorfismo -308 de TNF- $\alpha$  aumentaba el riesgo de involucrar el sistema nervioso central y aumentaba la frecuencia de los anticuerpos anti-La (127).

En varios estudios se ha demostrado asociación entre el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II y el lupus eritematoso sistémico, y la asociación más frecuentemente reportada en población blanca es con HLA-DR3 (128). Se ha demostrado que la asociación con el polimorfismo -308 de TNF- $\alpha$  es independiente de HLA-DR3 (129,130).

### *Artritis reumatoidea*

La artritis reumatoidea es un trastorno autoinmune sistémico, crónico e inflamatorio, caracterizado por inflamación simétrica de las articulaciones sinoviales, el cual lleva a una erosión progresiva del hueso y el cartílago (131). Hay reportes contradictorios sobre la asociación de los polimorfismos de IL-10 con artritis reumatoidea y éstos pueden ser un marcador independiente de susceptibilidad y gravedad de esta enfermedad autoinmune.

En la población inglesa se encontraron diferencias significativas del alelo A del polimorfismo -1082 de IL-10 entre pacientes con artritis reumatoidea juvenil y controles, lo que sugiere

que este polimorfismo puede participar en la patogénesis de la enfermedad (132). Otro grupo reveló una significativa asociación del haplotipo ATA (-1082A/-819T/-592A) del gen IL-10 y lo correlacionó con la baja producción de IL-10 bajo estimulación in vitro con lipopolisacáridos (23).

Padyukov y colaboradores encontraron asociación de este polimorfismo en mujeres con artritis, a diferencia de los hombres que presentaron la misma frecuencia que la población sana (133). Otros autores no encontraron asociación con los polimorfismos de IL-10 lo cual indica que éste no sería un factor de riesgo de la enfermedad (134-139). Lo contrario sucede con el polimorfismo -308A de TNF- $\alpha$  en el cual se ha encontrado una asociación independiente del HLA-DR al compararlo con los controles (50,135,140,141). Ozen y colaboradores encontraron asociación de este polimorfismo de TNF- $\alpha$  en el grupo de Turquía, pero no hubo asociación en los pacientes checos, lo que sugiere que este polimorfismo puede operar de manera variable en la definición del desarrollo de la enfermedad en poblaciones diferentes (142).

### *Diabetes mellitus*

La diabetes mellitus se ha clasificado en dos tipos: tipo I y tipo II. Se cree que la diabetes mellitus tipo I es resultado de una eliminación selectiva de células pancreáticas  $\beta$  causada por una reacción autoinmune inflamatoria progresiva. Se han reportado factores genéticos y ambientales que pueden ser responsables de la autoinmunidad (143,144). La diabetes mellitus tipo II es la forma más común de diabetes y la resistencia a la insulina es su principal causa (145).

No se han observado diferencias significativas entre los polimorfismos de IL-10 y pacientes con diabetes tipo I (146,147). Se reportaron resultados similares en diabetes tipo II, aunque se encontró asociación del haplotipo ATA con el riesgo a la obesidad y la resistencia a la insulina (148,149). Ide y colaboradores encontraron mayor frecuencia del haplotipo ATA en pacientes japoneses con diabetes del adulto que en pacientes menores de 18 años, lo cual sugiere que estos polimorfismos estarían asociados con el comienzo tardío de la diabetes tipo I en el Japón (150).

Se ha encontrado asociación del polimorfismo -308 de TNF- $\alpha$  en pacientes con diabetes tipo I (151,152). Das y colaboradores asociaron los niveles basales de TNF- $\alpha$  de pacientes con diabetes tipo I y el polimorfismo -308A, y concluyeron que el TNF- $\alpha$  puede llevar a incrementar la susceptibilidad de la diabetes tipo I (11). Lo contrario sucede con los pacientes con diabetes tipo II, que no presentan diferencias significativas con los controles (153,154). El genotipo GG también presentó asociación con obesidad y resistencia a la insulina (152).

## *Espondilitis anquilosante*

La espondilitis anquilosante es una enfermedad reumática inflamatoria que afecta el esqueleto axial. Esta forma extrema lleva a una fusión e inflexibilidad de la columna vertebral y causa dolor en la espalda característico por la inflamación (155). Se ha pensado que hay un componente autoinmune en la patogénesis de la enfermedad, ya que se el antígeno HLA-B27 está fuertemente asociado con espondilitis anquilosante (156).

En varios estudios no se ha encontrado asociación del polimorfismo de TNF- $\alpha$  en la espondilitis anquilosante (157,158). La frecuencia alélica fue significativamente baja comparando con los controles, pero no fue diferente comparándolos con los controles positivos para HLA-B27 (159). Rudwaleit y colaboradores analizaron la producción de TNF en células T en pacientes con HLA-B27 y el polimorfismo -308 de TNF- $\alpha$ , y encontraron una baja producción de TNF- $\alpha$  y una diferencia significativa del genotipo GG del polimorfismo -308, lo cual sugiere que aquellos individuos positivos para HLA-B27 con el genotipo -308 AA y alta producción de TNF- $\alpha$  podrían corresponder a un haplotipo protector para la espondilitis anquilosante (160). En otro estudio interétnico en la población alemana e inglesa sobre el polimorfismo de TNF- $\alpha$  asoció la enfermedad al genotipo -308 GG en la población alemana, lo que coincide con otros estudios en esta población (161); sin embargo, no encontraron asociación en la población Inglesa, por lo que concluyen que este polimorfismo no está directamente involucrado en la enfermedad (162). Recientemente se encontraron diferencias significativas del polimorfismo -850 C/T de TNF- $\alpha$  entre pacientes negativos para HLA-B27 con espondilitis anquilosante y en controles sanos, lo que reconfirma el resultado y demuestra que la asociación en la susceptibilidad a espondilitis anquilosante puede ser independiente de HLA-B27 (163).

No se encuentra suficiente literatura sobre la asociación de los polimorfismos de IL-10 con espondilitis anquilosante. Goedencke y colaboradores estudiaron los tres polimorfismos de IL-10 en pacientes con espondilitis anquilosante y no encontraron asociación de los polimorfismos o haplotipos de IL-10 con la susceptibilidad a esta enfermedad, por lo cual concluyeron que estos polimorfismos no tienen efectos significantes en la susceptibilidad (164).

## *Psoriasis*

La psoriasis es una enfermedad autoinmune de la piel similar a otras enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoidea, esclerosis múltiple y diabetes juvenil (165). Se cree que la psoriasis es una enfermedad multigénica, cuya expresión

depende particularmente de factores externos (166). Los recientes reportes de asociación del polimorfismo -308 de TNF- $\alpha$  con esta enfermedad han sido contradictorios. Li y colaboradores realizaron estudio de metanálisis con 997 casos de psoriasis y 943 controles, y encontraron que los genotipos AA y GA de -308 de TNF- $\alpha$  reducen significativamente el riesgo de psoriasis comparado con el genotipo GG, lo cual sugiere que éste puede ser usado como marcador para la predicción del riesgo de esta enfermedad (167). Otros autores no encontraron diferencias significativas entre el polimorfismo -308 con psoriasis (168-171).

Se reportaron resultados similares sobre los polimorfismos de IL-10, en donde no se encontraron asociaciones significativas con psoriasis (172,173). Kingo y colaboradores observaron que el haplotipo ACC de IL-10 está asociado con la baja actividad de la enfermedad y el haplotipo ATA está asociado con la erupción persistente. El haplotipo ACC está asociado con la alta producción de IL-10 y el haplotipo ATA está relacionado con baja producción de IL-10, por lo cual concluyeron que estas diferencias en la secreción de IL-10 determinarían el curso clínico de la psoriasis (174).

## Discusión y conclusiones

La regulación de la respuesta inmune es determinante en la evolución hacia la enfermedad. En el caso de las enfermedades autoinmunes y alérgicas, una baja expresión de elementos reguladores, como la IL-10, puede incidir en la gravedad de la enfermedad. Por el contrario, en las enfermedades infecciosas, la expresión exagerada de citocinas reguladoras, como la IL-10, puede determinar la persistencia del microbio en el organismo, puesto que la respuesta inmune no se desarrolla convenientemente. El delicado balance entre citocinas proinflamatorias (como TNF- $\alpha$ ) y citocinas antiinflamatorias (como IL-10) se configura, en estos términos, como un importante eje molecular de la homeostasis de la inmunidad (64,92,175,176).

El estudio de la asociación de los polimorfismos genéticos que inciden en los niveles de expresión de las citocinas reguladoras permite concluir que diferentes alelos inciden de manera específica en el desarrollo de la enfermedad (11,23,122,160).

Los resultados diferentes, y a veces contradictorios, de los estudios genéticos en diferentes enfermedades se pueden atribuir a las diferencias de diseño del estudio y al tamaño de la muestra. La selección de un grupo de control apropiado es crítica para la valoración de la frecuencia alélica de la población, ya que se ha reportado que la frecuencia de estos polimorfismos varía en diferentes grupos étnicos (177-180).

Otro factor importante en la susceptibilidad genética a la enfermedad inmunológica es el desequilibrio de unión con otros genes involucrados en la respuesta inmune, ya que algunos alelos de genes diferentes no se asocian siempre al azar en los gametos. Este desequilibrio de ligamiento se observa especialmente en el seno del complejo mayor de histocompatibilidad y, en particular, entre el TNF y el HLA. Por otra parte, estos desequilibrios de ligamiento pueden estar representados en combinaciones diferentes en diferentes grupos étnicos en diferentes áreas geográficas (181).

En términos generales, la identificación de polimorfismos en las regiones promotoras o de codificación de muchas citocinas y la demostración de que estos polimorfismos se asocian con los niveles de producción de las mismas, han generado una gran cantidad de reportes sobre la asociación de estos polimorfismos con diferentes enfermedades. En la gran mayoría de los casos, los resultados no han sido suficientemente concluyentes y las asociaciones, aunque significativas, no son fuertes y en muchos casos son, como decíamos, contradictorias. Como es frecuente en los estudios

**TABLA 3.**

Asociación de los polimorfismos de IL-10 y FNT- $\alpha$  en enfermedades autoinmunes

ENFERMEDAD	POLIMORFISMOS	ASOCIACIÓN	GENOTIPO, ALELO O HAPLOTIPO	POBLACIÓN	REF.
<b>Esclerosis múltiple</b>	-1082 IL-10	No	-	Argentina	114
	-308 FNT- $\alpha$	No	-	Irán	15
<b>Lupus eritematoso</b>	-1082 IL-10	Sí	GG	España	122
	-592 IL-10	Sí	CC	China	124
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (lupus eritematoso sistémico)	AA	Colombia	50
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (lupus eritematoso discoide)	GG	España	122
<b>Artritis reumatoidea</b>	- 1082 IL-10	Sí	A	Reino Unido	132
	-1082, -819, -592 IL-10	Sí	ATA	Reino Unido	23
	-1082, -819, -592 IL-10	No	-	Polonia	134
	-308 FNT- $\alpha$	Sí	A	México	140
<b>Diabetes mellitus</b>	-1082, -819, -592 IL-10	No	-	Francia	146
	-1082, -819, -592 IL-10	Sí (obesidad y resistencia a insulina)	ATA	Italia	148
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (diabetes mellitus tipo I)	A	Norte de India	11
	-308 FNT- $\alpha$	No (diabetes mellitus tipo II)	-	Japón	153
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (obesidad y resistencia a insulina)	GG	Chile	152
<b>Espondilitis anquilosante</b>	-308 FNT- $\alpha$	Sí (protección)	AA	Alemania	160
	-308 FNT- $\alpha$	Sí (susceptibilidad)	GG	Alemania	162
	-308 FNT- $\alpha$	No	-	Reino Unido	162
	-308 FNT- $\alpha$	No	-	España	158
	-1082, -819, -592 IL-10	No	-	Reino Unido	164
<b>Psoriasis</b>	-308 FNT- $\alpha$	Sí (reduce riesgo de psoriasis)	AA	Metanálisis	167
	-308 FNT- $\alpha$	No	-	Polonia	168
	-1082, -819, -592 IL-10	Sí (erupción persistente)	ATA	Estonia	174

de asociación genética en enfermedades multifactoriales, como las descritas en esta revisión, muchas veces se adolece, además de reducidos tamaños de muestra, de otro tipo de problemas, como la heterogeneidad genética, la epistaxis, la estratificación de la muestra, la selección de casos y controles o las variaciones étnicas.

Sin embargo, en el caso de las enfermedades infecciosas, los polimorfismos de los genes de citocinas, tales como el TNF- $\alpha$  y la IL-10, determinan en algunos casos de manera clara la gravedad de la infección. En particular, en el caso de la enfermedad de Chagas, la existencia de un polimorfismo determinado puede significar o no la progresión a la fase crónica y a una cardiomiopatía que comprometerá la vida del enfermo (95). Otro ejemplo es la hepatitis B, en la cual se ha observado que determinados alelos pueden condicionar la gravedad de la enfermedad y conllevar al desarrollo de un carcinoma hepatocelular (38). En ambos casos, aunque el polimorfismo puede o no ser relevante en la adquisición de la infección, se ha encontrado que son determinantes en la progresión a estados críticos entre los individuos infectados.

En la artritis reumatoidea, se ha observado que en modelos animales carentes de una proteína reguladora de la transcripción, como la tristetrapolina (TTP), se puede desencadenar una expresión exagerada de TNF- $\alpha$  con componentes inflamatorios locales y sistémicos similares a la artritis reumatoidea, fenómeno aún no comprobado en humanos. Estos hallazgos, junto con los relativos a los polimorfismos de la región promotora que inciden en los niveles de esta citocina, podrían llevar a postular que una regulación postranscripcional de la síntesis de TNF- $\alpha$  podría ser de utilidad terapéutica en la artritis reumatoidea, como lo sugirieron recientemente Cañas e Iglesias (182).

El hallazgo de polimorfismos asociados claramente a una enfermedad en una población determinada puede sustentar aproximaciones terapéuticas específicas esencialmente basadas en terapias de reemplazo, pero principalmente, servirá en la determinación del grado de susceptibilidad que presenta un individuo perteneciente a una familia con antecedentes de enfermedades de tipo alérgico o autoinmune de desarrollar el mismo tipo de enfermedad.

En estos términos, cuando se encuentra un antecedente familiar de enfermedad infecciosa, alérgica o autoinmune, se podría pensar en una tipificación del haplotipo involucrado, como se hace ya con otras enfermedades genéticas o con las enfermedades tumorales como el cáncer de seno, las cuales tienen hoy en día definidos marcadores genéticos específicos en diferentes poblaciones.

## Referencias

- Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factor. *Ann Rev Immunol.* 1992;10:411-52.
- Pennica D, Nedwin G, Hayflick J, Seeburg P, Derynck R, Palladino M, et al. Human tumor necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature.* 1984;312:724-9.
- Gray P, Aggarwal B, Benton C, Bringman T, Henzel W, Jarrett J, et al. Cloning and expression of cDNA for human lymphotoxin, a lymphokine with tumor necrosis activity. *Nature.* 1984;312:21-4.
- Baldwin R, Stolowitz M, Hood L, Wisneski B. Structural changes of tumor necrosis factor alpha associated with membrane insertion and channel formation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:1021-6.
- Khalil A, Hall J, Aziz F, Price P. Tumor necrosis factor: implications for surgical patients. *ANZ J Surg.* 2006;76:1010-6.
- Udalova I, Nedospasov S, Webb G, Chaplin D, Turetskaya R. Highly informative typing of the human TNF locus using six adjacent polymorphic markers. *Genomics.* 1993;16:180-6.
- Mira J, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Losser M, Heshmati F, et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *JAMA.* 1999;282:561-8.
- Higuchi T, Seki N, Kamisoto S, Yamada A, Kimura A, Kato H, et al. Polymorphism of the 5'-flanking region of the human tumor necrosis factor (TNF)-alpha gene in Japanese. *Tissue Antigens.* 1998;51:605-12.
- Abraham L, Kroeger K. Impact of the -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease. *J Leukoc Biol.* 1999;66:562-6.
- Wilson A, Symons J, McDowell T, McDevitt H, Duff G. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor-alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:3195-9.
- Das S, Baniyadi V, Kapuria V. Association of -308 TNF- $\alpha$  promoter polymorphism with type 1 diabetes in North Indians. *Int J Immunogenet.* 2006;33:411-6.
- Louis E, Franchimont D, Piron A, Gevaert Y, Schaaf-Lafontaine N, Roland S, et al. Tumor necrosis factor (TNF) gene polymorphism influences TNF-alpha production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans. *Clin Exp Immunol.* 1998;113:401-6.
- Mycko M, Kowalski W, Kwinkowski M, Buenafe A, Szymanska B, Tronczynska E, et al. Multiple sclerosis: the frequency of allelic forms of tumor necrosis factor and lymphotoxin-alpha. *J Neuroimmunol.* 1998;84:198-206.
- Huizinga T, Westendorp R, Bollen E, Keijsers V, Brinkman B, Langermans J, et al. TNF-alpha promoter polymorphisms, production and susceptibility to multiple sclerosis in different groups of patients. *J Neuroimmunol.* 1997;72:149-53.
- Kamali-Sarvestani E, Nikseresht A, Aflaki E, Sarvari J, Ghareh-Fard B. TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  and IL-4 gene polymorphisms in Iranian patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2007;115:61-6.
- Vieira P, de Waal-Malefyt R, Dang M-N, Johnson K, Kastelein R, Fiorentino D, et al. Isolation and expression of human cytokine synthesis inhibitory factor cDNA clones: homology to Epstein-Barr virus open reading frame BCRF1. *Proc Nat Acad Sci.* 1991;88:1172-6.
- O'Garra A, Vieira P. T(H)1 cells control themselves by producing interleukin-10. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:425-8.
- Steinke J, Borish L. Genetics of allergic disease. *Med Clin N Am.* 2005;90:1-15.
- De Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo M, te Velde A, Figdor C, et al. Interleukin-10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via down regulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med.* 1991;174:915-24.
- Eskdale J, Kube D, Tesch H, Gallagher G. Mapping of the human IL-10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence. *Immunogenetics.* 1997;46:20-8.

21. Howell W, Rose-Zerilli M. Cytokine gene polymorphisms, cancer susceptibility, and prognosis. *J Nutr.* 2007;137:1945-99.
22. Suárez A, Castro P, Alonso R, Gutiérrez C. Interindividual variations in constitutive Interleukin-10 messenger RNA and protein levels and their association with genetics polymorphisms. *Transplantation.* 2003;75:711-7.
23. Crawley E, Kay R, Sillibourne J, Patel P, Hutchinson I, Woo P. Polymorphic haplotypes of the Interleukin-10 5' flanking region determine variable Interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1101-8.
24. Turner D, Williams D, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott P, Hutchinson I. An investigation of polymorphism in the Interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet.* 1997;24:1-8.
25. Lee W. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997;337:1733-45.
26. Davis G, Krawczynski K, Szabo G. Hepatitis C virus infection-pathobiology and implications for new therapeutic options. *Dig Dis Sci.* 2007;52:857-75.
27. Knapp S, Hennig B, Frodsham A, Zhang L, Hellier S, Wright M, *et al.* Interleukin-10 promoter polymorphisms and the outcome of hepatitis C virus infection. *Immunogenetics.* 2003;55:362-9.
28. Persico M, Capasso M, Persico E, Masarone M, Renzo A, Spano D, *et al.* Interleukin-10 -1082 GG polymorphism influence the occurrence and the clinical characteristics of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2006;45:779-85.
29. Paladino N, Fainboim H, Theiler G, Schroder T, Muñoz A, Flores A, *et al.* Gender susceptibility to chronic hepatitis C virus infection associated with Interleukin 10 promoter polymorphism. *J Virol.* 2006;80:9144-50.
30. Kusumoto K, Uto H, Hayashi K, Takahama Y, Nakao H, Sasaki R, *et al.* Interleukin-10 or tumor necrosis factor- $\alpha$  polymorphisms and the natural course of hepatitis C virus infection in a hyperendemic area of Japan. *Cytokine.* 2006;34:24-31.
31. Smol'nikova M, Avdoshina V, Tolokonskaya N, Kolesnikov A, Konenkov V. Polymorphism of promoter region of the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene in patients with viral Hepatitis C. *Bull Exp Biol Med.* 2004;137:270-2.
32. Tokushine K, Tsuchiya N, Hasehawa K, Hashimoto E, Yamauchi K, Komatsu T, *et al.* Influence of TNF gene polymorphism and HLA-DRB1 haplotype in Japanese with chronic liver disease caused by HCV. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:160-6.
33. Thio C, Goedert J, Mosbrugger T, Vlahov D, Strathdee S, O'Brien S, *et al.* An analysis of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphisms and haplotypes with natural clearance of hepatitis C virus infection. *Genes Immun.* 2004;5:294-300.
34. Lio D, Caruso C, Di Stefano R, Colonna Romano G, Ferraro D, Scola L, *et al.* IL-10 and TNF- $\alpha$  polymorphisms and the recovery from HCV infection. *Hum Immunol.* 2003;64:674-80.
35. Cheong J, Cho S, Hwang I, Yoon S, Lee J, Park C, *et al.* Association between chronic hepatitis B virus infection and interleukin-10, tumor necrosis factor- $\alpha$  gene promoter. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:1163-9.
36. Zhang P, Li Y, Yang X. Associated study on interleukin 10 gene promoter polymorphisms related to hepatitis B virus infection in Chinese Han population. *Zhonghua Yi Xue Yi Chan Xue Za Zhi?* 2006;23:410-4.
37. Miyazoe S, Hamasaki K, Nakata K, Kajiya Y, Kitajima K, Nakao K, *et al.* Influence of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on disease progression in patients chronically infected with hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2086-92.
38. Tseng L, Lin M, Shau W, Lin W, Chang F, Chien K. Correlation of interleukin-10 gene haplotype with hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Tissue Antigens.* 2006;67:127-33.
39. Du T, Guo X, Zhu X, Li J, Lu L, Gao J, *et al.* Association of TNF- $\alpha$  promoter polymorphisms with the outcomes of hepatitis B virus infection in Chinese Han population. *Journal of Viral Hepatitis.* 2006;13:618-24.
40. Niro G, Fontana R, Giuffreda D, Valvano M, Lacobellis A, Facciorusso D, *et al.* Tumor necrosis factor gene polymorphisms and clearance or progression of hepatitis B virus infection. *Liver Int.* 2005;25:1175-81.
41. Xu X, Lu M, Tan D. Association between tumor necrosis factor gene polymorphisms and the clinical types of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:52-6.
42. Kim Y, Lee H, Yoon J, Kim C, Park M, Kim L, *et al.* Association of TNF- $\alpha$  promoter polymorphisms with the clearance of hepatitis B virus infection. *Hum Mol Genet.* 2003;12:2541-6.
43. Casanova J, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:581-620.
44. Vejbaesya S, Chierakul N, Luangtrakool P, Sermduangprateep C. NRAMP1 and TNF- $\alpha$  polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in Thais. *Respirology.* 2007;12:202-6.
45. Qu Y, Tang Y, Cao D, Wu F, Liu J, Lu G, *et al.* Genetic polymorphisms in alveolar macrophage response-related genes, and risk of silicosis and pulmonary tuberculosis in Chinese iron miners. *Int J Hyg Environ Health.* 2007;210:679-89.
46. Henao M, Montes C, París S, García L. Cytokine gene polymorphisms in Colombian patients with different clinical presentations of tuberculosis. *Tuberculosis.* 2006;86:11-9.
47. Delgado J, Baena A, Thim S, Goldfeld A. Ethnic-specific genetic associations with pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis.* 2002;186:1463-8.
48. Selvaraj P, Sriram U, Mathan Kurian S, Reetha A, Narayanan P. Tumor necrosis factor alpha (-238 and -308) and beta gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis: haplotype analysis with HLA-A, B and DR genes. *Tuberculosis.* 2001;81:335-41.
49. Correa P, Gómez L, Cadena J, Anaya J. Autoimmunity and tuberculosis. Opposite association with TNF polymorphism. *J Rheumatol.* 2005;32:219-24.
50. Correa P, Gómez L, Anaya J. Polymorphism of TNF- $\alpha$  in autoimmunity and tuberculosis. *Biomédica.* 2004;24:43-51.
51. Scola L, Crivello A, Marino V, Gioia V, Serauto A, Candore G, *et al.* IL-10 and TNF- $\alpha$  polymorphisms in a sample of Sicilian patients affected by tuberculosis: implication for ageing and life span expectancy. *Mech Ageing Dev.* 2003;124:569-72.
52. Bikmaeva A, Sibiriak S, Valikhmetova D, Khusnutdinova E. Polymorphism of the tumor necrosis factor alpha gene in patients with infiltrative tuberculosis and from the Bashkortan populations. *Mol Biol (Mosk).* 2002;36:784-7.
53. Oral H, Budak F, Uzaslan E, Baştürk B, Bekar A, Akalin H, *et al.* Interleukin-10 (IL-10) gene polymorphism as a potential host susceptibility factor in tuberculosis. *Cytokine.* 2006;35:143-47.
54. Shin H, Park B, Kim L, Cheong H, Lee I, Park S. Common interleukin 10 polymorphism associated with decreased risk of tuberculosis. *Exp Mol Med.* 2005;37:128-32.
55. Walker S, Lockwood D. The clinical and immunological features of leprosy. *Br Med Bull.* 2006;77:103-21.
56. Moraes M, Cardoso C, Vanderborcht P, Pacheco A. Genetics of host response in leprosy. *Lepr Rev.* 2006;77:189-202.
57. Vanderborcht P, Matos H, Salles A, Vasconcellos S, Silva-Filho V, Huizinga T, *et al.* Single nucleotide polymorphisms (SNPs) at -238 and -308 position in the TNF $\alpha$  promoter: Clinical and bacteriological evaluation in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2004;72:143-8.
58. Roy S, McGuire W, Mascie-Taylor C, Saha B, Hazra S, Hill A, *et al.* Tumor necrosis factor promoter polymorphism and susceptibility to lepromatous leprosy. *J Infect Dis.* 1997;176:530-2.
59. Santos A, Suffys P, Vanderborcht P, Moraes M, Vieira L, Cabello P, *et al.* Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. *J Infect Dis.* 2002;186:1687-91.
60. Fitness J, Floyd S, Warndorff D, Sichali L, Mwaungulu L, Crampin A, *et al.* Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71:330-40.
61. Malhotra D, Darvishi Sood S, Sharma S, Grover C, Relhan V, *et al.* IL-10 promoter single nucleotide polymorphisms are significantly associated with resistance to leprosy. *Hum Genet.* 2005;118:295-300.



62. Moraes M, Pacheco A, Schonkeren J, Vanderborght P, Nery J, Santos A, *et al.* Interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms as markers for disease susceptibility and disease severity in leprosy. *Genes Immun.* 2004;5:592-95.
63. Kwiatkowski D. How malaria has affected the human genome and what human genetics can teach us about malaria. *Am J Hum Genet.* 2005;77:71-92.
64. Awandare G, Goka B, Boeuf P, Tetteh J, Kurtzhals J, Behr C, *et al.* Increased levels of inflammatory mediators in children with severe *Plasmodium falciparum* malaria with respiratory distress. *J Infect Dis.* 2006;194:1438-46.
65. Flori L, Delahaye N, Iraqi F, Hernández-Valladares M, Fumoux F, Rihet P. TNF as a malaria candidate gene: polymorphisms-screening and family-based association analysis of mild malaria attack and parasitemia in Burkina Faso. *Genes Immun.* 2005;6:472-80.
66. Flori L, Sawadogo S, Esnault C, Delahaye N, Fumoux F, Rihet P. Linkage of mild malaria to the major histocompatibility complex in families living in Burkina Faso. *Hum Mol Genet.* 2003;12:375-8.
67. Aidoo M, McElroy P, Kolczak M, Terlouw D, ter Kuile O, Nahlen B, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha promoter variant 2 (TNF2) is associated with pre-term delivery, infant mortality, and malaria morbidity in western Kenya: Asembo Bay Cohort Project IX. *Genet Epidemiol.* 2001;21:201-11.
68. Meyer C, May J, Luty A, Lell B, Kremsner P. TNF alpha-308A associated with shorter intervals of *Plasmodium falciparum* reinfections. *Tissue Antigens.* 2002;59:287-92.
69. Upperman J, Pillage G, Siddigi M, Zeevi A, Kelly N, Ford H, *et al.* Dominance of high-producing interleukin 6 and low-producing interleukin 10 and interferon  $\gamma$  alleles in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient trauma patients. *Shock.* 2005;23:197-201.
70. Ubalee R, Suzuki F, Kikuchi M, Tasanor O, Wattanagoon Y, Ruangweerayut R, *et al.* Strong association of a tumor necrosis factor- $\alpha$  promoter allele with cerebral malaria in Myanmar. *Tissue Antigens.* 2001;58:407-10.
71. Carpenter D, Abushama H, Bereczky S, Färnert A, Rooth I, Troye-Blomberg M, *et al.* Immunogenetic control of antibody responsiveness in a malaria endemic area. *Hum Immunol.* 2007;68:165-9.
72. Wilson J, Rockett K, Jallow M, Pinder M, Sisay-Joof F, Newport M, *et al.* Analysis of IL10 haplotypic associations with severe malaria. *Genes Immun.* 2005;6:462-6.
73. Ohashi J, Naka I, Patarapotikul J, Hananantachai H, Looareesuwan S, Tokunaga K, *et al.* Lack of association between interleukin-10 gene promoter polymorphism, -1082G/A, and severe malaria in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2002;33:5-7.
74. Piscopo T, Mallia Azzopardi C. Leishmaniasis. *Postgrad Med J.* 2007;83:649-57.
75. Anderson C, Oukka M, Kuchroo V, Sacks D. CD4 (+) CD25 (-) Foxp3 (-) Th1 cells are the source of IL-10-mediated immune suppression in chronic cutaneous leishmaniasis. *J Exp Med.* 2007;204:285-97.
76. Rodríguez B, Beatty R, Belli A, Barreto A, Palacios X, Marin F, *et al.* Atypical cutaneous leishmaniasis cases display elevated antigen-induced interleukin-10. *Parasite Immunol.* 2007;29:277-82.
77. Faria D, Gollob K, Barbosa J, Schriefer A, Machado P, Lessa H, *et al.* Decreased *in situ* expression of interleukin-10 receptor is correlated with the exacerbated inflammatory and cytotoxic responses observed in mucosal leishmaniasis. *Infect Immun.* 2005;73:7853-9.
78. Kamali-Sarvestani E, Rasouli M, Mortazavi H, Ghahesi-Fard B. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to cutaneous leishmaniasis in Iranian patients. *Cytokine.* 2006;35:159-65.
79. Karplus T, Jeronimo S, Chang H, Helms B, Burns T, Murray J, *et al.* Association between the tumor necrosis factor locus and the clinical outcome of *Leishmania chagasi* infection. *Infect Immun.* 2002;70:6919-25.
80. Meddeb-Garnaoui A, Gritli S, Garbouj S, Ben Fadhel M, El Kares R, Mansour L, *et al.* Association analysis of HLA-class II and class II gene polymorphisms in the susceptibility to Mediterranean visceral leishmaniasis. *Hum Immunol.* 2001;62:509-17.
81. Cabrera M, Shaw M, Sharples C, Williams H, Castes M, Convit J, *et al.* Polymorphism in tumor necrosis factor genes associated with mucocutaneous leishmaniasis. *J Exp Med.* 1995;182:259-64.
82. World Health Organization. Control of Chagas' disease. Second report of the WHO Expert Committee, Technical Report, 2002,905:39-40.
83. Moncayo A, Ortiz Yanine M. An update on Chagas' disease (human American trypanosomiasis). *Ann Trop Med Parasitol.* 2006;100:663-77.
84. Tanowitz H, Kirchhoff L, Simos D, Morris S, Weiss L, Wittner M. Chagas' disease. *Clin Microbiol Rev.* 1992;5:400-19.
85. Cardoni R, García M, De Rissio A. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pregnant women chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *Acta Trop.* 2004;90:65-72.
86. Gomes J, Bahia-Oliveira L, Rocha M, Martins-Filho O, Gazzinelli G, Correa-Oliveira R. Evidence that development of severe cardiomyopathy in human Chagas' disease is due to a Th1-specific immune response. *Infect Immun.* 2003;71:1185-93.
87. Dutra W, Gollob K, Pinto-Dias J, Gazzinelli G, Correa-Oliveira R, Coffman R, *et al.* Cytokine mRNA profile of peripheral blood mononuclear cells isolated from individuals with *Trypanosoma cruzi* chronic infection. *Scand J Immunol.* 1997;45:74-80.
88. Moreno M, Silva E, Ramírez L, Palacio L, Rivera D, Arcos-Burgos M. Chagas' disease susceptibility/resistant: linkage disequilibrium analysis suggests epistasis between major histocompatibility complex and interleukin-10. *Tissue Antigens.* 2004;64:18-24.
89. Courtin D, Argiro L, Jamonneau V, N'dri L, N'guessan P, Abel L, *et al.* Interest of tumor necrosis factor-alpha -308 G/A and interleukin-10 -592 C/A polymorphisms in human African trypanosomiasis. *Infect Genet Evol.* 2006;6:123-9.
90. Ferreira R, Ianni B, Abel L, Buck P, Mady C, Kalil J, *et al.* Increased plasma levels of tumor necrosis factor-alpha in asymptomatic/indeterminate and Chagas' disease cardiomyopathy patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003;98:407-11.
91. Pérez-Fuentes R, Guégan J, Bernabé C, López-Colombo A, Salgado-Rosas H, Torres-Rasgado E, *et al.* Severity of chronic Chagas' disease is associated with cytokine/antioxidant imbalance in chronically infected individuals. *J Parasitol.* 2003;33:293-9.
92. Pérez-Fuentes R, López-Colombo A, Ordoñez-Toquero G, Gómez-Albino I, Ramos J, Torres-Rasgado E, *et al.* Correlation of the serum concentrations of tumor necrosis factor and nitric oxide with disease severity in chronic Chagas' disease (American trypanosomiasis). *Ann Trop Med Parasitol.* 2007;101:123-32.
93. Talvani A, Rocha M, Barcelos L, Gomes Y, Ribeiro A, Teixeira M. Elevated concentration of CCL2 and tumor necrosis factor-alpha in chagasic cardiomyopathy. *Clin Inf Dis.* 2004;38:944-50.
94. Rodríguez-Pérez J, Cruz-Robles D, Hernández-Pacheco G, Pérez-Hernández N, Murguía L, Granados J, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism in Mexican patients with Chagas' disease. *Immunol Lett.* 2005;98:97-102.
95. Drigo S, Cunha-Neto E, Ianni B, Cardoso M, Braga P, Faé K, *et al.* TNF gene polymorphisms are associated with reduced survival in severe Chagas' disease cardiomyopathy patients. *Microbes Infect* 2006;8:598-603.
96. Beraun Y, Nieto A, Collado M, González A, Martín J. Polymorphisms at tumor necrosis factor (TNF) loci are not associated with Chagas' disease. *Tissue Antigens.* 1998;52:81-3.
97. Drigo S, Cunha-Neto E, Ianni B, Mady C, Faé K, Buck P, *et al.* Lack of association of tumor necrosis factor-alpha polymorphisms with Chagas' disease in Brazilian patients. *Immunol Lett.* 2007;108:109-11.
98. Montanaro A. Allergy. *Med Clin N Am.* 2006;90:11-13.
99. Chatterjee R, Batra J, Kumar A, Mabalirajan U, Nahid S, Niphadkar P, *et al.* Interleukin-10 promoter polymorphisms and atopic asthma in North Indians. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:914-9.
100. Karjalainen J, Hulkkonen J, Neiminen M, Huhtala A, Aromaa A, Klaukka T, *et al.* Interleukin-10 promoter region polymorphisms is associated with eosinophil count and circulating Immunoglobulin E in adult asthma. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:78-83.

101. Sohn M, Song J, Kim K, Kim E, Kim K, Lee J. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphism in children with atopic dermatitis. *J Pediatr*. 2007;150:106-8.
102. Shin H, Park B, Kim L, Kim J, Kim J. Interleukin-10 haplotypes associated with total serum IgE in Atopic dermatitis patients. *Allergy*. 2005;60:1146-51.
103. Hobbs K, Negri J, Klinnert M, Rosenwasser L, Borish L. Interleukin-10 and transforming growth factor-beta promoter polymorphisms in allergies and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1958-62.
104. Rosenwasser L, Borish L. Genetics of atopy and asthma: The rationale behind promoter-based candidate gene studies (IL-4 and IL-10). *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:S152-5.
105. Szalai C. Genomic investigation of asthma in human and animal models. En: Falus A (editor). *Immunogenomics and Human Disease*. John Wiley y Sons. Ltd.; 2006. p. 418-41.
106. Witte J, Palmer L, O'Connor R, Hopkins P, Hall J, *et al*. Relation between tumor necrosis factor polymorphism TNF- $\alpha$ -308 and risk of asthma. *Eur J Hum Genet*. 2002;10:82-5.
107. Winchester E, Millwood I, Rand L, Penny M, Kessling A. Association of the TNF-alpha -308 (G/A) polymorphism with self-reported history of childhood asthma. *Hum Genet*. 2000;107:591-6.
108. Hong S, Kim H, Kang M, Lee S, Kim J, Kim B, *et al*. TNF- $\alpha$  (-308 G/A) and CD14 (-159 T/C) polymorphisms in the bronchial responsiveness of Korean children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:398-404.
109. Li Kam Wa T, Mansur A, Britton J, Williams G, Pavord I, Richards K, *et al*. Association between -308 tumor necrosis factor promoter polymorphism and bronchial hyperactivity in asthma. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:1204-8.
110. Chang Y, Lee W, Yu C, Liu H, Lin M, Huang C, *et al*. No association of cytokine gene polymorphisms in Chinese patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:419-23.
111. Westphal G, Schnuch A, Moessner R, König I, Kränke B, Hallier E, *et al*. Cytokine gene polymorphisms in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2003;48:93-8.
112. Trapp B, Peterson J, Ransohoff R, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;338:278-85.
113. Noseworthy J. Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. *Nature*. 1999;399(6738 Suppl):A40-7.
114. Forte G, Ragonese P, Salemi G, Scola L, Candore G, D'Amelio M, *et al*. Search for genetic factors associated with susceptibility to multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1067:264-9.
115. Mäurer M, Kruse N, Giess R, Toyka K, Rieckmann P. Genetic variation at position -1082 of the interleukin-10 (IL-10) promoter and the outcome of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2000;104:98-100.
116. Myhr K, Vagnes K, Maroy T, Aarseth J, Nyland H, Vedeler C. Interleukin-10 promoter polymorphisms in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2002;202:93-7.
117. Martínez-Doncel A, Rubio A, Arroyo R, de las Heras V, Martín C, Fernández-Arquero M, *et al*. Interleukin-10 polymorphisms in Spanish multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2002;131:168-72.
118. Pickard C, Mann C, Sinnott P, Boggild M, Hawkins C, Strange R, *et al*. Interleukin-10 (IL-10) promoter polymorphisms and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 1999;101:207-10.
119. Anlar B, Alikasifoglu M, Kose G, Güven A, Güner Y, Yakut A. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in children with multiple sclerosis. *Neuropediatrics*. 2001;32:214-6.
120. Mäurer M, Kruse N, Giess R, Kyriallis K, Toyka K, Rieckmann P. Gene polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor  $\alpha$  promoter is not associated with disease progression in multiple sclerosis patients. *J Neuro*. 1999;246:949-54.
121. Tsao B. The genetics of human systemic lupus erythematosus. *Trends Immunol*. 2003;24:595-602.
122. Suárez A, López P, Mozo L, Gutiérrez C. Differential effect of IL-10 and TNF- $\alpha$  genotypes on determining susceptibility to discoid and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1605-10.
123. Khoa P, Sugiyama T, Yokochi T. Polymorphisms of interleukin-10 and tumor necrosis factor receptor II in Vietnamese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2005;24:11-3.
124. Chong W, Ip W, Wong W, Lau C, Chan T, Lau Y. Association of interleukin-10 promoter polymorphisms with systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2004;5:484-92.
125. Lee Y, Harley J, Nath S. Meta-analysis of TNF- $\alpha$  promoter -308 A/G polymorphisms and SLE susceptibility. *Eur J Hum Genet*. 2006;14:363-71.
126. Zúñiga J, Vargas-Alarcón G, Hernández-Pacheco G, Portal-Celhay C, Yamamoto-Furusho J, Granados J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  promoter polymorphisms in Mexican patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Genes Immun*. 2001;2:363-66.
127. Azizah M, Kuak S, Ainol S, Rahim M, Normaznah Y, Norella K. Association of the tumor necrosis factor alpha gene polymorphism with susceptibility and clinical-immunological findings of systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2004;22:159-63.
128. Miyagawa S. Neonatal lupus erythematosus: a review of the racial differences and similarities in clinical, serological and immunogenetic features of Japanese versus Caucasian patients. *J Dermatol*. 2005;32:514-22.
129. Schotte H, Willeke P, Tidow N, Domschke W, Assmann G, Gaubitz M, *et al*. Extended haplotype analysis reveals an association of TNF polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus beyond HLA-DR3. *Scand J Rheumatol*. 2005;34:114-21.
130. McHugh N, Owen P, Cox B, Dunphy J, Welsh K. MHC class II, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and lymphotoxin- $\alpha$  gene haplotype associations with serological subsets of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;65:488-94.
131. McInnes I, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:429-42.
132. Fife M, Gutiérrez A, Ogilvie E, Samuel J, Gutiérrez A, Humphries SE, *et al*. Novel IL-10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R148.
133. Padyukov L, Hytonen A, Smolnikova M, Hahn-Zoric M, Nilsson N, Hanson L, *et al*. Polymorphism in promoter region of IL-10 gene is associated with rheumatoid arthritis in women. *J Rheumatol*. 2004;31:422-5.
134. Pawlik A, Kurzawski M, Szklarz B, Herczynska M, Drozdik M. Interleukin-10 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2005;24:480-4.
135. Balding J, Kane D, Livingstone W, Mynett-Johnson L, Bresnihan B, Smith O, *et al*. Association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1408-13.
136. Martínez A, Pascual M, Pascual-Salcedo D, Balsa A, Martín J, de la Concha E. Genetic polymorphisms in Spanish rheumatoid arthritis patients: an association and linkage study. *Genes Immun*. 2003;4:117-21.
137. Cantagrel A, Navaux F, Loubet-Lescoulie P, Nourhashemi F, Enault G, Abbal M, *et al*. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1093-100.
138. Coakley G, Mok C, Hajeer A, Ollier W, Turner D, Sinnott P, *et al*. Interleukin-10 promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis and Felty's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1998;37:988-91.
139. Hajeer A, Lazarus M, Turner D, Mageed R, Vencovsky J, Sinnott P, *et al*. IL-10 gene promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1998;27:142-5.
140. Vargas-Alarcón G, Casasola-Vargas J, Rodríguez-Pérez J, Huerta-Sil G, Pérez-Hernández N, Londoño J, *et al*. Tumor necrosis factor- $\alpha$  promoter polymorphisms in Mexican patients with spondylarthritis. *Hum Immunol*. 2006;67:826-32.
141. Rodríguez-Carreón A, Zúñiga J, Hernández-Pacheco G, Rodríguez-Pérez J, Pérez-Hernández N, Montes de Oca J, *et al*. Tumor necrosis factor-alpha -308 promoter polymorphism contributes independently to HLA alleles in the severity of rheumatoid arthritis in Mexicans. *J Autoimmun*. 2005;24:63-8.



142. Ozen S, Alikasifoglu M, Bakkaloglu A, Duzova A, Jarosova K, Nemcova D, *et al.* Tumor necrosis factor- $\alpha$  G/A -238 and G/A -308 polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:223-7.
143. Devendra D, Liu E, Eisenbarth G. Type 1 diabetes: recent developments. *British Medical Journal*. 2004;328:750-4.
144. Redondo M, Eisenbarth G. Genetic control of autoimmunity in type 1 diabetes and associated disorders. *Diabetologia*. 2002;45:605-22.
145. Hansen B. The metabolic syndrome-X. *Ann NY Acad Sci*. 1999;892:1-24.
146. Reynier F, Cazalis M, Lecoq A, Paye M, Rosa A, Durand A, *et al.* Lack of association of IL-10 promoter gene variants with type 1 diabetes in a French population. *Hum Immunol*. 2006;61:311-7.
147. Urcelay E, Santiago J, de la Calle H, Figueredo A, Fernández-Arquero M, de la Concha E. Interleukin-10 polymorphisms in Spanish type 1 diabetes patients. *Genes Immun*. 2004;5:306-9.
148. Scarpelli D, Cardellini M, Andreozzi F, Laratta E, Hribal M, Marini M, *et al.* Variants of the interleukin-10 promoter gene are associated with obesity and insulin resistance but not type 2 diabetes in Caucasian Italian subjects. *Diabetes*. 2006;55:1529-33.
149. Chang Y, Huang C, Wu C, Shiao M, *et al.* Association of interleukin-10 A-592C and T-819C polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Hum Immunol*. 2005;66:1258-63.
150. Ide A, Kawasaki E, Abiru N, Sun F, Takahashi R, Kuwahara H, *et al.* Genetic association between interleukin-10 gene promoter region polymorphisms and type 1 diabetes age-at-onset. *Hum Immunol*. 2002;63:690-5.
151. Deja G, Jarosz-Chobot P, Polanska J, Siekiera U, Małecka-Tendera E. Is the association between TNF- $\alpha$  -308A allele and DMT1 independent of HLA-DRB1, DQB1 alleles? *Mediators Inflamm*. 2006;19724:1-7.
152. Sookoian S, González C, Pirola C. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor- $\alpha$  gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obesity Research*. 2005;13:2122-31.
153. Yoshioka K, Yoshida T, Takakura Y, Umekawa T, Kogure A, Toda H, *et al.* Relationship between polymorphisms 804C/A and 252A/G of lymphotoxin- $\alpha$  gene and -308G/A of tumor necrosis factor  $\alpha$  gene and diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2006;55:1406-10.
154. Santos J, Patiño A, Angel B, Martínez J, Pérez F, Villarroel A, *et al.* Asociación entre polimorfismos de la región promotora del gen del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) con obesidad y diabetes en mujeres chilenas. *Rev Méd Chile*. 2006;134:1099-106.
155. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369:1379-90.
156. Hamersma J, Cardon L, Bradbury L, Brophy S, van der Horst-Bruinsma I, Calin A, *et al.* Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum*. 2001;44:1396-400.
157. Fraile A, Nieto A, Beraun Y, Vinasco J, Matarán L, Martín J. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens*. 1998;51:386-90.
158. Kaijzel E, Brinkman B, van Krugten M, Smith L, Huizinga T, Verjans G, *et al.* Polymorphism within the tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF) promoter region in patients with ankylosing spondylitis. *Hum Immunol*. 1999;60:140-4.
159. McGarry F, Walker R, Sturrock R, Field M. The -308.1 polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor gene is associated with ankylosing spondylitis independent of HLA-B27. *J Rheumatol*. 1999;26:1110-6.
160. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, *et al.* Low T cell production of TNF $\alpha$  and IFN $\gamma$  in ankylosing spondylitis: its relation to HLAB27 and influence of the TNF -308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:36-42.
161. Hohler T, Schaper T, Schneider P, Meyer zum Büschenfelde K, Märker-Hermann E. Association of different tumor necrosis factor alpha promoter allele frequencies with ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1489-92.
162. Milicic A, Lindheimer F, Laval S, Rudwaleit M, Ackerman H, Wordsworth P, *et al.* Interethnic studies of TNF polymorphisms confirm the likely presence of a second MHC susceptibility locus in ankylosing spondylitis. *Genes Immun*. 2000;1:418-22.
163. Zhu X, Wang Y, Sun L, Song Y, Sun F, Tang L, *et al.* A novel gene variation of TNF- $\alpha$  associated with ankylosing spondylitis: a reconfirmed study. *Ann Rheum Dis*. 2007 May 1; [Epub ahead of print].
164. Goedecke V, Crane A, Jaakkola E, Kaluza W, Laiho K, Weeks D, *et al.* Interleukin-10 polymorphisms in ankylosing spondylitis. *Genes Immun*. 2003;4:74-6.
165. Lowes M, Bowcock A, Krueger J. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445:866-73.
166. Traupe H. The puzzling genetics of psoriasis. *Clin Dermatol*. 1995;13:99-103.
167. Li C, Wang G, Gao Y, Liu L, Gao T. TNF- $\alpha$  gene promoter -238G>A and -308G>A polymorphisms alter risk of psoriasis vulgaris: A meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2007 Apr 19; [Epub ahead of print].
168. Baran W, Szepietowski J, Mazur G, Baran E. A -308 promoter polymorphism of tumor necrosis factor alpha gene does not associate with the susceptibility to psoriasis vulgaris. No difference either between psoriasis type I and type II patients. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat*. 2006;15:113-8.
169. Tsunemi Y, Nishibu A, Saeki H, Oyama N, Nakamura K, Kishimoto M, *et al.* Lack of association between the promoter polymorphisms at positions -308 and -238 of the tumor necrosis factor alpha gene and psoriasis vulgaris in Japanese patients. *Dermatology*. 2003;207:371-4.
170. Kim T, Pyo C, Hur S, Kim Y, Hwang H, Youn J, *et al.* Polymorphisms of tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  and  $\beta$  genes in Korean patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2003;295:8-13.
171. Reich K, Mössner R, König I, Westphal G, Ziegler A, Neumann C. Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor- $\alpha$  and Interleukin-1 $\beta$  are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. *J Invest Dermatol*. 2002;118:155-63.
172. Al-Heresh A, Proctor J, Jones S, Dixey J, Cox B, Welsh K, *et al.* Tumor necrosis factor- $\alpha$  polymorphism and the HLA-Cw\*0602 allele in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:525-30.
173. Craven N, Jackson C, Kirby B, Perrey C, Pravica V, Hutchinson I, *et al.* Cytokine gene polymorphisms in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2001;144:849-53.
174. Kingo K, Köks, Silm H, Vasar E. IL-10 promoter polymorphisms influence disease severity and course in psoriasis. *Genes Immun*. 2003;4:455-57.
175. Courtin D, Jamonneau V, Mathieu J, Koffi M, Millet J, Yeminanga C, *et al.* Comparison of cytokine plasma levels in human African trypanosomiasis. *Trop Med Int Health*. 2006;11:647-53.
176. Zeyrek F, Kurcer M, Zeyrek D, Simsek Z. Parasite density and serum cytokine levels in *Plasmodium vivax* malaria in Turkey. *Parasite Immunol*. 2006;28:201-7.
177. Opdal S. IL-10 gene polymorphisms in infectious disease and AIDS. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004;42:48-52.
178. Ness R, Haggerty C, Harger G, Ferrell R. Differential distribution of allelic variants in cytokine genes among African Americans and white Americans. *Am J Epidemiol*. 2004;160:1033-8.
179. Meenagh A, Williams F, Ross O, Patterson C, Gorodezky C, Hammond M, *et al.* Frequency of cytokine polymorphisms in populations from western Europe, Africa, Asia, the Middle East and South America. *Hum Immunol*. 2002;63:1055-61.
180. Hoffmann S, Stanley E, Cox E, DiMercurio B, Koziol D, Harlan D, *et al.* Ethnicity greatly influences cytokine gene polymorphism distribution. *Am J Transplant*. 2002;2:560-7.
181. Kauppi L, Sajantila A, Jeffreys A. Recombination hotspots rather than population history dominate linkage disequilibrium in the MHC class II region. *Hum Mol Genet*. 2003;12:33-40.
182. Cañas C, Iglesias A. Tristetraprolina: proteína reguladora del TNF- $\alpha$  de importancia patogénica en artritis reumatoide. *Acta Med Colomb*. 2006;31:113-9.