

Avaliação de polimorfismo de nucleotídeo único em gene promotor da citocina inflamatória IL6 quanto à susceptibilidade em doenças pulmonares

Augusto Ferreira Weber¹
Maribel Josimara Bresciani²
Thaís Evelyn Karnopp¹
Andréia Rosane de Moura Valim³
Andrea Lúcia Gonçalves da Silva⁴
Lia Gonçalves Possuelo³

RESUMO

Acredita-se que fatores genéticos podem modificar o risco individual tornando os indivíduos mais susceptíveis a certas patologias. Polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) em genes de mediadores inflamatórios estão fortemente relacionados a esta propensão. Objetivou-se relacionar a presença de SNP em gene que codifica uma citocina pró-inflamatória com susceptibilidade às doenças pulmonares. Foi realizado um estudo do tipo caso-controle em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer de pulmão (CP) e tuberculose (TB). Foram realizadas coletas de dados epidemiológicos e ainda de material biológico para genotipagem do polimorfismo rs1800795 do gene IL6 através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. Para as análises estatísticas foram avaliadas a frequência (%), média e desvio-padrão e o teste χ^2 para as variáveis categóricas. Observou-se o predomínio do sexo masculino, bem como a maioria dos indivíduos se autodeclarou caucasiano. Quanto à frequência alélica para o polimorfismo rs1800795 do gene IL6, a presença foi maior no alelo considerado de risco em todos os grupos de casos, mas ao comparar estes achados a um grupo controle, não foi observada diferença estatística significativa, fato que demonstra que não há relação entre as frequências genótípicas e alélicas e presença do polimorfismo em IL6 com a susceptibilidade a doenças pulmonares nesta população.

Palavras-chave: Doenças pulmonares. Interleucina 6. Susceptibilidade. Citocinas inflamatórias. Polimorfismos genéticos.

ABSTRACT

It is believed that genetic factors may modify the individual risk making individuals more susceptible to certain diseases. Single nucleotide polymorphisms (SNP) in inflammatory mediators genes are strongly related to this propensity. The objective was to correlate the presence of SNPs in the gene encoding a pro-inflammatory cytokine with susceptibility to lung diseases. A study was conducted case-control in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), lung cancer (PC) and tuberculosis (TB). Epidemiological data collection and also of biological material were performed for genotyping of the IL6 gene polymorphism rs1800795 by polymerase chain reaction (PCR) in real time. For statistical analysis were evaluated the frequency (%), mean and

¹Alunos do Curso de Ciências Biológicas da Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC.

²Aluna do Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul.

³Professoras do Departamento de Biologia e Farmácia na Universidade de Santa Cruz do Sul. <liapossuelo@unisc.br>

⁴Professora do Departamento de Educação Física e Saúde na Universidade de Santa Cruz do Sul.

standard deviation and the χ^2 test for categorical variables. There was a predominance of males, and most individuals are self-declared Caucasian. As for the allelic frequency for rs1800795 polymorphism of the IL-6 gene, the presence was higher in allele considered risk in all cases groups, but to compare these findings to a control group, there was no statistically significant difference, which demonstrates that not no relationship between genotypic and allelic frequencies and the presence of the polymorphism in IL6 with susceptibility to lung disease in this population.

Keywords: Lung diseases. Interleukin 6. Susceptibility. Inflammatory cytokines. Genetic polymorphisms.

1 INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares são doenças de cunho respiratório e acometem cerca de 600 milhões de pessoas no mundo, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2016). Entre as doenças que se enquadram neste grupo estão a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer de pulmão (CP), tuberculose (TB), pneumonia, dentre outras. Sabe-se que a etiologia destas doenças é multifatorial, mas acredita-se que além das influências ambientais, os fatores genéticos podem modificar o risco individual e processos fisiológicos, como atividade inflamatória, como a atividade inflamatória, comum a estas enfermidades (KAABACHI et al., 2014; STANKOVIC et al., 2009; BEN-SELMA et al., 2011).

As alterações de ordem imunológica são compartilhadas por tais doenças proporcionando a evolução de processos inflamatórios por meio da dispersão de mediadores de cunho inflamatórios. Em cada doença este processo irá atuar de uma forma, na DPOC esta resposta estará atrelada as vias aéreas e será de caráter anormal nos pulmões promovendo a obstrução (AZAMBUJA et al., 2013). Já no CP, o desequilíbrio de mediadores pró e anti-inflamatórios poderá afetar a oncogênese mediada pela inflamação (COLAKOGULLARI et al., 2008), enquanto na infecção causada pelo *M. tuberculosis* é o que promoverá a resposta inflamatória em pacientes com TB (SELVARAJ et al., 2008).

A inflamação estimula a transcrição de múltiplos genes que codificam citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa ($TNF\alpha$), Interferon-gama ($IFN-\gamma$) e Interleucinas 1 e 6, estes que são de grande relevância quanto à regulação e indução deste quadro patológico. A IL-6 tem sido estudada e utilizada como a citocina predominante detectada em níveis elevados no tecido do tumor de pulmão, tem relação com a progressão do câncer de pulmão e induz a produção de proteínas de fase aguda na

resposta inflamatória, tais como a proteína C - reativa (PCR). Segundo Ferrari et al. (2013) e Martinez et al. (2013) a *IL-6* pode fazer parte também da progressão da DPOC e da TB, respectivamente, além de associarem polimorfismos neste gene com a mortalidade pelas enfermidades.

Muitos estudos sugerem que polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes que codificam citocinas teriam relação à susceptibilidade a estas doenças pulmonares (COLAKOGULLARI et al., 2008; CÓRDOBA-LANÚS et al., 2011). Estes polimorfismos estariam influenciando a transcrição do gene, conduzindo a variações na produção de citocinas (HU et al., 2015). Para tanto, o objetivo deste estudo foi relacionar a presença do polimorfismo nucleotídeo único (SNP) rs1800795 no gene *IL6* com susceptibilidade às doenças pulmonares.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As doenças pulmonares, são consideradas pelo estudo de Pan et al. (2012) como de grande importância tanto nos quesitos de mortalidade e incidência, quanto à relação do custo econômico e social. A DPOC acomete cerca de 7,3 milhões de indivíduos e será em 2020 a terceira causa de mortalidade (GOLD, 2016). A última estimativa mundial apontou para o CP uma incidência de 1,82 milhão de casos para o ano de 2012 (INCA, 2015). E cerca de 71.123 casos novos de TB foram diagnosticados no Brasil no ano de 2013 (BRASIL, 2014).

O processo inflamatório é uma resposta comum a todas estas doenças estudadas, na qual estarão envolvidos mediadores inflamatórios como as citocinas. Cada doença terá seu esquema de inflamação, para a DPOC este processo irá induzir no organismo modificações e diferenciações estruturais no pulmão (STEPHENS & YEW, 2008; GOLD, 2016). Para a TB, o processo de infecção promoverá uma resposta imune e produção de citocinas inflamatórias ligadas a células imunológicas como células T (AHMAD, 2011). Os processos de inflamações crônicas e um alto número de oxidantes aumentarão as chances de carcinogênese, ou ainda uma modificação na produção de algum mediador irá promover um desequilíbrio de citocinas e interferir na oncogênese (COLAKOGULLARI et al., 2008).

Levando em consideração as consequências da inflamação e sua relação com mediadores químicos, Lakhdar et al. (2011) descreveram que modificações do risco individual podem estar atreladas a fatores genéticos. Alterações genéticas, como os

SNPs, em regiões promotoras de citocinas têm sido estudadas para explicar a variabilidade na resposta inflamatória como, por exemplo, a IL-6.

A interleucina 6 (IL-6) pertence a classe das citocinas, que são polipeptídeos secretados principalmente pelas células imunológicas quando estimuladas por diversos fatores como inflamação e até mesmo o tabagismo, que estimula a produção das citocinas pelas células epiteliais da via respiratória (COLAKOGULLARI et al., 2008; CAMPA et al., 2005). Tal citocina representa um mediador pró-inflamatório, multifuncional envolvido em diferentes processos fisiológicos e patofisiológicos (XU et al., 2011). É uma citocina pleiotrópica e imunomodulatória secretada pelas células epiteliais das vias aéreas, macrófagos alveolares, adipócitos e miócitos, assim como outros tecidos e células (HE et al., 2009). Também desempenha um papel chave na resposta inflamatória nas lesões das células epiteliais pulmonares (SEOW et al., 2006), além de desempenhar vários papéis na resposta imunológica (DUTTA et al., 2012), geralmente como regulador destas respostas e também induzir a expressão de elementos de fase aguda da resposta inflamatória.

A presença de SNPs na região promotora pode estar diretamente relacionada com a variação individual na magnitude da produção de citocinas e sua resposta (COLAKOGULLARI et al., 2008). Vários SNPs no gene IL-6 foram descritos, o mais estudado é o -174G/C (rs1800795) na região promotora, localizado no cromossomo 7p21 (HE et al., 2009). Sabe-se que os indivíduos com o alelo G nesta posição exibem um aumento da resposta inflamatória, também há evidências de que a regulação da transcrição de IL-6 é governada por influência cooperativa de vários locais polimórficos. Os genótipos CG e GG também estão relacionados com o aumento da inflamação no câncer de pulmão, DPOC e TB (AMIRZARGAR et al., 2006; HE et al., 2009; SEOW et al., 2006).

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo tipo caso-controle, no qual foram inclusos indivíduos com doença pulmonar (três grupos) e um grupo controle. Os grupos de casos foram compostos por pacientes com DPOC participantes do programa de Reabilitação Cardiorrespiratória e Metabólica do Hospital Santa Cruz; pacientes com CP atendidos no Centro de Oncologia Integrada do Hospital Ana Nery; e pacientes com TB atendidos no Ambulatório de Tuberculose do Hospital Santa Cruz. O grupo controle foi composto

por sujeitos com capacidade pulmonar preservada, utilizando-se o teste de espirometria para confirmação e pareados com os casos por sexo e idade.

3.2 Coleta dos dados e análise das amostras biológicas

A coleta, tanto dos dados sociodemográficos quanto do material biológico, foi realizada entre junho de 2013 a dezembro de 2015 e o presente estudo foi aprovado sob o protocolo de número 374.298/2013 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC). Os sujeitos incluídos no estudo foram entrevistados com a aplicação de um questionário abordando informações básicas como sexo, idade e etnia. Ainda foi realizada a coleta de material biológico, sangue periférico, para a realização da genotipagem, todos os indivíduos que aceitaram participar do estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

O material biológico coletado foi armazenado em tubos com anticoagulante EDTA e armazenados à -20°C. Deste material previamente acondicionado foi realizada a extração do DNA genômico pelo método de Salting out (MILLER; DYKES; POLESKY, 1988) com modificações. A quantificação do DNA foi realizada com espectrofotômetro NanoDrop 2000c (Thermo Scientific, Waltham, MA).

A genotipagem para discriminação alélica do polimorfismo em IL6 (rs1800795) foi realizada pela técnica de PCR em tempo real utilizando o sistema Taqman™ no aparelho StepOne Plus® (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA), para tal reação fez-se o uso de sonda TaqMan™ rs1800795 (ensaio customizado) e Master Mix PCR Universal.

3.3 Análise estatística

A análise dos resultados obtidos foi feita a partir de programa estatístico, *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0. Os resultados foram apresentados de forma descritiva representada por média aritmética com seu respectivo desvio padrão ($x \pm dp$) ou expressos em frequência (%). Para avaliar as variáveis categóricas foi utilizado o teste χ^2 , sendo consideradas diferenças significativas para $p < 0,05$, com intervalo de confiança de 95%.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo foram analisados 155 pacientes, sendo 50 (32,3%) com DPOC, 41 (26,5%) com CP, 44 (28,4%) pacientes com TB e 20 (12,9%) indivíduos

controle. Na Tabela 1 estão descritas às características epidemiológicas dos pacientes estudados.

Tabela 1. Caracterização Epidemiológica dos Casos e Controles

Características	Controle <i>n</i> (%)= 20	DPOC ¹ <i>n</i> (%)= 50	CP ² <i>n</i> (%)= 41	TB ³ <i>n</i> (%)= 32 [¥]
Gênero				
Masculino	12 (60,0)	28 (56,0)	31 (75,6)	22 (68,8)
Feminino	8 (40,0)	22 (44,0)	10 (24,4)	10 (31,2)
Idade (anos) ^a	64,9±9,6	64,1±7,8	65,7±7,0	39,8±15,7
Etnia (Branco)	20 (100)	40 (80,0)	34 (82,9)	12 (37,5)

n, número amostral; ^aExpresso em média ± dp; [¥]Excluídas doze amostras por falta destas informações; ¹Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; ²Câncer de Pulmão; ³Tuberculose

De acordo com o levantamento epidemiológico realizado neste estudo houve o predomínio do gênero masculino em todos os grupos, bem como a maioria destes se autodeclarou branco, diferindo apenas para o grupo de pacientes com TB. A prevalência de gênero bem como a etnia encontrada no presente estudo corroboram com os dados atuais para tais enfermidades (BRASIL, 2014; INCA, 2015; GOLD, 2016). Em relação à média de idade, os sujeitos com DPOC e CP apresentaram idade adulta avançada, característica comum a tais enfermidades (INCA, 2015; GOLD, 2016).

Ainda, o grupo TB apresentou uma menor média de idade quando comparado aos outros grupos (39,8±15,7), tais achados se assemelham a estudo chineses de Hu et al. (2015) no qual a média também se mostrou baixa. A manifestação da patologia em indivíduos normalmente adultos em idade economicamente ativa tem se mostrado como uma característica de incidência comum devido a maior exposição do grupo ao ambiente e assim ao microrganismo (BRASIL, 2014; ZHANG et al., 2012).

Independente do grupo estudado, a frequência genotípica geral do estudo para o rs1800795 (IL6) foi 11,2% CC, 49,3% GG e 39,5% GC. Em relação às frequências alélicas, 69,1% dos indivíduos analisados apresentavam o alelo dito de risco (G) do polimorfismo rs1800795 (IL6). Na Tabela 2 estão apresentadas as distribuições alélicas e genotípicas para cada um dos grupos estudados.

Ao avaliar os resultados expressos na tabela 2 observamos que os valores encontrados sugerem não haver diferenças significativas entre as frequências genótípicas e alélicas dos grupos casos quando comparados ao controle.

Tabela 2. Comparação das frequências genótípicas e alélicas do polimorfismo rs1800795 (IL6) entre o grupo controle e casos.

Genótipos/ Alelos	Controle n(%) = 20	DPOC ¹		CP ²		TB ³	
		n(%) = 50	<i>p</i>	n(%) = 40	<i>p</i>	n(%) = 42	<i>p</i>
IL6 (rs1800795)							
CC	3(15,0)	4(8,0)		6(15,0)		4(9,5)	
CG	7(35,0)	23(46,0)	0,60 ^a	19(47,5)	0,61 ^a	11(26,2)	0,55 ^a
GG	10(50,0)	23(46,0)		15(37,5)		27(64,3)	
Alelo C	13(32,5)	31(31,0)	0,97 ^x	31(38,8)	0,63 ^x	19(22,6)	0,33 ^x
Alelo G	27(67,5)	69(69,0)		49(61,2)		65(77,4)	

n, número amostral; ¹Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; ²Câncer de Pulmão; ³Tuberculose; ^a teste χ^2 de Pearson; ^x teste χ^2 corrigido de Yates

Estudos demonstram que a identificação do SNP rs1800795 (-174G/C) pode ter relação com o aumento da propensão a DPOC, CP e TB (AMIRZARGAR et al., 2006; HENAO et al., 2006; CÓRDOBA-LANÚS et al., 2008; COLAKOGULLARI et al. 2008). Isto ocorre, pois a presença do polimorfismo promoveria um aumento da expressão da citocina IL6, ou seja, o aumento da produção que estaria mantendo ou intensificando a inflamação das vias aéreas, já que esta citocina tem caráter pró-inflamatório e desempenha um papel chave na via de sinalização inflamatória, desenvolvendo um importante papel na patogênese da DPOC e da TB podendo contribuir para o desenvolvimento do câncer (CÓRDOBA-LANÚS et al., 2008; SELVARAJ et al., 2008; KIYOHARA et al., 2013).

Os achados para o grupo de pacientes com DPOC demonstra que a associação para tal genótipo não foi significativa ($p=0,60$), assim com o estudo realizado em uma população espanhola com DPOC (CÓRDOBA-LANÚS et al., 2008). De acordo com o mesmo autor, a presença do alelo G estaria agravando o processo inflamatório, no qual é de caráter crônico para a DPOC. É também relatado na literatura que o mesmo alelo estaria relacionado ao declínio da função pulmonar em pacientes com esta patologia (HE et al., 2009). Além da influência do alelo G à função pulmonar, Attaran et al. (2010) ressaltam que a IL6 também acelera a liberação de proteínas de fase aguda de resposta inflamatória e piora a condição inflamatória subjacente.

Para os sujeitos do grupo CP nossos achados corroboram com os estudos de Seifart et al. (2005), o qual também observou maior prevalência do genótipo heterozigoto nos casos em uma população alemã, bem como os resultados apresentados por Colakogullari et al. (2008) em um estudo turco. Sabe-se que o polimorfismo estudado no gene que codifica a IL6 está estritamente relacionado com a propensão a doença, além disso, o alelo dito de risco é responsável por aumentar a produção destas citocinas associando-as a processos inflamatórios, um fator na promoção da carcinogênese (ZHOU et al., 2015; JIA et al., 2015). O aumento dos níveis séricos desta interleucina no organismo pode aumentar o potencial metastático de células cancerosas através de mecanismos como hiper-regulação da expressão de receptores de células endoteliais, e pelo estímulo de fatores de crescimento (XU et al., 2011).

Em nosso estudo com o grupo TB notou-se um predomínio do genótipo considerado de risco para o desenvolvimento da doença, que leva a hiperprodução da citocina (AMIRZARGAR et al., 2006; AZAD et al., 2012), mas não foi encontrada nenhuma diferença nas distribuições alélicas ou genotípicas entre os grupos caso e controle, este achado vai ao encontro dos resultados de Henao et al. (2006) que realizou um estudo em uma população colombiana. Por outro lado, um estudo realizado em população iraniana demonstrou uma diferença significativa quanto à influência do polimorfismo nos grupos estudados (AMIRZARGAR et al., 2006). Segundo a literatura o aumento da frequência do alelo G ou genótipo GG na região do promotor de *IL6* em pacientes de TB estaria associado a uma produção elevado da citocina e uma propensão à infecção pela micobactéria por inibição da produção de outras citocinas, tais como TNF e $IL1\beta$ ou ainda envolvido na produção de macrófagos e diferenciação de células T citotóxica (AZAD et al., 2012).

5 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos no presente estudo foi possível observar uma maior prevalência do alelo considerado de risco, mas ao comparar a um grupo controle não foi observada uma diferença estatística significativa, ou seja, no grupo estudado a presença do alelo não foi relacionada à propensão as doenças pulmonares. Diante dos resultados apresentados e discutidos consideramos ainda que a ampliação do número de casos e controles, bem como a avaliação de outros polimorfismos com mesma relação, é importante para alcançar os objetivos propostos pelo presente estudo.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC, ao *Decit/SCTIE/MS*, por intermédio do *CNPq*, o apoio da *FAPERGS* e da *SES/RS*, Hospital Santa Cruz, Hospital Ana Nery, Projeto de Pesquisa Dano, Reparação e Susceptibilidade em Doenças Pulmonares, Laboratório de Genética e Biotecnologia da Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC e CPTBIO - Centro de Pesquisa e Treinamento em Biotecnologia. Os autores também agradecem aos voluntários por participarem da pesquisa.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, S. Pathogenesis, Immunology, and Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clinical and Developmental Immunology*, v. 2011, Article ID 814943, p. 17, 2011.
- AMIRZARGAR, A. A. et al. Cytokine single nucleotide polymorphisms in Iranian patients with pulmonary tuberculosis. *European Cytokine Network*, n. 2, v. 17, p. 84-9, 2006.
- ATTARAN, D. et al. Interleukin-6 and airflow limitation in chemical warfare patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*; n. 5, v. 5, p. 335-40, 2010.
- AZAD, AK.; SADEE, W.; SCHLESINGERA L. S. Innate Immune Gene Polymorphisms in Tuberculosis. *Infection and Immunity*; n. 10, v. 80, p. 3343–3359, 2012.
- AZAMBUJA, R. et al. Panorama da doença pulmonar obstrutiva crônica. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, Rio de Janeiro, n. 2, v. 12, p. 13-18, 2013.
- BEN-SELMA, W.; HARIZI, H.; BOUKADIDA, J. Association of TNF- α and IL-10 polymorphisms with tuberculosis in Tunisian populations. *Microbes and Infection*; n. 10, v. 13, p. 837-843, 2011.
- BRASIL. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde; n. 2, v. 44, 2014.
- CAMPA, D. et al. Lack of Association between Polymorphisms in Inflammatory Genes and Lung Cancer Risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers Previous*; n. 2, v. 14, p.538-539, 2005.
- COLAKOGULLARI, M. et al. The involvement of IL-10, IL-6, IFN- γ , TNF- α and TGF- β gene polymorphisms among Turkish lung cancer patients. *Cell Biochemistry and Function*, v. 26, p. 283–290, 2008.

CÓRDOBA-LANÚS, E. et al. Association of IL-6 gene polymorphisms and COPD in a Spanish population. *Respiratory Medicine*, n.12, v.102, p.1805-1811, 2008.

CÓRDOBA-LANÚS, E. et al. TNF α -863 polymorphism is associated with a reduced risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A replication study. *BMC Medical Genetics*, v. 12, p. 132, 2011.

DUTTA, R. K. et al. IL-6 inhibits IFN- γ induced autophagy in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv infected macrophages. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*; v. 44, p.942– 954, jun.2012.

FERRARI, R. et al. Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*; n. 24, v. 14, p.1-7, 2013.

GOLD - GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2016. National Institutes of Health and National Heart, Lung and Blood Institute. Disponível em: <http://www.goldcopd.org>. Acesso em: 01.03.2016

HE, J. Q. et al. Associations of IL6 polymorphisms with lung function decline and COPD. *Thorax an International Journal of Respiratory Medicine*, v. 64, p. 698–704, 2009.

HENAO, M. I. et al. Cytokine gene polymorphisms in Colombian patients with different clinical presentations of tuberculosis. *Tuberculosis*, n. 1, v. 86, p. 11–19, 2006.

HU, Y. et al. Association between cytokine gene polymorphisms and tuberculosis in a Chinese population in Shanghai: a case–control study. *BMC Immunology*, n. 8, v. 16, 2015.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro, 2015.

JIA, W. et al. A study on the effect of IL-6 gene polymorphism on the prognosis of non-small-cell lung cancer. *Journal of OncoTargets and Therapy*, n.8, v. 23, p.2699–2704, 2015.

KAABACHI, W. et al. Association of vitamin D receptor FokI and ApaI polymorphisms with lung cancer risk in Tunisian population. *Molecular Biology Reports*, n. 10, v. 41, p. 6545–6553, 2014.

KIYOHARA, C. et al. Genetic polymorphisms involved in the inflammatory response and lung cancer risk: a case-control study in Japan. *Cytokine*, n.1, v. 65, p.88-94, 2013.

LAKHDAR, R. et al. Update in chronic obstructive pulmonary disease: role of antioxidant and metabolizing gene polymorphisms. *Experimental Lung Research [online]*, p. 1–12, 2011.

MARTINEZ, A. N.; MEHRA, S.; KAUSHAL D. Role of Interleukin 6 in Innate Immunity to *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *The Journal of Infectious Diseases*; n. 8, v. 207, p.1253–61, abr.2013.

MILLER, S. A.; DYKES, D. D.; POLESKY, H. F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*, [S.I.], n. 3, v. 16, p. 1215, fev.1988.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Organização Mundial da Saúde. Doença respiratória crônica. Disponível em: www.who.int/respiratory/en/. Acesso em: 12.04.2016

PAN, L.Y. et al. Does upper extremity exercise improve dyspnea in patients with COPD? A meta-analysis. *Respiratory Medicine*, n. 11, v. 106, p. 1517-1525, 2012.

SEIFART, C. et al. TNF-alpha, TNF-beta, IL-6, and IL-10 promoter polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tissue Antigens*, n. 1, v. 65, p. 93–100, 2005.

SELVARAJ, P. et al. Cytokine gene polymorphisms and cytokine levels in pulmonary tuberculosis. *Cytokine*, n. 1, v. 43, p. 26–33, 2008.

SEOW, A. et al. Joint effect of asthma/atopy and an IL-6 gene polymorphism on lung cancer risk among lifetime non-smoking Chinese women. *Carcinogenesis*, n. 6, v. 27, p.1240-1244, 2006.

STANKOVIC, M. M. et al. TNF- α -308 promoter polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. *Neoplasma*, n. 4, v. 56, 2009.

STEPHENS, M. B.; YEW, K. S. Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *American Family Physician*, n. 1, v. 78, p. 87-92, 2008.

XU, B. et al. IL-6 174G>C polymorphism and cancer risk: a meta-analysis involving 29,377 cases and 37,739 controls. *Molecular Biology Reporters*, v. 38, p. 2589–2596, 2011.

ZHANG, G. et al. A Functional Single-Nucleotide Polymorphism in the Promoter of the Gene Encoding Interleukin 6 Is Associated With Susceptibility to Tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases*, n. 11, v. 205, p.1697–1704, 2012.

ZHOU, W. et al. Meta-analysis of the associations between TNF- α or IL-6 gene polymorphisms and susceptibility to lung cancer. *European Journal of Medical Research*, n.1, v. 20, p.28, 2015.

Como citar este documento:

WEBER, Augusto Ferreira et al. Avaliação de polimorfismo de nucleotídeo único em gene promotor da citocina inflamatória IL6 quanto à susceptibilidade em doenças pulmonares. **Revista Jovens Pesquisadores**, Santa Cruz do Sul, v. 6, n. 2, nov. 2016. ISSN 2237-048X. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/jovenspesquisadores/article/view/7294>>. Acesso em: ... doi:<http://dx.doi.org/10.17058/rjp.v6i2.7294>.