

Doença renal policística autossômica dominante: possíveis influências de polimorfismos de um único nucleotídeo em genes de citocinas

Autosomal dominant polycystic kidney disease:
possible influences of single nucleotide polymorphism
in cytokine genes

Palavras-chave: doença renal policística autossômica dominante; inflamação; insuficiência renal crônica; SNPs; citocinas
Keywords: autosomal dominant polycystic kidney disease; inflammation; renal insufficiency, chronic; SNPs; cytokines

Everton Fernando Alves¹
Sueli Donizete Borelli²
Luiza Tamie Tsuneto³

¹*Enfermeiro, Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá, Paraná, Brasil*

²*Professora Doutora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Laboratório de Imunogenética (LIG-UEM), Universidade Estadual de Maringá, Paraná, Brasil*

³*Professora Doutora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Laboratório de Imunogenética (LIG-UEM), Universidade Estadual de Maringá, Paraná, Brasil*

Endereço para correspondência:

Luiza Tamie Tsuneto - Laboratório de Imunogenética - Departamento de Ciências Básicas da Saúde - Universidade Estadual de Maringá, Paraná, Brasil. e-mail: ltsuneto@uem.br

Não existem conflitos de interesse.

Artigo recebido em 17 de fevereiro de 2015

Artigo aceito em 20 de março de 2015

RESUMO

A doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) é uma das doenças hereditárias mais comuns em adultos e é causada por mutações em um de dois genes, PKD1 ou PKD2, que resultam em acúmulos de cistos nos rins que podem levar à perda de sua função. Representa a terceira causa de doença renal crônica (DRC) estágio 5. A inflamação tem sido considerada uma das responsáveis

pela progressão da DRC. As citocinas atuam diretamente nesse processo, aumentando ou diminuindo a resposta inflamatória. O estímulo dessas citocinas está relacionado com as variantes em genes reguladores de citocinas. Essas variantes também podem ser fatores relacionados ao desenvolvimento da DRC. Assim, este artigo tem como objetivo apresentar algumas variantes polimórficas em genes de citocinas já descritas para as doenças renais e inflamatórias e relacioná-las à predisposição da DRPAD. Além disso, compreender esta relação e contribuir para o conhecimento da etiopatogenicidade desta doença e o desenvolvimento de estratégias preventivas, diagnósticas e possíveis tratamentos.

ABSTRACT

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common inherited diseases in adults and is caused by mutations in one of two genes, PKD1 or PKD2, which result in accumulation of cysts in the kidneys that can lead to a loss of function. Is the third leading cause of chronic kidney disease (CKD) stage 5. Inflammation has been considered one of the responsible for the progression of CKD. Cytokines act directly in this process by increasing or decreasing the inflammatory response. The stimulation of these cytokines is associated with variants in cytokine genes. These variants may be factors related to clinical progression of CKD. Thus, this manuscript aims to present some polymorphic variants in

cytokine genes described for kidney and inflammatory diseases and relate them to the predisposition of ADPKD. In addition, understanding this relationship and may contribute with knowledge of etiopatogenicity of the disease and develop strategies in prevention, diagnosis and treatment.

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Policística (DRP) pode ser causada por fatores adquiridos e hereditários. Dentre os fatores hereditários, a Doença Renal Policística Autossômica Dominante (DRPAD), causada pela mutação em genes específicos (PKD1/PKD2), é muito comum em adultos, podendo afetar homens e mulheres¹. A doença constitui um grupo de moléstias de grande impacto clínico e socioeconômico, tendo sua prevalência mundial estimada em 1:1000 habitantes, podendo chegar a 1:400 em caucasianos^{2,3}.

É caracterizada pelo progressivo crescimento de múltiplos cistos nos rins, desde o período gestacional até a fase adulta⁴. A ultrassonografia tem sido considerada o método de primeira escolha para diagnosticar a DRPAD em diferentes faixas etárias, pelo fato de não necessitar de contraste e ou radiação^{5,6}. Segundo Pei et al.,⁷ os critérios ultrassonográficos atualmente em uso estabelecem que três ou mais cistos renais (unilaterais ou bilaterais) são suficientes para diagnosticar indivíduos com idade de 15 a 39 anos; dois ou mais cistos em cada rim são suficientes para o diagnóstico em indivíduos entre 40 e 59 anos; e quatro ou mais cistos em cada rim são necessários para diagnosticar os indivíduos com 60 anos ou mais de idade. Por outro lado, menos de dois cistos renais em indivíduos em situação de risco, com idade menor ou igual a 40 anos, são suficientes para excluir a doença.

Esses cistos afetam a função dos rins culminando na Doença Renal Crônica (DRC), estágio 5, em idade adulta⁸. Para tanto, é necessária a presença da inflamação que é caracterizada como um processo fisiológico em resposta aos danos traumáticos ocorridos no parênquima renal devido à presença de cistos

renais. A morbimortalidade é consequência direta das deficiências ou excessos da resposta inflamatória, e esta necessita ser precisamente regulada^{9,10}.

Algumas pesquisas demonstram relação entre os níveis circulantes de mediadores de inflamação e o estágio mais avançado da doença renal crônica^{10,11}. As citocinas, proteínas produzidas na resposta inflamatória, também estão presentes e ativas no interior dos cistos renais de portadores da DRPAD. Os fluidos císticos apresentam-se como locais de acúmulo de citocinas, e estas contribuem no processo inflamatório, na fibrose renal e na cystogênese¹²⁻¹⁴.

Estudos sugerem que as variantes em genes de citocinas são fatores relacionados à progressão clínica de doenças renais¹⁵⁻¹⁷. Segundo alguns autores, os genótipos das citocinas poderiam agir na regulação e secreção de citocinas pró e anti-inflamatórias modulando o risco de progressão dessas doenças^{17,18,19}. Entretanto, não existe até o momento nenhum trabalho que detalhe a associação entre os polimorfismos em genes de citocinas e a DRPAD. Assim, este artigo tem como objetivo apresentar algumas variantes polimórficas em genes de citocinas já descritas para as doenças renais e inflamatórias e relacioná-las à predisposição da DRPAD.

MATERIALE MÉTODOS

Neste artigo foi enfocada a associação entre os polimorfismos em genes de citocinas e a DRPAD. Para isto como base para o levantamento bibliográfico, algumas variantes polimórficas em genes de citocinas já descritas para as doenças renais e inflamatórias foram usadas, além disso se relacionou à predisposição da DRPAD. Como descritores foram usados: doença renal policística autossômica dominante; inflamação; insuficiência renal crônica; SNPs; citocinas em bases de dados internacionais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ASPECTOS IMUNOGENÉTICOS DA DRPAD

A imunidade está envolvida na participação da resposta desencadeada na DRPAD. As lesões renais que ocorrem nessa doença são imuno-mediadas por infiltração glomerular e tubulointersticial de neutrófilos além de monócitos e macrófagos. Os leucócitos contribuem para a lesão tecidual local na DRPAD através de sua produção de mediadores inflamatórios e fatores de crescimento¹¹. Devido às funções quimiotáticas de algumas citocinas, o local da lesão é caracterizado com acúmulo de leucócitos. O início da lesão tecidual nos rins ocorre por meio da ligação de anticorpos a antígenos de superfície celular, matriz ou às membranas basais que, dependente ou independente da ativação do complemento, dá início à inflamação local ao liberar precocemente as citocinas²⁰.

As citocinas são proteínas extracelulares, hidrossolúveis, de baixo peso molecular (entre 8 e 30 kDa). Elas são produzidas pelas células e atuam como mediadores químicos nas reações inflamatórias, sendo responsáveis pela comunicação entre as células²¹. As citocinas influenciam diferentes atividades, como a diferenciação, proliferação, e sobrevivência das células e também regulam a atividade de outras citocinas, que são capazes de aumentar (pró-inflamatórias) ou diminuir (anti-inflamatórias) a resposta inflamatória^{22,23}. Esse processo ocorre inicialmente por meio da ativação do linfócito T CD4+ (T helper), e culmina na secreção de diferentes citocinas, produzidas a partir de dois subtipos de linfócitos T CD4+ definidos como Th1 e Th2. As células Th1 produzem as citocinas pró-inflamatórias, enquanto as células Th2 secretam as anti-inflamatórias²⁴.

Dentre as citocinas consideradas pró-inflamatórias, estão a IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, TNF- α e IFN- γ . Por sua vez, as anti-inflamatórias são as IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β 1 e IFN- β ^{10,19,25-27}. As citocinas estão envolvidas, como parte integrante, na hipótese da progressão da DRC estágio 5^{11,28}. A inflamação crônica geralmente precede o desenvolvimento de fibrose e as citocinas inflamatórias são

importantes mediadores da fibrogênese¹³.

Alguns estudos demonstraram associação entre a inflamação crônica e a morbimortalidade em pacientes com doença renal^{9,18}. Outras pesquisas realizadas ao longo das duas últimas décadas indicaram a presença de componentes inflamatórios em humanos com a doença renal policística. As citocinas, tais como TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6 e IL-8 foram encontradas em amostras de fluidos císticos de rins de indivíduos com a DRPAD^{12,14,29}.

As variantes em genes de citocinas tem sido descritas como fatores relacionados à progressão clínica de doenças renais^{16,17,30}. Acredita-se que essas variantes exerçam influência na regulação de genes e secreção de citocinas pró e anti-inflamatórias que poderiam modular o risco de progressão dessas doenças^{18,19}. Os “Single-nucleotide polymorphism” (SNPs) como o próprio nome diz, são variantes que ocorrem na sequência de DNA onde uma única base pode ser substituída por outra. Esse fenômeno ocorre em todo o DNA genômico, sendo que na maioria das vezes ocorre por conta de uma mutação pontual³¹. Muitos deles foram investigados, e alguns estão relacionados com regiões que podem influenciar alterando os fatores de transcrição nos sítios de genes promotores e também na quantidade de citocina produzida^{32,33}.

Dessa maneira, diferentes SNPs têm sido classificados como fenótipo “alto”, “médio” e de “baixo” produtor, de acordo com a sua expressão fenotípica, ou seja, o nível de citocinas quantificado no soro ou plasma. Nos últimos anos, vários estudos mostraram que SNPs em genes de citocinas participam de diferentes tipos de doenças renais^{18,34,35}. Além disso, as frequências dessas variantes podem variar em diferentes populações e grupos étnicos, e conseqüentemente uma prevalência maior poderia ocorrer em certas populações com a DRPAD. Atualmente, vários estudos envolvendo genes de citocinas e doenças renais e inflamatórias vêm sendo conduzidos (Tabela 1).

Tabela 1: Estudos sobre os SNPs em genes de citocinas associados com diferentes doenças renais/inflamatórias.

Biomarcador	Genótipo*	Fenótipo	Associações	População	N	Referências
TGFB Códon 10 (SNP ID rs1982073)	T/T	Alto	- Com predisposição à DRC estágio 5 em indivíduos com ND2 e Glomerulonefrite crônica; - Com susceptibilidade à NCA	Alemanha Bulgária	- 103 (casos) e 118 (controles); - 66 (receptores) e 28 (doadores)	Babel <i>et al.</i> ³⁶ Nikolova <i>et al.</i> ³⁷
	T/C	Médio	- Com disfunção renal em homens	China	- 601 indivíduos não diabéticos	Hu <i>et al.</i> ³⁸
	C/C	Baixo	- Com susceptibilidade à progressão da Nlga; - Com susceptibilidade à progressão da DRPAD	Japão Coreia Brasil	- 329 (casos) e 297 (controles); - 108 (casos) e 55 (controles); - 60 (casos) e 113 (controles)	Sato <i>et al.</i> ³⁹ Lim <i>et al.</i> ⁴⁰ Alves ⁴¹
	T	Alto	- Com lesão renal em pacientes com Nlga primária	Itália	- 105 (casos) e 200 (controles)	Brezzi <i>et al.</i> ⁴²
	C	Baixo	- Com susceptibilidade à progressão da DRPAD	Brasil	- 60 (casos) e 113 (controles)	Alves ⁴¹
TGFB Códon 25 (SNP ID rs1800471)	G/G	Alto	- Com progressão rápida da DRC	Inglaterra	- 145 caucasianos com DRC	Khalil <i>et al.</i> ⁴³
	C	Baixo	- Com risco de ocorrência de DRC em mulheres	Polónia	- 109 (casos) e 111 (controles)	Nabrdalik <i>et al.</i> ⁴⁴
TNF -308A/G (SNP ID rs1800629)	A/A	Alto	- Diferenças significativas no grupo controle comparado ao grupo em HD; - Com susceptibilidade à SDI; - Com marcadores de gravidade de doença renal	República Checa Índia E.U.A	- 500 (casos) e 500 (controles); - 257 (casos) e 200 (controles); - 262 (adultos hospitalizados)	Bloudíková <i>et al.</i> ⁴⁵ Sharma <i>et al.</i> ⁴⁶ Susantitaphong <i>et al.</i> ³⁵
	G/A	Alto	- Com susceptibilidade à NCA; - Com marcadores de gravidade de doença renal	Bulgária E.U.A	- 66 (receptores) e 28 (doadores); - 262 adultos hospitalizados	Nikolova <i>et al.</i> ³⁷ Susantitaphong <i>et al.</i> ³⁵
	G/G	Baixo	- Com proteção ao enxerto em receptores	Bulgária	- 66 (receptores) e 28 (doadores)	Nikolova <i>et al.</i> ³⁷
	A	Alto	- Com diminuição dos níveis de S-albumina e da função renal, e aumento de comorbidades; - Com susceptibilidade à SDI; - Com marcadores de gravidade de doença renal	E.U.A Índia	- 183 indivíduos em HD; - 257 (casos) e 200 (controles); - 262 adultos hospitalizados	Balakrishnan <i>et al.</i> ¹⁸ Sharma <i>et al.</i> ⁴⁶ Susantitaphong <i>et al.</i> ³⁵
	G/G	Alto	- Com proteção à DRPAD	Brasil	- 60 (casos) e 113 (controles)	Alves ⁴¹
TNF -238 G/A (SNP ID rs361525)	G/A	Alto	- Com susceptibilidade à DRC estágio 5 em pacientes com Granulomatose de Wegener; - Com susceptibilidade à DRPAD	Alemanha Brasil	- 32 (casos) e 91 (controles); - 60 (casos) e 113 (controles)	Spriewald <i>et al.</i> ⁴⁷ Alves ⁴¹
	A/A	Baixo	- Com a predisposição à SDI e risco de morte	Índia	- 257 (casos) e 200 (controles)	Sharma <i>et al.</i> ⁴⁶
	G	Alto	- Com proteção à DRPAD	Brasil	- 60 (casos) e 113 (controles)	Alves ⁴¹
	A	Baixo	- Com susceptibilidade à DRPAD	Brasil	- 60 (casos) e 113 (controles)	Alves ⁴¹
	T/T	Baixo	- Com susceptibilidade à NCA	Japão	- 50 receptores estáveis, após 1 ano do transplante renal	Satoh <i>et al.</i> ⁴⁸
IL2 -330T/G (SNP ID rs2069762)	G/G	Alto	- Com susceptibilidade à DRPAD	Brasil	- 60 (casos) e 113 (controles)	Alves ⁴¹
	G/G	Alto	- Diferenças significativas nos grupos controle e sem rejeição	Turquia	- 90 (receptores) e 150 (controles)	Seyhun <i>et al.</i> ⁴⁹
	T/T	Baixo	- Diferenças significativas no grupo de receptores com rejeição ao transplante renal	Turquia	- 90 (Receptores) e 150 (controles)	Seyhun <i>et al.</i> ⁴⁹
IL2 +166G/T (SNP ID rs2069763)	T	Baixo	- Com inflamação de células β pancreáticas e desenvolvimento de DMPT renal	Coreia do Sul	- 306 receptores de transplante renal, sem diabetes	Kim <i>et al.</i> ⁵⁰
	T/G	-	- Com susceptibilidade à Doença de Behçet; - Com susceptibilidade à DRPAD	Turquia Brasil	- 97 (casos) e 76 (controles); - 60 (casos) e 113 (controles)	Oral <i>et al.</i> ⁵¹ Alves ⁴¹
	T/T	Alto	- Com menor função renal e maior prevalência de DRC comparado a outras variantes	Japão	- 3,323 adultos (35-69 anos)	Okada <i>et al.</i> ³⁰
IL4 -590C/T (SNP ID rs2243250)	T/T	Alto	- Com ausência de resposta diante do tratamento com esteroides na SNI; - Com susceptibilidade à ND2	Índia Irã	- 258 (casos) e 569 (controles); - 100 (casos) e 150 (controles)	Tripathi <i>et al.</i> ⁵² Kazemi Arababadi ⁵³
	T/C	Médio	- Com susceptibilidade à ND2	Irã	- 100 (casos) e 150 (controles)	Kazemi Arababadi ⁵³
	C/C	Baixo	- Com susceptibilidade à ND2	Irã	- 100 (casos) e 150 (controles)	Kazemi Arababadi ⁵³
	T	Alto	- Com susceptibilidade à ND2	Irã Egito	- 100 (casos) e 150 (controles); - 100 (casos) e 100 (controles)	Kazemi Arababadi ⁵³ El-Shabrawi <i>et al.</i> ⁵⁴
	C	Baixo	- Com susceptibilidade à ND2	Irã	- 100 (casos) e 150 (controles)	Kazemi Arababadi ⁵³
IL6 -634C/G (SNP ID rs1800796)	G/G	Alto	- Com predisposição à progressão de ND	Japão	- 454 indivíduos com DM2	Kitamura <i>et al.</i> ⁵⁵
	G	Alto	- Com predisposição à progressão de ND	Japão	- 454 indivíduos com DM2	Kitamura <i>et al.</i> ⁵⁵
IL6 -572C/G (SNP ID rs1800796)	G/G	Alto	- Com aumento do risco de DRC estágio 5	Índia	- 257 (casos) e 200 (controles)	Sharma <i>et al.</i> ⁴⁶
	C/C	Baixo	- Com diminuição da função renal e aumento do risco de DRC	Japão	- 3,323 adultos (35-69 anos)	Okada <i>et al.</i> ³⁰
	G/G	Alto	- Com comorbidade e diminuição da função renal; - Com susceptibilidade à DRC estágio 5; - Com risco da ausência de resposta diante do tratamento com esteroides na SNI	E.U.A Índia	- 183 indivíduos em HD; - 193 (casos) e 180 (controles); - 258 (casos) e 569 (controles)	Balakrishnan <i>et al.</i> ¹⁸ Mittal e Manchanda ¹⁶ Tripathi <i>et al.</i> ⁵²
IL6 -174G/C (SNP ID rs1800795)	G/C	Médio	Com aumento de comorbidades e diminuição da função renal	E.U.A	- 183 indivíduos em HD	Balakrishnan <i>et al.</i> ¹⁸
	C/C	Baixo	- Com susceptibilidade à NCA	Bulgária	- 66 (receptores) e 28 (doadores)	Nikolova <i>et al.</i> ³⁷

IL10-1082G/A (SNP ID rs1800896)	G/G	Alto	- Com aumento de comorbidades e diminuição da função renal; - Com predisposição à DRC estágio 5 em indivíduos com ND2 e Glomerulonefrite crônica;	E.U.A Alemanha	- 183 indivíduos em HD; - 103 (casos) e 118 (controles)	Balakrishnan et al. ¹⁸ Babel et al. ³⁶
	G/A	Médio	- Com aumento de comorbidades e diminuição da função renal	E.U.A	- 183 indivíduos em HD	Balakrishnan et al. ¹⁸
	A/A	Baixo	- Com aumento de comorbidades e diminuição da função renal; - Com progressão da DRC estágio 5	Egito Índia	- 50 indivíduos em HD; - 184 (casos) e 180 (controles)	Kholeif et al. ⁵⁷ Manchanda et al. ⁵⁸
IL10-819C/T (SNP ID rs1800871)	C/T	Alto	- Com proteção à progressão da DRC estágio 5	Índia	- 184 (casos) e 180 (controles)	Manchanda et al. ⁵⁸
IFNG +874T/A (SNP ID rs2430561)	A/A	Baixo	- Com progressão da DRC estágio 5; - Com proteção à progressão da DRC estágio 5	E.U.A Alemanha Índia	- 40 voluntários saudáveis; - 32 (casos) e 91 (controles); - 258 (casos) e 569 (controles)	Hoffmann et al. ⁵⁹ Spriewald et al. ⁴⁷ Tripathi et al. ⁵⁶
	A/T	Médio	- Com aumento de proteína C-reativa	Itália	- 127 indivíduos em HD	Biolo et al. ⁶⁰
	T/T	Alto	- Com aumento de proteína C-reativa; - Com progressão da DRC estágio 5	Itália Índia	- 127 indivíduos em HD; - 258 (casos) e 569 (controles)	Biolo et al. ⁶⁰ Tripathi et al. ⁵⁶ Alves ⁴¹

DRC, doença renal crônica; DRPAD, doença renal policística autossômica dominante; HD, hemodiálise; NCA, nefropatia crônica do aloenxerto; NlgA, nefropatia por IgA; SNP, *single nucleotide polymorphism*; DMPT, diabetes melito pós-transplante; SDI, síndrome de desnutrição-inflamação; SNI, síndrome nefrótica idiopática; ND, nefropatia diabética; ND2, nefropatia diabética do tipo 2; DM2, diabetes melito do tipo 2; *Foram agrupados na ordem de genótipos e alelos, respectivamente.

Gene TGFB1

O gene *TGFB1*, situado no cromossomo 19, nas posições +869 (códon 10) e +915 (códon 25), foi associado com a produção do fator de transformação de crescimento beta 1 (*TGF-β1*)⁶¹. O *TGF-β1* é uma citocina anti-inflamatória que, embora induza a fibrose e a insuficiência renal, também desempenha no rim um importante papel na inibição da cystogênese em indivíduos com a DRPAD^{36,62}. Pesquisa brasileira⁴¹, investigou SNPs no gene *TGFB1* e revelou que, tanto o genótipo C/C quanto o alelo C do códon 10 (*rs1982073*) estão associados com a predisposição à DRPAD. Na Inglaterra⁴³, no entanto, um estudo em caucasianos de diferentes origens relatou uma associação de progressão rápida da DRC com o genótipo G/G (códon 25; *rs1800471*). Na Polônia⁴⁴, o alelo C (códon 25) foi associado com o aumento do risco de ocorrência de DRC em mulheres com disfunção renal. Na Itália⁴², por outro lado, o alelo T (códon 10) foi associado à progressão de lesão renal em pacientes com NIgA primária. Demais estudos europeus^{36,37} apontaram o genótipo T/T (códon 10) associado com a predisposição de doenças renais. Em estudos realizados na Ásia^{39,40}, houve associação do genótipo C/C (códon 10) com o risco de progressão da NIgA. Na China³⁸, no entanto, estudo indicou uma associação com a disfunção renal apenas em homens portadores do genótipo T/C (códon 10). Na Coreia⁶³, por sua vez, foi realizado o único estudo relacionado à DRPAD, além da pesquisa brasileira, onde se analisaram polimorfismos nos códons 10 e 25 do gene *TGFB1* e, ao contrário do estudo mais recente, nenhuma associação com a progressão

renal foi encontrada entre pacientes com DRPAD. Entretanto, em relação ao nível de produção de citocinas, um estudo³⁷ classificou o genótipo C/C (códon 10) como baixo produtor da *TGF-β1*. Assim, podemos demonstrar que o genótipo C/C (códon 10) influencia o portador da doença a produzir pouca citocina anti-inflamatória *TGF-β1* e, conseqüentemente, a resposta inflamatória se torna mais exacerbada e a cystogênese intensificada.

Gene TNF

O gene *TNF* está localizado no cromossomo 6p21.3, tem comprimento de aproximadamente 3 kb e contém quatro éxons que produzem proteína transmembrana tipo II⁶⁴. Este gene codifica o fator de necrose tumoral alfa (*TNF-α*), uma citocina pró-inflamatória com várias funções imunológicas, e desempenha um importante papel no processo inflamatório de doenças renais^{18,65}. Evidências apontam a presença de *TNF-α* em altas concentrações em amostras de fluidos císticos, bem como a influência dessa citocina na cystogênese de portadores da DRPAD^{12,25,66}. Outro estudo brasileiro⁴¹ investigou SNPs no gene *TNF* e revelou que, tanto o genótipo G/G quanto o alelo G na posição -238 (*rs361525*) estão associados ao efeito protetor da DRPAD, enquanto o genótipo G/A (-238) e o alelo A (-238) foram associados à susceptibilidade da doença. Na Índia⁴⁶, no entanto, o genótipo A/A na posição -308 (*rs1800629*) esteve associado ao risco de desenvolvimento da síndrome de desnutrição-inflamação, enquanto o alelo A (-308) apresentou o risco de predisposição à má nutrição. O genótipo A/A (-238), por sua vez,

conferiu susceptibilidade à síndrome nos pacientes em hemodiálise. Nos Estados Unidos¹⁸, estudo encontrou o alelo A (-308) associado à diminuição dos níveis de S-albumina, ao aumento de comorbidades e à diminuição da funcionalidade renal. Outra pesquisa³⁵ também encontrou associação dos genótipos G/A e A/A e do alelo A, na posição -308, com marcadores de gravidade de doença renal. Na República Checa⁴⁵, foi encontrada maior frequência do genótipo A/A (-308) no grupo controle em comparação com o grupo em hemodiálise. Na Bulgária³⁷, um estudo investigou indivíduos com NCA, e encontrou associação positiva no genótipo G/A (-308) e negativa no genótipo G/G (-308). Na Alemanha⁴⁷, o genótipo G/A (-238) foi mais frequente em pacientes com DRC estágio 5 em relação aos controles. Em relação ao nível de produção de citocinas, um estudo⁴⁷ associou o genótipo G/A (-238) como alto produtor de TNF- α . Nesse sentido, essa variante também associada à predisposição da DRPAD⁴¹, poderia secretar grandes quantidades da citocina pró-inflamatória TNF- α e, conseqüentemente o aumento no processo da cistogênese.

Gene IL2

O gene IL2 está localizado no cromossomo 4, na região q26-q27, e codifica a interleucina (IL)-234. A IL-2 é uma citocina chave pró-inflamatória, produzida por células Th0, que desempenha um papel fundamental na cooperação celular entre células T e B. Evidências apontam a presença de altas concentrações de IL-2 em amostras de fluidos císticos de indivíduos com a DRPAD¹². John et al.³⁴ sugeriram que os SNPs nas posições -330 (rs2069762) e +166 (rs2069763) do gene IL2 podem ser úteis como marcadores para diagnosticar a susceptibilidade a doenças inflamatórias. Outra Pesquisa brasileira⁴¹ investigou SNPs no gene IL2 e encontrou o genótipo G/G (-330) associado com a predisposição à doença. Na Coreia do Sul⁵⁰, por outro lado, o alelo T (+166) foi associado à inflamação de células β pancreáticas e ao desenvolvimento de um novo subconjunto de diabetes em pacientes renais após o transplante de rim. Em uma pesquisa realizada na Turquia⁴⁹, maiores frequências do genótipo T/T (+166)

foram encontradas no grupo de pacientes com rejeição ao transplante renal em relação aos outros grupos, e o genótipo G/G (+166) foi mais frequente nos grupos controle e sem rejeição quando comparados ao grupo de pacientes com rejeição ao transplante de rim.

No Japão⁴⁸, o genótipo T/T (-330) foi associado ao risco de desenvolvimento de NCA em pacientes transplantados renais. Há evidências^{41,59} de que o genótipo G/G (-330) está associado com a alta produção da citocina IL-2 e com a predisposição à DRPAD. Dessa forma, o alto nível de produção desta citocina pró-inflamatória poderia ser o fator determinante na susceptibilidade e gravidade da doença policística.

Gene IL4

O gene IL4 está localizado no cromossomo 5, na região q31-33, abrangendo aproximadamente 140Kb, possui quatro éxons e codifica a interleucina (IL)-4⁶⁷. A IL-4 é uma citocina anti-inflamatória que exerce efeito imunossupressor nos macrófagos e na produção de citocinas pró-inflamatórias da resposta imune Th2⁶⁸. A IL-4 tem sido considerada um importante preditor de lesão renal por estar associada com marcadores de gravidade como a proteinúria^{17,69}. Estudo brasileiro⁴¹ investigou também SNPs no gene IL4 e revelou o genótipo T/G na posição -1098 (rs2243248) associado com a predisposição à doença policística. Na Turquia⁵¹, um estudo também apontou o genótipo T/G (-1098) associado a uma doença inflamatória. Por outro lado, pesquisas realizadas nos continentes asiático e africano apresentaram resultados distintos. No Japão³⁰, por exemplo, a média da taxa de filtração glomerular (TFG) e a prevalência de DRC dos sujeitos foram comparadas entre os genótipos de 10 SNPs de citocinas.

O genótipo T/T, na posição -33 (rs2070874), apresentou pior filtração renal e maior prevalência de DRC comparado a outras variantes. Na Índia⁵², o genótipo T/T da posição -590 (rs2243250) foi associado ao risco da ausência de resposta diante do tratamento com esteroides na síndrome nefrótica idiopática quando comparado ao outro grupo. No Irã⁵³, os genótipos C/C, T/C e T/T e dos alelos C e T na

posição -590 foram associados positivamente ao desenvolvimento da nefropatia diabética do tipo 2. No Egito⁵⁴, o alelo T (-590) também foi associado ao risco de desenvolvimento de nefropatia diabética do tipo 2.

Apesar de não ter sido encontrado na literatura descrição de associação do genótipo T/G (-1098) com o nível de produção da citocina IL-4, há evidência⁴¹ de que essa variante está associada com a DRPAD, e poderia ser o fator predisponente da gravidade da doença policística.

Gene IL6

O gene IL6 está localizado no cromossomo 7, na região p21-24. Possui cinco éxons, distribuídos em uma região de aproximadamente 5kb, e codifica a interleucina (IL)-6⁷⁰. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que tem sido associada a diversas doenças renais. Evidências^{29,71} apontam a presença de IL-6 em altas concentrações plasmáticas, em fluidos císticos e na excreção urinária de indivíduos com DRPAD. No Japão³⁰, o genótipo C/C da posição -5⁷² (rs1800796) mostrou associação com diminuição da função renal e aumento do risco de DRC. Outra pesquisa japonesa⁵⁵ relatou que, tanto o genótipo G/G quanto o alelo G na posição -634 (rs1800796) foram associados ao fator de predisposição à progressão da nefropatia diabética.

Nos Estados Unidos¹⁸, um estudo revelou que os genótipos G/G e G/C na posição -174 (rs1800795) estão associados com maior comorbidade e menor função renal em pacientes em hemodiálise quando comparados com outras variantes. Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo realizado na Índia¹⁶, o qual apontou o genótipo G/G (-174) associado positivamente à DRC estágio 5. Outro estudo indiano⁵² também indicou o genótipo G/G (-174) associado ao risco da ausência de resposta diante do tratamento com esteroides na síndrome nefrótica idiopática. Por outro lado, na Bulgária³⁷, estudo investigou indivíduos com NCA, e encontrou o genótipo C/C (-174) associado positivamente à doença.

Na Índia⁴⁶, os genótipos C/C (-174) e G/G (-572) apresentaram maior susceptibilidade à DRC estágio 5 entre os grupos. Apesar de ainda

não ter sido encontrado na literatura descrição de associação entre variantes do gene IL6 e a DRPAD, os achados sintetizados nesse trabalho demonstram que alguns SNPs de IL6 estão relacionados com a alta produção da citocina pró-inflamatória IL-6^{18, 46, 55} e com o desenvolvimento de doenças renais, e poderão ser muito informativos em estudos futuros de associação com a DRPAD.

Gene IL10

O gene IL10 está localizado no cromossomo 1, na região q31-32. Possui cinco éxons, dispostos ao longo de 4,7kb, e codifica a interleucina (IL)-10⁷². A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória produzida pelos monócitos e linfócitos, e é considerada como uma das mais importantes citocinas imunoregulatórias, sendo efetiva na supressão de citocinas pró-inflamatórias⁷³.

Pesquisa realizada na Alemanha³⁶ revelou associação do genótipo G/G na posição -1082 (rs1800896) com a predisposição à progressão da DRC estágio 5 entre os grupos. Estudo realizado nos Estados Unidos¹⁸ revelou os genótipos G/G (-1082) e G/A (-1082) associados com aumento nos índices de comorbidades e função renal. Na Índia⁵⁸, o genótipo A/A (-1082) foi associado com a predisposição à progressão da DRC estágio 5, entre os grupos.

O genótipo C/T na posição -819 (rs1800871), por sua vez, foi associado com a proteção em relação ao desenvolvimento da doença nos casos em relação aos controles. Estudo realizado no Egito⁵⁷ revelou associação do genótipo A/A (-1082) com pior função renal e maior risco de comorbidades em relação a outras variantes. Apesar de ainda não ter sido descrita na literatura a associação entre variantes do gene IL10 e DRPAD, evidências apontam o genótipo G/G (-1082) como responsável pela alta produção da IL-10¹⁸.

A função anti-inflamatória da citocina IL-10 ocorre por meio da supressão de citocinas pró-inflamatórias. Nesse sentido, a baixa concentração dos níveis da IL-10 no plasma poderia ser o fator crucial para a exacerbação da resposta inflamatória de outras citocinas, e consequente aumento da cistogênese.

Gene IFNG

O gene IFNG está localizado no cromossomo 12, na região q24.1. Possui quatro éxons, distribuídos em uma região de aproximadamente 5.4kb, e codifica a interferon (IFN)- γ ⁷⁴. O IFN- γ é uma citocina pró-inflamatória e imunoreguladora que atua virtualmente sobre todos os componentes da resposta imune e sua produção tem sido associada com a resposta inflamatória aumentada em pacientes com DRC estágio 5⁷⁶.

Na Alemanha⁴⁷, o genótipo A/A na posição +874 (rs2430561) esteve associado positivamente a pacientes com DRC estágio 5. Pesquisa brasileira⁴¹ investigou SNPs no gene IFNG e revelou associação do alelo T (+874) com a predisposição à DRPAD (dados da pesquisa do autor ainda não publicados). Na Itália⁶⁰, os genótipos T/T (+874) e A/T (+874) também foram associados com maiores níveis de proteína C-reativa, que sinaliza a presença de inflamação, em pacientes em hemodiálise. Em contraste, estudo americano⁵⁹ revelou que o genótipo A/A (+874) foi mais frequente em pacientes com DRC estágio 5 em comparação com outras variantes. Na Índia⁵⁶, os genótipos T/T (+874) e A/A (+874), foram associados, respectivamente, aos riscos de susceptibilidade e proteção à DRC estágio 5.

Em relação ao nível de produção de citocinas, um estudo⁴⁷ associou o genótipo T/T (+874) como alto produtor da IFN- γ . Nesse sentido, essa variante também associada à predisposição da DRPAD⁴¹, poderia secretar grandes quantidades da citocina pró-inflamatória IFN- γ e, conseqüentemente o aumento da resposta inflamatória e cistogênese.

CONCLUSÕES

Neste artigo, foram descritas as principais associações entre a presença de SNPs em genes de citocinas e a susceptibilidade à doenças renais e inflamatórias. Apesar de não existir até o momento nenhum estudo publicado sobre a associação direta com a DRPAD, acreditamos que esta hipótese poderá estimular novos estudos prospectivos ao sugerir que alguns dos SNPs em genes de citocinas aqui apresentados possam ser utilizados como possíveis biomarcadores precoces da DRPAD.

Uma limitação deste trabalho se encontra no pequeno tamanho amostral da maioria das

pesquisas analisadas. Portanto, se faz necessários maiores estudos confirmatórios, incluindo indivíduos de diferentes etnias.

Associações com SNPs de outros genes, além dos apresentados nesta pesquisa, também poderão contribuir para uma melhor elucidação do papel de genes de citocinas no desenvolvimento do rim policístico. Dar continuidade às pesquisas nesta área se faz necessário, envolvendo outros biomarcadores, para coligar conhecimentos referentes à etiopatogenicidade da DRPAD, e para o desenvolvimento de estratégias na prevenção, diagnóstico e no possível tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Balcells RT, Criach EA. Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nefrologia* 2011; 31:35-43.
2. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis* 1983; 2:630-9.
3. Bastos AP, Onuchic LF. Molecular and cellular pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Braz J Med Biol Res* 2011; 44:606-17.
4. Boyer O, Gagnadoux MF, Guest G, Biebuyck N, Charbit M, Salomon R, et al. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero or at birth. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:380-8.
5. Milani V, Mattos C, Porsch D, Rossato L, Barros E, Nunes A. Doença renal policística do adulto: uma atualização. *Rev HCPA*. 2007; 27:26-9.
6. Pei Y. Practical genetics for autosomal dominant poly-cystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2011; 118:c19-30.
7. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:205-12.
8. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2009; 60:321-37.
9. Bologna RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:107-14.
10. Vianna HR, Soares CM, Tavares MS, Teixeira MM, Silva AC. Inflammation in chronic

kidney disease: the role of cytokines. *J Bras Nefrol* 2011; 33:351-64.

11. Stahl RA. Chemoattractive cytokines (chemokines) and immune renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:307-19.

12. Gardner KD Jr, Burnside JS, Elzinga LW, Locksley RM. Cytokines in fluids from polycystic kidneys. *Kidney Int* 1991; 39:718-24.

13. Strutz F. Novel aspects of renal fibrogenesis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1526-32.

14. Lee JG, Ahn C, Yoon SC, Park JH, Moon CS, No JJ, et al. Cytokine profile in the aspirated cystic fluids in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) patients. *Korean J Nephrol* 2002; 21: 713-8.

15. Qian Q, Harris PC, Torres V. Treatment prospects for autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001; 59:2005-22.

16. Mittal RD, Manchanda PK. Association of interleukin (IL)-4 intron-3 and IL-6-174 G/C gene polymorphism with susceptibility to end-stage renal disease. *Immunogenetics* 2007; 59:159-65.

17. Jimenez-Sousa MA, López E, Fernandez-Rodríguez A, Tamayo E, Fernández-Navarro P, Segura-Roda L, et al. Genetic polymorphisms located in genes related to immune and inflammatory processes are associated with end-stage renal disease: a preliminary study. *BMC Med Genet* 2012; 13:58.

18. Balakrishnan VS, Guo D, Rao M, Jaber BL, Tighiouart H, Freeman RL, et al. Cytokine gene polymorphisms in hemodialysis: association with comorbidity, functionality, and serum albumin. *Kidney Int* 2004; 65:1449-60.

19. Rao M, Wong C, Kanetsky P, Girndt M, Stenvinkel P, Reilly M, et al. Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases. *Kidney Int* 2007; 72:549-56.

20. Brady HR. Leukocyte adhesion molecules and kidney diseases. *Kidney Int* 1994; 45:1285-1300.

21. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology. 9th ed. Elsevier Saunders, 2012.

22. De Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Cytokines and pain. *Rev Bras Anestesiol* 2011; 61:260-5.

23. Abbas AK, Lichtman AH. Basic Immunology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.

24. Hauser SL. Tumor necrosis factor:

immunogenetics and disease. *Ann Neurol* 1995; 38:702-4.

25. Pirson Y. Does TNF- α enhance cystogenesis in ADPKD? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:3773-5.

26. Cianciarullo MA, Cecon MEJ, Yamamoto L, Del Negro GMB, Okay TS. Mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios na sepse neonatal: associação entre homeostase e evolução clínica. *Rev bras crescimento desenvolv hum* 2008; 18:135-47.

27. Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Differential effects of pro- and anti-inflammatory cytokines alone or in combinations on the metabolic profile of astrocytes. *J Neurochem* 2011; 116:564-76.

28. Noronha IL, Niemir Z, Stein H, Waldherr R. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:775-8.

29. Nichols MT, Gidey E, Matzakos T, Dahl R, Stieglmann G, Shah RJ, et al. Secretion of cytokines and growth factors into autosomal dominant polycystic kidney disease liver cyst fluid. *Hepatology* 2004; 40:836-46.

30. Okada R, Wakai K, Naito M, Morita E, Kawai S, Hamajima N, et al. Pro-/anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms and chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2012; 13:2.

31. De Nardin E. Genetic polymorphisms and immune responses. *Immunol Invest* 2009; 38:198-202.

32. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997; 24:1-8.

33. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:3195-9.

34. John S, Turner D, Donn R, Sinnott P, Worthington J, Ollier WE, et al. Two novel biallelic polymorphisms in the IL-2 gene. *Eur J Immunogenet* 1998; 25:419-20.

35. Susantitaphong P, Perianayagam MC, Tighiouart H, Liangos O, Bonventre JV, Jaber BL. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism and severity of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2013; 123:67-73.

36. Babel N, Gabdrakhmanova L, Hammer MH, Schoenemann C, Skrypnikov V, Poliakov N, et

al. Predictive value of cytokine gene polymorphisms for the development of end-stage renal disease. *J Nephrol* 2006; 19:802-7.

37. Nikolova PN, Ivanova MI, Mihailova SM, Myhailova AP, Baltadjieva DN, Simeonov PL, et al. Cytokine gene polymorphism in kidney transplantation – impact of TGF-beta 1, TNF-alpha and IL-6 on graft outcome. *Transpl Immunol* 2008; 18:344-8.

38. Hu BC, Chu SL, Wang GL, Gao PJ, Zhu DL, Wang JG. Association between genetic variation in transforming growth factors beta1 and beta3 and renal dysfunction in non-diabetic Chinese. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30:121-31.

39. Sato F, Narita I, Goto S, Kondo D, Saito N, Ajiro J, et al. Transforming growth factor-beta1 gene polymorphism modifies the histological and clinical manifestations in Japanese patients with IgA nephropathy. *Tissue Antigens* 2004; 64:35-42.

40. Lim CS, Kim YS, Chae DW, Ahn C, Han JS, Kim S, et al. Association of C-509T and T869C polymorphisms of transforming growth factor-beta1 gene with susceptibility to and progression of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2005; 63:61-7.

41. Alves EF. Estudo de associação entre os polimorfismos de um único nucleotídeo em genes de citocinas e a doença renal policística autossômica dominante em uma população brasileira. [Dissertação de Mestrado], Maringá: Universidade Estadual de Maringá; 2014.

42. Brezzi B, Del Prete D, Lupo A, Magistrini R, Gomez-Lira M, Bernich P, et al. Primary IgA nephropathy is more severe in TGF-beta1 high secretor patients. *J Nephrol* 2009; 22:747-59.

43. Khalil MS, El Nahas AM, Blakemore AI. Transforming growth factor-beta1 SNPs: genetic and phenotypic correlations in progressive kidney insufficiency. *Nephron Exp Nephrol* 2005; 101:e31-41.

44. Nabrdalik K, Gumprecht J, Adamczyk P, Górczyńska-Kosiorz S, Zywiec J, Grzeszczak W. Association of rs1800471 polymorphism of TGFB1 gene with chronic kidney disease occurrence and progression and hypertension appearance. *Arch Med Sci* 2013; 9:230-7.

45. Bloudíčková S, Kuthanová L, Hubáček JA. Polymorphisms in IFN- γ , TNF- α and IL-10 in patients on maintenance haemodialysis. *Folia Biol (Praha)* 2011; 57:30-4.

46. Sharma R, Agrawal S, Saxena A, Sharma RK. Association of IL-6, IL-10, and TNF- α gene

polymorphism with malnutrition inflammation syndrome and survival among end stage renal disease patients. *J Interferon Cytokine Res* 2013; 33:384-91.

47. Spriewald BM, Witzke O, Wassmuth R, Wenzel RR, Arnold ML, Philipp T, et al. Distinct tumour necrosis factor alpha, interferon gamma, interleukin 10, and cytotoxic t cell antigen 4 gene polymorphisms in disease occurrence and end stage renal disease in wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:457-61.

48. Satoh S, Saito M, Inoue K, Miura M, Komatsuda A, Habuchi T. Association of cytokine polymorphisms with subclinical progressive chronic allograft nephropathy in Japanese renal transplant recipients: preliminary study. *Int J Urol* 2007; 14:990-4.

49. Seyhun Y, Mytilineos J, Turkmen A, Oguz F, Kekik C, Ozdilli K, et al. Influence of cytokine gene polymorphisms on graft rejection in Turkish patients with renal transplants from living related donors. *Transplant Proc* 2012; 44:1670-8.

50. Kim YG, Ihm CG, Lee TW, Lee SH, Jeong KH, Moon JY, et al. Association of genetic polymorphisms of interleukins with new-onset diabetes after transplantation in renal transplantation. *Transplantation* 2012; 93:900-7.

51. Oral HB, Dilek K, Özçimen AA, Taşkapılıoğlu Ö, Bingöl Ü, Sarandöl A, et al. Interleukin-4 gene polymorphisms confer Behçet's disease in Turkish population. *Scand J Immunol* 2011; 73: 594-601.

52. Tripathi G, Jafar T, Mandal K, Mahdi AA, Awasthi S, Sharma RK, et al. Does cytokine gene polymorphism affect steroid responses in idiopathic nephrotic syndrome? *Indian J Med Sci* 2008; 62:383-91.

53. Kazemi Arababadi M. Interleukin-4 gene polymorphisms in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4:302-6.

54. El-Shabrawi MM, Bayoumy NMK, Hassan HH. Interleukin-4 Polymorphism in Egyptian Patients with Type-2 Diabetic Nephropathy. *Life Sci J* 2011; 8:577-82.

55. Kitamura A, Hasegawa G, Obayashi H, Kamiuchi K, Ishii M, Yano M, et al. Interleukin-6 polymorphism (-634C/G) in the promotor region and the progression of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19:1000-5.

56. Tripathi G, Borkar M, Akhter A,

- Sankhwar SN, Sharma RK, Agrawal S. Association of proinflammatory cytokines with end stage renal disease. *Cytokine* 2010; 50:278-83.
57. Kholeif L, Sayed NM, Metaal MK. Interleukin 10 gene polymorphism in hemodialysis patients: Association with biological and nutritional markers and indices of function and comorbidity. *Egypt J Med Microbiol* 2007; 16:135-43.
58. Manchanda PK, Singh R, Mittal RD. Cytokine (IL-10-1082 and -819) and chemokine receptor (CCR2 and CCR5) gene polymorphism in North Indian patients with end-stage renal disease. *DNA Cell Biol* 2009; 28:177-83.
59. Hoffmann SC, Stanley EM, Darrin Cox E, Craighead N, DiMercurio BS, Koziol DE, et al. Association of cytokine polymorphic inheritance and in-vitro cytokine production in anti-CD3/CD28-stimulated peripheral blood lymphocytes. *Transplantation* 2001; 72:1444-50.
60. Biolo G, Amoroso A., Savoldi S, Bosutti A, Martone M, Pirulli D, et al. Association of interferon- γ +874A polymorphism with reduced long-term inflammatory response in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1317-22.
61. Awad MR, El-Gamel A, Hasleton P, Turner DM, Sinnott PJ, Hutchinson IV. Genotypic variation in the transforming growth factor-beta1 gene: association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation. *Transplantation* 1998; 66:1014-20.
62. Elberg D, Jayaraman S, Turman MA, Elberg G. Transforming growth factor- β inhibits cystogenesis in human autosomal dominant polycystic kidney epithelial cells. *Exp Cell Res* 2012; 318:1508-16.
63. Lee JG, Ahn C, Yoon SC, Park JH, Eo HS, No JJ, et al. No association of the TGF-beta1 gene polymorphisms with the renal progression in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) patients. *Clin Nephrol* 2003; 59:10-6.
64. Nedwin GE, Naylor SL, Sakaguchi AY, Smith D, Jarrett-Nedwin J, Pennica D, et al. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization. *Nucleic Acids Res* 1985; 13:6361-73.
65. Tuglular S, Berthoux P, Berthoux F. Polymorphisms of the tumour necrosis factor alpha gene at position -308 and TNFd microsatellite in primary IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:724-31.
66. Li X, Magenheimer BS, Xia S, Johnson T, Wallace DP, Calvet JP, et al. A tumor necrosis factor-alpha-mediated pathway promoting autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2008; 14:863-8.
67. Chomarat P, Banchereau J. An update on interleukin-4 and its receptor. *Eur Cytokine Netw* 1997; 8:333-44.
68. von der Thüsen JH, Kuiper J, van Berkel TJ, Biessen EA. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential. *Pharmacol Rev* 2003; 55:133-66.
69. Masutani K, Taniguchi M, Nakashima H, Yotsueda H, Kudoh Y, Tsuruya K, et al. Up-regulated interleukin-4 production by peripheral T-helper cells in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 580-6.
70. Tanabe O, Akira S, Kamiya T, Wong GG, Hirano T, Kishimoto T. Genomic structure of the murine IL-6 gene. High degree conservation of potential regulatory sequences between mouse and human. *J Immunol* 1988; 141:3875-81.
71. Merta M, Tesar V, Zima T, Jirsa M, Rysavá R, Zabka J. Cytokine profile in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Biochem Mol Biol Int* 1997; 41:619-24.
72. Eskdale J, Kube D, Tesch H, Gallagher G. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence. *Immunogenetics* 1997; 46:120-8.
73. Stenvinkel P, Kettelle M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL-10, IL-6 and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia - The good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005; 67:1216-33.
74. Trent JM, Olson S, Lawn RM. Chromosomal localization of human leukocytes, fibroblast, and immune interferon genes by means of in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:7809-13.
75. Billiau A. Interferon g: biology and role in pathogenesis. *Adv Immunol* 1996; 62:61-130.
76. Costa E, Lima M, Alves JM, Rocha S, Rocha-Pereira P, Castro E, et al. Inflammation, T-cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy. *J Clin Immunol* 2008; 28:268-75.