Article published online: 2025-03-07

ARTIGO ORIGINAL

Correlação entre o polimorfismo (-1082) da interleucina-10 e o desenvolvimento de carcinomas de pele

Correlation between polymorphism (-1082) of interleukin-10 and the injury of development cancer of skin

Daniela Rigo[1], Giovana Weber[1], Luciane Franz[1], Gustavo Borba de Miranda[2], Everton Boff[1], Flávia Hoffmann Palu[1], Eduardo Ottobelli Chielle[1]

RESUMO

Objetivo: O câncer de pele é o mais frequente no Brasil especialmente em Santa Catarina. A interleucina-10 (IL-10) é uma citocina imunossupressora que pode possibilitar a fuga das células cancerosas do sistema imune, deste modo, polimorfismos no gene da IL-10 têm sido implicados na susceptibilidade e desenvolvimento de neoplasias. Este estudo teve como objetivo analisar as frequências alélicas e genotípicas do gene da IL-10 e sua associação com carcinomas de pele. **Métodos:** Tratou-se de um estudo caso-controle onde foram analisadas 90 amostras, sendo o grupo teste composto por 49 tecidos de epiderme com carcinoma e o grupo controle por 41 raspados de mucosa oral de indivíduos sadios. A técnica ARMS-PCR foi utilizada para a identificação do polimorfismo. **Resultados:** A frequência alélica para o grupo controle foi de 70% para o alelo A e 30% para o G; no grupo teste obteve-se 44% para o alelo A e 56% para o alelo G. A frequência genotípica observada no grupo controle foi AA (42%), AG (56%) e GG (25), e no grupo teste AA (24%), AG (39%) e GG (37%). Houve uma diferença estatística entre os grupos, tanto para a frequência alélica, quanto para o genótipo ($p<0,05$). **Conclusão:** Observou-se uma maior prevalência do alelo G e dos genótipos AG e GG no grupo teste, quando comparado com o grupo controle, fator que poderia ser um adjuvante no desenvolvimento de carcinomas da epiderme. Este resultado demonstra a importância da resposta imune no desenvolvimento no processo de transformação de malignidade.

Descritores: Imunossupressão; Interleucina-10; Polimorfismo; Carcinoma epithelial

ABSTRACT

Objective: Skin cancer is the most common in Brazil especially in Santa Catarina. Interleukin-10 (IL-10) is an immunosuppressive cytokine that can allow the escape of cancer cells of the immune system, thereby polymorphisms in the IL-10 gene have been implicated in

1. Universidade do Oeste de Santa Catarina, São Miguel do Oeste, SC, Brasil.
2. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul, Rio Grande, RS, Brasil.

Conflitos de interesse: Não há

Autor correspondente: Eduardo Ottobelli Chielle
Universidade do Oeste de Santa Catarina – UNOESC. São Miguel do Oeste, RS, Brasil. CEP: 89900-000, Tel.: +55 49 3631 1072
E-mail: eduardochielle@yahoo.com.br

Recebido em: 16 de Fevereiro de 2017 | **Aceito em:** 24 de Setembro de 2017
DOI: 10.26790/BJO20171345A44

susceptibility and the development of malignancies. This study aimed to analyze the frequencies of the alleles and genotypic at position -1082 of the promoter region of IL-10 and its association with skin carcinomas. **Methods:** This was a case-control study which analyzed 90 samples, and the test group of 49 skin tissue carcinoma and the control group by 41 scrapings oral mucosa of healthy individuals. The ARMS-PCR was used to identify the polymorphism. **Results:** The allelic frequency for the control group was 70% for the A allele and 30% for G; in the test group gave 44% to 56% allele A and allele G Genotype frequency observed in the control group was AA (42%), AG (56%) and GG (25), while in group test was AA (24%), AG (39%) and GG (37%). There was a statistical difference between groups for both the allelic frequency, as for genotype ($p < 0.05$). **Conclusion:** There was a higher prevalence of the G allele and genotype AG and GG in the test group compared to the control group, a factor that could be an adjuvant in the development of skin carcinomas. This result demonstrates the importance of developing immune response in the malignant transformation process.

Keywords: Immunosuppression; Interleukin-10; Polymorphism; Epithelial carcinoma

INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, em especial no Brasil a incidência de neoplasias epiteliais é alarmante, sendo o tipo não melanoma o mais comum representando 25% de todos os tumores malignos.[1] Em Santa Catarina, no ano de 2014, foram mais de 25 mil novos casos, destacando-se o carcinoma basocelular (70%) e o carcinoma epidermoide (25%).[2]

A elevada incidência de casos remete à investigação de fatores de risco que podem ser determinantes para a gênese das lesões de pele. História familiar e a radiação ultravioleta (UV) facilitam mutações gênicas e exercem efeito supressor no sistema imune cutâneo, sendo evidentes na etiologia, assim como fatores genéticos e a resposta imune do hospedeiro que são fatores determinantes no processo de desenvolvimento neoplásico.[3,4]

As citocinas são moléculas importantes na defesa do organismo e são parte constituinte do sistema imunológico. Evidências clínicas sugerem uma regulação cruzada entre os diferentes padrões de citocinas na resposta imune do hospedeiro. Se por um lado, as citocinas pró-inflamatórias, como o Interferon-gama (IFN-γ), induzem uma resposta imune efetiva contra neoplasias, por outro lado, citocinas imunoinibitórias, como a Interleucina 10 (IL-10), induzem uma resposta imune adaptativa, que é eficaz contra antígenos extracelulares, entretanto, permissiva ao desenvolvimento de tumores.[5]

A IL-10 está implicada na imunidade, inflamação e organização celular, sendo proposta como importante na biologia do câncer. Como resultado da sua capacidade de inibir vários fenômenos fundamentais a uma resposta imune adaptativa, vários autores sustentam a hipótese de que a IL-10 é uma molécula imunossupressora secretada por tumores para permitir que as células malignas escapem da vigilância da imunidade.[6,7]

A inibição ou promoção de tumor pela IL-10 pode ser explicado pelo fato de que, em geral, a IL-10 protege o hospedeiro contra a inflamação induzida por toxinas, após algumas lesões, mas respostas fisiologicamente inadequadas da IL-10, em lesões sistêmicas, podem tornar o hospedeiro suscetível à geração de células malignas.[8]

Segundo Giannini et al.,[9] níveis aumentados de IL-10 em pacientes com câncer indicam a ocorrência de imunossupressão, tendo em vista que a IL-10 estaria inibindo a apresentação de antígenos, diminuindo a função das células T citotóxicas, a proliferação das células T e a secreção de citocinas pró-inflamatórias. O efeito inibidor da IL-10 é um importante fator limitante da duração e do dano patológico das respostas inflamatórias e parece favorecer a fuga de células tumorais, auxiliando na progressão neoplásica.[10]

A IL-10 favorece o crescimento de tumor in vitro, estimulando a proliferação das células tumorais e inibindo a apoptose.[11] Níveis sistêmicos elevados de IL-10 foram confirmados em pacientes que sobreviveram ao câncer. No entanto, um grande conjunto de evidências em tumores de diferentes modelos animais se opõe a esta teoria, que mostra que a IL -10 pode favorecer uma rejeição do câncer imuno-mediada.[12]

Turner et al.[13] sugerem que cerca de 75% da variação na produção da IL-10 é geneticamente determinada e demonstraram que os Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNP) da IL-10 estão situados na região promotora do gene, descritos como funcionais (-1082G/A, -819T/C e – 592A/C). Também foi observado que pacientes que apresentam o genótipo GG tem aumento significativo nos níveis de IL-10 quando comparado ao genótipo AA.
Frente a estas considerações este estudo teve como finalidade verificar a distribuição alélica e genotípica e a associação do polimorfismo presente na região promotora (-1082) do gene da IL-10 com carcinomas epiteliais.

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Tratou-se de um estudo de caso-controle, onde o grupo controle foi composto por 41 amostras de raspados de mucosa oral de voluntários sem diagnóstico de lesão oral. O grupo teste foi constituído de 49 amostras provenientes de fração de tecido cirúrgico oriundas de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico em decorrência de carcinoma de pele independente de serem basocelular ou espinocelular. Essas amostras foram coletadas por médicos especializados e analisadas por histopatologia. O protocolo de intervenção deste estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade do Oeste de Santa Catarina, protocolo N° 66616.

Visando melhor uniformizar a amostra, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão. Os de Inclusão foram: material biológico proveniente de peças cirúrgicas com carcinoma de pele de qualquer forma e localização, confirmados por histopatologia; conservada em formol 10%, material de boa qualidade e em bom estado de preservação com tamanho maior que 3 cm. Os de exclusão foram: material biológico proveniente de peças cirúrgicas diagnóstico não confirmado ou de pacientes com tratamentos prévios (quimioterapia e/ou radioterapia) e prontuários de pacientes não qualificados, com dados incompletos e peças com tamanho inferior a 3 cm.

Foi extraído dos prontuários dados clínicos dos pacientes como idade, sexo, localização da lesão e tamanho tumoral.

Análises laboratoriais

Processamento das amostras e genotipagem do SNP IL10 (-1082)

Células descamadas da mucosa oral foram coletadas com auxílio de swab estéril,e colocadas em tampão TE (10mM TrisHCl pH8,5; 1mM EDTA), permanecendo à temperatura de 4ºC, enquanto que os fragmentos de tecidos foram conservados em formol 10% até o momento da extração do material genético.

O material de raspado de mucosa oral foi concentrado por meio de centrifugação e o sedimento utilizado para a extração de DNA. Esta, baseou-se no uso de proteinase K, SDS 20% e β-Mercaptoetanol para lise celular, NaCl (4M) para separação entre material genético e proteínas e a precipitação do DNA com álcool absoluto gelado. Por fim, o DNA foi ressuspendido em 30µL de água MilliQ®.[14]

A partir dos cortes de tecido de epiderme com carcinoma, foi utilizado cerca de 2-4 cm² para a extração de DNA. Seguindo o protocolo por diluição (diluition protocol) do kit de purificação de DNA F-150BID – ThermoScientific®, o tecido foi fracionado, posto em um tubo com 50µL de Buffer Diluition, 1,5µL de DNA-ReleaseAdditive e 50µL de TE, pH 8.

Sendo incubado a 60ºC por 1 hora seguido de 98ºC por 10 minutos, centrifugado e o sobrenadante transferido para outro tubo. Em seguida foi realizada a amplificação gênica.

Para a análise do alelo e genótipo do gene da IL–10, foi utilizada a técnica ARMS – PCR (Amplification Refractory Mutation System – Polymerase Chain Reaction) adaptada de Perrey et al.[15] A seqüência dos primers utilizados na reação de PCR foram:

Genérico (reverse)5'-CAGTGCCAACTGAGAATTTGG-3'
Alelo G (forward) 5'-CTACTAAGGCTTCTTTGGGAG-3'
Alelo A (forward) 5'-ACTACTAAGGCTTCTTTGGGAA-3'

O tamanho do produto amplificado corresponde a 258 pb.

Duas reações para cada amostra foram produzidas, uma para o alelo A e outra para o alelo G, sendo constituídas de: 10µl Phusion Human Specimen PCR Buffer 0.4µl de cada primer (reverse e forward A para amplificação do alelo selvagem, reverse e forward G para alelo mutante), 0.4µl de Taq Polimerase Phusion, água MilliQ® até completar 19,2µl de solução e por fim 0,8 µl de amostra. Seguido do programa de termociclagem de 38 ciclos subsequentes de 98ºC por 5seg, seguido de 58ºC por 15seg e 72ºC por 20seg. Após aplicar o DNA no gel de agarose 2%, corado com brometo de etídio, a separação eletroforética foi realizada a 140 v por 23 minutos. Em seguida, a visualização de bandas de DNA foi possível expondo o gel de agarose à luz UV, no transluminador.

Todas as amostras, tanto teste quanto controle, foram submetidas à detecção do gene da β- Actina [16] por PCR, a fim de validar a extração de DNA.

Análise estatística

Os resultados foram expressos em percentuais. A associação entre a presença do alelo G (mutante) do SNP (-1082) no gene da IL-10 e o risco de desenvolver lesões carcinogênicas na epiderme e para analisar possíveis variações alélicas foram testados usando Qui-Quadrado ($\chi 2$). Foram considerados significativos os valores de $p<0.05$. A análise dos dados foi realizada utilizando o software SPSS (versão 19.0).

RESULTADOS

As características clínico-patológicas do Grupo Controle são apresentadas na tabela 1. A frequência alélica e genotípica do polimorfismo da posição -1082 da região promotora da IL-10, são apresentados nas figuras 1, 2 e 3. Como mostra a figura 2, a frequência alélica para o grupo controle foi de 70% do alelo A e 30% do alelo G, nos pacientes com carcinoma (Grupo Teste) a frequência foi de 44% para o alelo A e 56% para o alelo G. A frequência genotípica nas amostras controle foi de AA 42%, AG 56 % e GG 2%, enquanto que no grupo teste foi de AA 24%, AG 39% e GG 37% (Figura 3). Houve diferença significativa entre os grupos estudados, tanto para a frequência alélica quanto para a genotípica ($p<0,001$). Não foram observadas diferenças nas frequências alélicas e genotípicas quando comparado os carcinomas basocelular e espinocelular ($p=0,30$) e nem em relação ao sexo ($p=0,56$).

Tabela 1. Características clínicas e patológicas do grupo teste

Dados		N (49)	%
Idade (anos)		**63,6±13,0**	
Sexo	Masculino	24	48,9
	Feminino	25	51,1
Tamanho tumoral	> 3 cm	29	59,1
	< 3 cm	20	40,9
Localização	Membros superiores	12	24,5
	Membros inferiores	16	32,6
	Cabeça e pescoço	14	28,5
	Tronco	7	14,4
Tipo de carcinoma	Basocelular	29	59,1
	Espinocelular	20	40,9

Os dados são expressos em média±DP ou %.

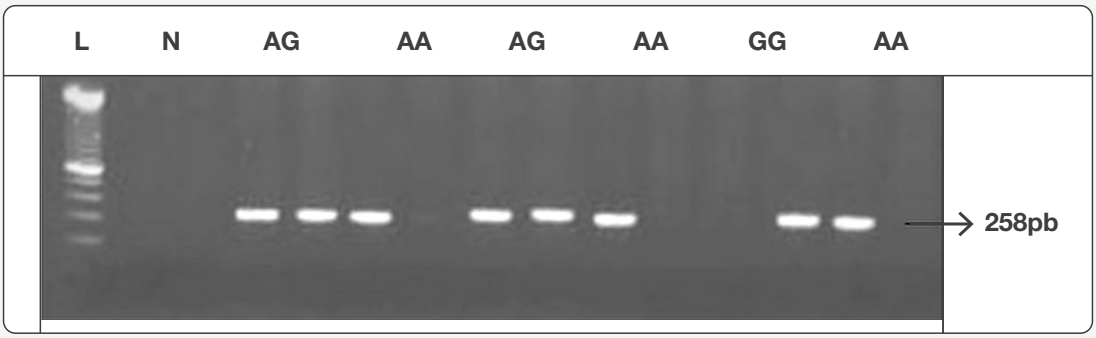

Figura 1. Genotipagem da região (-1082) da IL-10por ARMS-PCR em gel de agarose 2% que distingue os genótipos AA, AG, GG.

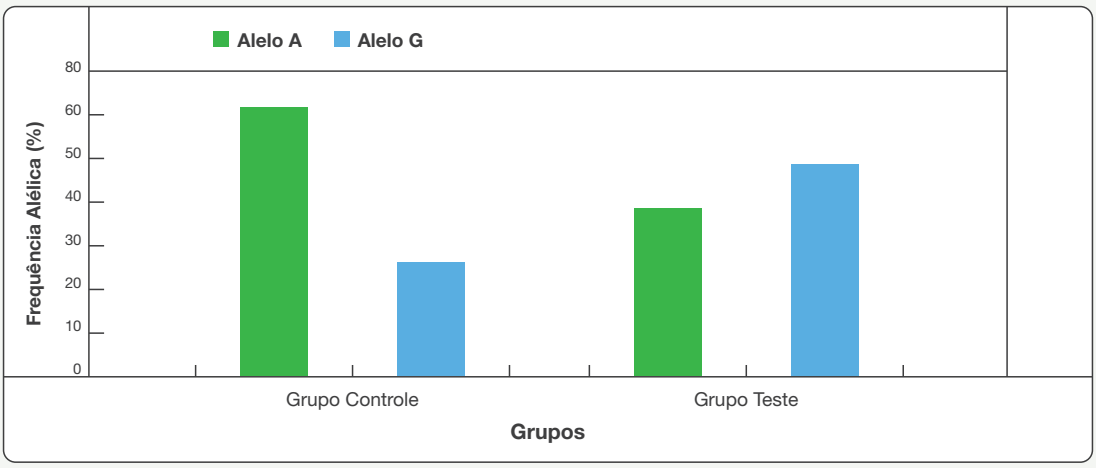

Figura 2. Distribuição alélica do polimorfismo (-1082) da IL-10 na população estudada. Qui-Quadrado teste p=0,001

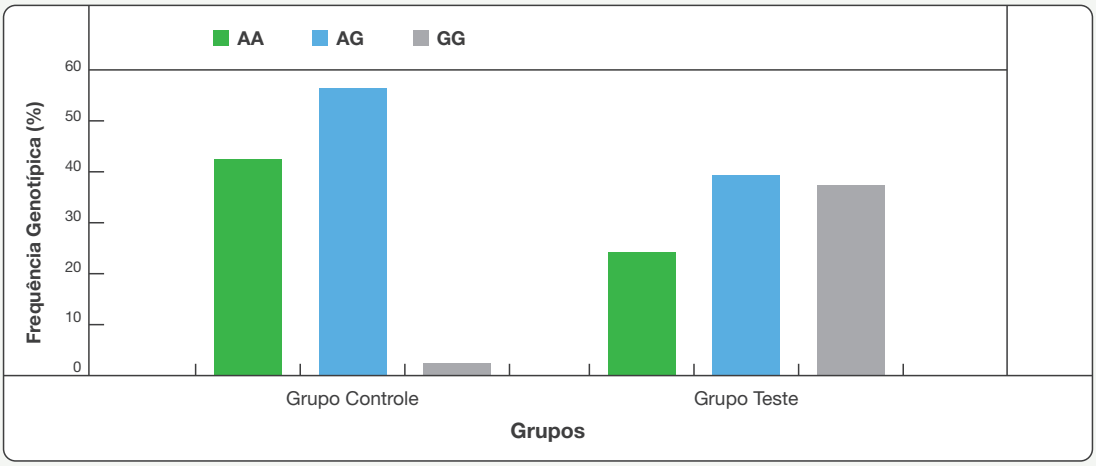

Figura 3. Distribuição genotípica do polimorfismo (-1082) da IL-10 na população estudada. Qui-Quadrado teste p=0,001

DISCUSSÃO

Vários estudos têm avaliado a influência de fatores genéticos e a produção de citocinas no desenvolvimento de lesões malignas,[17-19] visto que, as citocinas desempenham um papel fundamental na resposta no sistema imune.[20] Desse modo, com o intuito de verificar a possibilidade da inibição da resposta imune do hospedeiro contra agentes neoplásicos, decorrente da expressão diferenciada do gene da IL-10 (-1082), este estudo se propôs avaliar as frequências alélicas e genotípicas do gene desta citocina em carcinomas basocelular e espinocelular.

Estudos encontraram uma correlação entre o SNP IL-10 (-1082) e carcinomas cutâneos em pós-transplantados, e que danos no DNA de células da epiderme, induzidos por raios UV, desencadeiam um aumento na produção de IL-10. Estes fatores contribuiriam para uma transformação nos queratinócitos, possivelmente diminuindo sua capacidade de síntese protéica, que está fortemente relacionada ao desenvolvimento de uma camada epitelial protetora.[21,22] Os fatores genéticos do indivíduo também apresentam uma importância vital na patogênese de certas doenças, dentre ela os carcinomas, por afetarem a expressão dos níveis de citocinas e quimiocinas.[23]

No presente estudo foi observada uma diferença significativa em relação à frequência do SNP IL-10 (-1082) entre as amostras controle e com carcinomas epitelial. Houve uma maior prevalência do alelo G e genótipos AG, GG nas amostras neoplásicas tanto basocelular, quanto espinocelular, enquanto que nas amostras controle houve um maior predomínio do genótipo AA. Estes resultados sugerem que tecidos com carcinomas basocelular e espinocelular de epiderme portadores de pelo menos um alelo G poderiam ter um aumento produção de IL-10, o que poderia contribuir para o processo de malignidade, uma vez que esta citocina que é crucial na regulação imune, equilibrando respostas inflamatórias e humoral.[13]

Alamartine et al.,[21] encontraram grande secreção de IL-10 em pacientes com carcinoma cutâneo escamoso. Foi demonstrado, in vitro, que o tratamento com IL-10 em células de melanoma e linfoma pode conferir uma resistência ao tumor, por meio da diminuição da expressão de moléculas de HLA classe I e que a produção basal de IL-10 impede que linfócitos infiltrantes do tumor façam a lise de células malignas.[9]

A IL-10 foi detectada em células do sobrenadante da cultura de carcinoma basocelular e escamoso em comparação com tumores benignos. Esses dados reforçam a idéia de que a produção da IL-10, em ambiente tumoral, pode proporcionar um mecanismo de evasão à resposta imune local mediada por células T.[24]

Outros dados corroboram com estes resultados, pois demonstram a associação do SNP IL-10 (-1082) com diversos tipos de câncer, como o câncer gástrico,[25] progressão do câncer de mama em diferentes populações étnicas,[26] desenvolvimento do câncer de colo [8] e linfoma[27], evidenciando que a frequência do alelo G na posição -1082 do gene da IL-10 pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de carcinomas e que esta avaliação poderia servir como um marcador genético de susceptibilidade ao câncer.[8]

No entanto, esta questão ainda carece de esclarecimentos, pois o genótipo homozigoto AA do gene da IL-10 na região promotora -1082, relacionado à baixa expressão da citocina, foi associado com vários tipos tumorais, incluindo avançados melanomas cutâneos,[28] câncer de mama[29] e câncer de próstata,[30] enquanto que a expressão elevada da IL-10 proporcionada pelo genótipo GG também apresentou correlação com alguns tipos de câncer.[31]

As associações deste polimorfismo com doenças infecciosas ou inflamatórias indicam que as variações genéticas no locus da IL-10 pode ser funcionalmente relevante in vivo, este fato levanta a hipótese de que a susceptibilidade e curso clínico de desordens nas quais a ativação imune desempenha um papel patogênico importante pode estar relacionado com o controle genético de IL-10.[27]

A ausência de dosagens de IL-10 tanto no soro, quanto nos tecidos analisados é uma limitação a ser considerada neste estudo, uma vez que esta dosagem teria um grande significado clínico e permitiria fazer a comparação entre os níveis séricos e teciduais entre as amostras de controles e dos tecidos carcinogênicos epiteliais. No entanto, destacamos a importância destes dados, que é a possibilidade de avaliação do SNP IL10 (-1082) em amostras conservadas por longos períodos em formol 10%. É importante salientar que estudos enfatizando, específica e diretamente, o polimorfismo abordado correlacionado com fragmentos de carcinomas de pele conservados em formol não são encontrados na literatura até o presente momento.

A pesquisa de polimorfismos envolvendo genes de citocinas podem servir como marcadores para a identificação de lesões com maior predisposição ao desenvolvimento de malignidade. A observação do predomínio do alelo G, em pacientes com carcinoma basocelular e espinocelular de epiderme, auxilia na elucidação do desenvolvimento e evolução da doença e poderá incentivar e direcionar novas abordagens terapêuticas diferenciadas.

Ressalta-se que as análises alélicas e genotípicas determinam a expressão do gene, contudo diversos fatores podem alterar os processos de transdução e tradução, diante disso, este estudo permite formular uma hipótese relativa à ação imunossupressora da IL-10 e, sugerir que o polimorfismo da IL-10 (-1082) e possivelmente o aumento da expressão tecidual desta citocina poderia estar interligado ao desenvolvimento de câncer de pele não-melanoma, no entanto, é de fundamental importância que mais investigações a cerca do polimorfismo da IL-10 (-1082) sejam realizadas para elucidar os mecanismos exatos em carcinomas basocelular e espinocelular.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à Universidade de Oeste de Santa Catarina (UNOESC), SC, Brasil, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), ao Laboratório de Patologia Provida aos colaboradores Jeferson Casarin, Paola Carra Fortuna e Cinthia Bertolini pelo o apoio a este estudo. Além disso, agradecemos a todos os voluntários que participaram deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Análise de dados das campanhas de prevenção ao câncer da pele promovidas pela Sociedade Brasileira de Dermatologia de 1999 a 2005. An Bras Dermatol. 2006;81(6):533-9.
2. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Pele não- melanoma [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2013. [citado 2015 Nov 13]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_nao_melanoma>. 2015.
3. Lallagherrp, Lee TK. Adverse effects of ultraviolet radiation: a brief review. Prog Biophys Mol Biol. 2006;92(1):119-31.
4. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, editors. Cancer incidence in five continents. Lyon (France): IARC; 2002.
5. Duarte I, Santos A, Sousa H, Catarino R, Pinto D, Matos A, et al. G-308A TNF-alpha polymorphism is associated with an increased risk of invasive cervical cancer. Biochem Biophys Res Commun. 2005;334(2):588-92.
6. Mocellin S, Marincola FM, Young HA. Interleukin-10 and the immune response against câncer: a counterpoint. J Leukoc Biol. 2005; 78(5):1043-51.
7. Mapara M, Sykes M. Tolerance and cancer: mechanisms of tumor evasion and strategies for breaking tolerance. J Clin Oncol. 2004;22(6):1136-51.
8. Zidi S, Gazouani E, Stayoussef M. Mezlini A, Ahmed SK, Yacoubi-Loueslati B, et al. IL-10 gene promoter and intron polymorphisms as genetic biomarkers of cervical cancer susceptibility among Tunisians. Cytokine. 2015;76(2):343-7.
9. Giannini SL, Hubert P, Doyen J, Boniver J, Delvenne P. Influence of the mucosal epithelium microenvironment on Langerhans cells: implications for the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix. Int J Cancer. 2002;97(5):654-9.
10. Moore TO, Moore AY, Carrasco D, Vander Straten M, Arany I, Au W, Tyring SK. Human papillomavirus, smoking, and cancer. J Cutan Med Surg. 2001;5(4):323-8.
11. Sredni B, Weil M, Khomenok G, Lebenthal I, Teitz S, Mardor Y, et al. Ammonium trichloro(dioxoethylene-o,o')tellurate (AS101) sensitizes tumors to chemotherapy by inhibiting the tumor interleukin 10 autocrine loop. Cancer Res. 2004;64(5):1843-52.
12. Mocellin S, Wang E, Panelli M, Pilati P, Marincola FM. DNA array-based gene profiling in tumor immunology. Clin Cancer Res. 2004 Jul 15;10(14):4597-606.
13. 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 Feb;24(1):1-8.
14. Medrano JF, Aasen E, Sharrow L. DNA extraction from nucleated red blood cells. Biotechniques. 1990;8(1):43. Review.
15. Perrey C, Turner SJ, Pravica V, Howell WM, Hutchinson IV. ARMS-PCR methodologies to determine IL-10, TNF-alpha, TNF-beta and TGF-beta 1 gene polymorphisms. Transpl Immunol. 1999;7(2):127-8.
16. SesarinI C, Giménez ML, Redal MA, Izbizky G, Aiello H, Argibay P, Otaño L. Diagnóstico genético prenatal no invasivo de factor Rh y sexo fetal a través delanálisis de ADN fetal libre en plasma materno. Arch Argent Pediatr (Buenos Aires).2009; 107(5):405-9.
17. Fernandes AP, Gonçalves MA, Duarte G, Cunha FQ, Simões RT, Donadi EA. HPV16, HPV18, and HIV infection may influence cervical cytokine intra lesional levels. Virology. 2005; 334(2): 294-8.
18. Song SH, Lee JK, Seok OS, Saw HS. The relationship between cytokines and HPV-16, HPV-16 E6, E7, and high-risk HPV viral load in the uterine cervix. Gynecol Oncol. 2007;104(3):732-

8.

19. Sharma A, Rajappa M, Saxena A, Sharma M. Cytokine profile in Indian women with cervical intraepithelial neoplasia and cancer cervix. Int J Gynecol Cancer. 2007;17(4):879-85.
20. Howell WM, Rose-Zerilli MJ. Cytokine gene polymorphisms, cancer susceptibility, and prognosis. J Nutrition. 2007;(137):194-9.
21. Alamartine E, Berthoux P, Mariat C, Cambazard F, Berthoux F. Interleukin-10 promoter polymorphisms and susceptibility to skin squamous cell carcinoma after renal transplantation. J Invest Dermatol. 2003;120(1):99-103.
22. Karagas MR, Nelson HH, Sehr P, Waterboer T, Stukel TA, Andrew A, Green AC, Bavinck JN, Perry A, Spencer S, Rees JR, Mott LA, Pawlita M. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. J Natl Cancer Inst. 2006;98(6):389-95.
23. Gao X, Chen J, Tong Z, Yang G, Yao Y, Xu F, Zhou J. Interleukin-10 promoter gene polymorphisms and susceptibility to tuberculosis: a meta-analysis. PLoS One. 2015;10(6):e0127496.
24. Kim J, Modlin RL, Moy RL, Dubinett SM, McHugh T, Nickoloff BJ, Uyemura K. IL-10 production in cutaneous basal and squamous cell carcinomas. A mechanism for evading the local T cell immune response. J Immunol. 1995 Aug 15;155(4):2240-7.
25. Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Okada S, Minaguchi T, Onuki M, Ochi H, Nakao S, Sakurai M, et al. Interleukin-10 -1082 gene polymorphism and susceptibility to cervical cancer among Japanese women. Jpn J Clin Oncol. 2010;40(11):1113-6.
26. Korobeinikova E, Myrzaliyeva D, Ugenskiene R, Raulinaityte D, Gedminaite J, Smigelskas K, Juozaityte E. The prognostic value of IL10 and TNF alpha functional polymorphisms in premenopausal early-stage breast cancer patients. BMC Genet. 2015;16:70.
27. Lech-Maranda E, Baseggio L, Bienvenu J, Charlot C, Berger F, Rigal D, Warzocha K, Coiffier B, Salles G. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms influence the clinical outcome of diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2004 May 1;103(9):3529-34.
28. Kirkpatrick A, Bidwell J, van den Brule AJ, Meijer CJ, Pawade J, Glew S. TNFalpha polymorphism frequencies in HPV-associated cervical dysplasia. Gynecol Oncol. 2004; 92(2):675-9.
29. Hollegaard MV, Bidwell JL. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, Supplement 3. Genes Immun. 2006; 7(4):269-76.
30. McCarron SL, Edwards S, Evans PR, Gibbs R, Dearnaley DP, Dowe A et al. Influence of cytokine gene polymorphisms on the development of prostate cancer. Cancer Res. 2002;(62): 369-72.
31. 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):1-8.