

REVISIÓN - ACTUALIZACIÓN

# Bases moleculares de la familia de la interleuquina-1

Susana Vélez-Castrillón, José F. Camargo, Paula A. Correa, Juan-Manuel Anaya\*

## Resumen

La interleuquina-1 (IL-1) es un miembro importante del grupo de las citoquinas pro inflamatorias. Pertenece a una superfamilia de citoquinas relacionadas que lleva su nombre, de las cuales se conocen tres agonistas (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-18) y un antagonista del receptor (IL-1Ra). Las acciones biológicas de la IL-1 se basan en la inducción de genes que codifican para la ciclooxigenasa tipo 2 (COX2), la fosfolipasa A tipo 2 (PLAT2) y la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS). Las consecuencias biológicas de esta inducción se traducen en una franca respuesta inflamatoria. La IL-1 se une a dos receptores específicos, cuando lo hace con el receptor tipo I (IL-1RI) desencadena una vía de señalización intracelular que incluye la fosforilación proteica mediada por quinasas conocidas como IRAKs (quinasas asociadas al receptor de IL), y que es responsable de los efectos biológicos de la citoquinas. Por otro lado, la unión al receptor tipo II (IL-1RII) no desencadena ninguna señal. Los genes de la mayoría de los miembros de la familia de IL-1 se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma 2. Los *loci* polimórficos de estos genes parecen estar implicados en una amplia gama de enfermedades, aunque los resultados son motivo de controversia. En este artículo se tratan los aspectos más relevantes de los miembros de la familia de IL-1, desde el

gen hasta la proteína, y su papel en la salud y en la enfermedad.

**Palabras clave:** Citoquinas, interleuquina-1, receptores interleuquina-1, polimorfismos.

## Summary

Interleukin-1 (IL-1) is an important proinflammatory cytokine belonging to a superfamily of related cytokines named after it. There are three known agonist in this family (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-18) and one receptor antagonist (IL-1Ra). The biologic effects of IL-1 are due to the induction of the genes that encode cyclooxygenase A type 2 (COX2), type 2 phospholipase A (PLAT2) and inducible nitric oxide synthase (iNOS). As a result of such induction a serious inflammatory response ensues. IL-1 binds to two specific receptors; binding to type I receptor (IL-1RI), triggers an intracellular signaling cascade, that includes proteic phosphorylation mediated by kinases known as IRAKs (Interleukin Receptor Associated Kinases). This accounts for all the biologic effects of the cytokine. Conversely, binding to type II receptor (IL-1RII) does not initiate a signal. Most of the genes that encode for the IL-1 family members are located on the long arm of chromosome 2. The polymorphic *loci* of these genes seem to have a role on a broad range of illnesses, although results are contradictory. The present paper reviews the most relevant

\* Corporación para Investigaciones Biológicas y Clínica Universitaria Bolivariana, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Enviado para publicación: Enero 9/2004  
Aceptado en forma revisada: Febrero 22/2004

aspects of the IL-1 family members, from genes to proteins and their role in health and sickness.

**Key words:** Cytokines, interleukin-1, interleukin-1 receptors, polymorphisms.

## Introducción

La historia del estudio de la interleuquina-1 (IL-1) comienza con investigaciones sobre la patogénesis de la fiebre. A mediados del siglo XX, científicos que trataban de explicar la relación entre fiebre e infección/inflamación descubrieron algunas proteínas que actuaban como pirógenos endógenos. El término interleuquina fue creado para referirse a aquellas citoquinas que median la comunicación entre leucocitos. El nombre IL-1 se asignó inicialmente a productos de macrófagos, mientras que IL-2 se usó para definir los productos de linfocitos<sup>1</sup>.

A mediados de los años 80, el uso de IL-1 recombinante permitió establecer que esta es una citoquina pleiotrópica, mediadora de la inflamación y de la respuesta inmune. Actualmente se sabe que la IL-1 pertenece a una superfamilia de citoquinas que lleva su nombre, la mayoría con propiedades pro inflamatorias dada su habilidad para estimular la expresión de genes asociados con la inflamación<sup>1</sup>. La IL-1 $\beta$ , por ejemplo, aumenta la expresión de los

genes de la ciclooxigenasa tipo 2 (COX2), la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) y la fosfolipasa A tipo 2 (PLA2)<sup>1-2</sup>.

Se han descubierto diez moléculas ligandos del receptor de IL-1, pero sólo cuatro tienen funciones conocidas: tres agonistas (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-18) y un antagonista del receptor, IL-1Ra, el cual se une a los receptores de IL-1 sin producir transducción de una señal<sup>3</sup>. La ocurrencia natural de un antagonista del receptor específico parece ser un caso único en la biología de las citoquinas<sup>2</sup>. Los miembros de la superfamilia de IL-1 han sido designados usando la expresión IL-1F para acuñar el concepto de familia; por ejemplo, IL-1F2 corresponde a IL-1 $\beta$ <sup>1</sup> (Tabla 1).

En este artículo se tratan los aspectos más relevantes de los miembros de la familia de IL-1, desde el gen hasta la proteína, sus funciones biológicas, receptores y secreción. Por otro lado, se revisa la evidencia de la asociación de los polimorfismos de estas citoquinas con ciertas condiciones patológicas en diferentes poblaciones.

## Genes de los ligandos de la familia de IL-1 y sus polimorfismos

La organización de intrones y exones de los genes de IL-1 sugiere la duplicación de un gen común,

**Tabla 1.** Miembros de la superfamilia de IL-1.

Nuevo nombre	Nombre anterior	Propiedad	Cromosoma
IL-1F1	IL-1 $\alpha$	Agonista	2q
IL-1F2	IL-1 $\beta$	Agonista	2q
IL-1F3	IL-1Ra	Antagonista	2q
IL-1F4	IL-18; factor inductor de IFN $\gamma$ , IL-1 $\gamma$	Agonista	11q
IL-1F5	IL-1Hy1, FIL-1 $\delta$ , IL-1H $\zeta$ , IL-1RP $\zeta$ , IL-1L1, IL-1 $\delta$	Desconocida	2q
IL-1F6	FIL-1, IL-1 $\epsilon$	Desconocida	2q
IL-1F7	FIL-1 $\zeta$ , IL-1H4, IL-1RP1	Desconocida	2q
IL-1F8	FIL-1h, IL-1H2	Desconocida	2q
IL-1F9	IL1-H1, IL1-RP2	Desconocida	2q
IL-1F10	IL-1Hy2, FKSG75	Desconocida	2q

hace alrededor de 350 millones de años<sup>4</sup>. Anterior a este gen común IL-1, debió haber existido otro gen ancestral a partir del cual también evolucionaron los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), ya que estas proteínas comparten homologías de aminoácidos, carecen de un péptido señal y forman una estructura terciaria de hojas  $\beta$  plegadas<sup>5</sup>.

Los genes de la mayoría de los miembros de la superfamilia de IL-1 están localizados en el brazo largo del cromosoma 2, en la región 2q12-q21. Los genes de la IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-1Ra están separados aproximadamente 430 kb. Se estima que el gen de IL-1 $\beta$  está localizado entre 40 y 110 kb de IL-1 $\alpha$ . La distancia entre IL-1 $\alpha$  e IL-1Ra es entre 330 y 430 kb<sup>6</sup> (Figura 1).

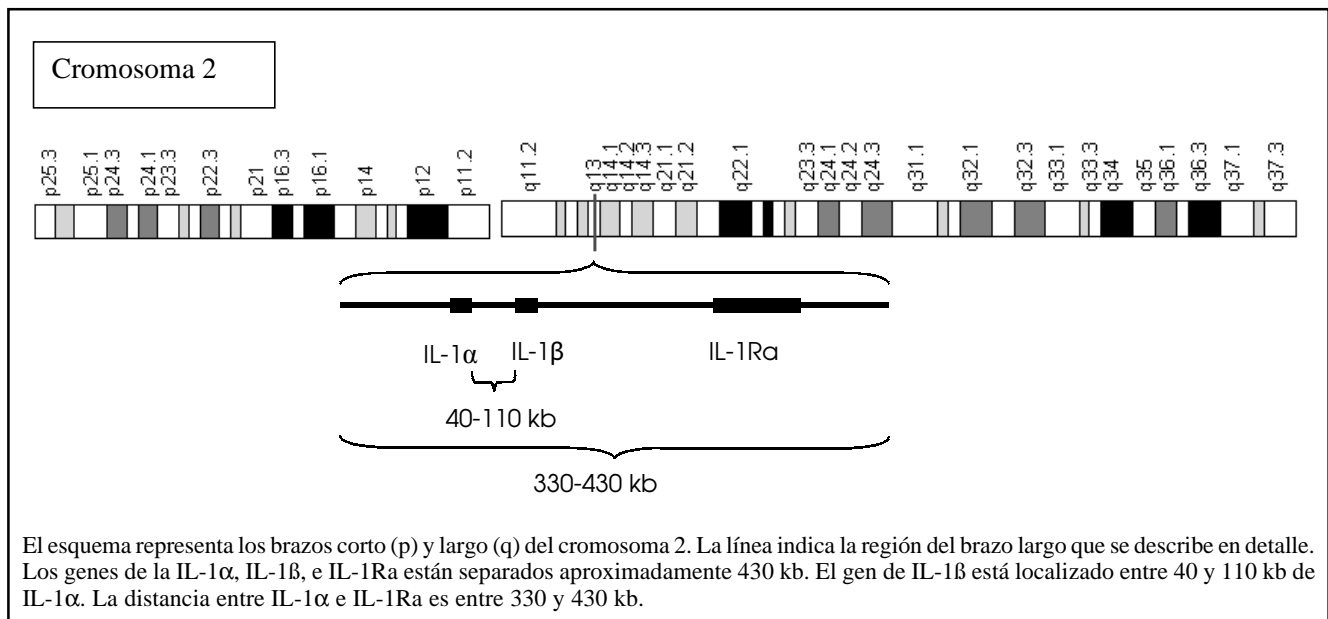
La IL-1 $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  son codificadas por dos genes distintos de longitudes diferentes (IL-1 $\alpha$ =12 kb; IL-1 $\beta$ =9,7 kb) con organización similar que comprende 7 exones. El mRNA de la IL-1 $\alpha$  tiene una longitud de 2-2,3 kb y el mRNA de la IL-1 $\beta$  una longitud de 1,6-1,7 kb. A nivel de DNA ambos genes muestran una homología de aproximadamente 45%<sup>7</sup>. El promotor de la IL-1 $\beta$  es de 10 a 50 veces más fuerte que el de la IL-1 $\alpha$ . No existen cajas TATA en la región promotora del gen de IL-1 $\alpha$ <sup>5</sup>. Por el contrario, la región promotora de IL-1 $\beta$  contiene

una caja TATA, un motivo típico de los genes inducibles<sup>1</sup>.

El gen de la IL-1Ra tiene 19.6 kb<sup>8</sup> y 5 exones. Existen 3 isoformas conocidas de IL-1Ra: IL-1Ra soluble glicosilado (sIL-1Ra) y dos formas intracelulares no glicosiladas (icIL-1RaI e icIL-1RaII). sIL-1Ra e icIL-1RaI provienen del mismo gen, mediante transcripción alternativa del primer exón. La expresión de sIL-1Ra e icIL-1RaI está regulada por 2 promotores distintos, localizados corriente arriba de cada uno de los primeros exones alternativos con diferentes elementos reguladores de la transcripción. La regulación de la expresión de icIL-1Ra es específica de cada tipo de célula<sup>9</sup>.

Los genes de la IL-18, otro miembro de la IL-1F, y de la proteína de unión a la IL-18 (IL-18BP) están localizados en el brazo largo del cromosoma 11, en la región 11q22.2-q22.3. El gen de IL-18 está compuesto de seis exones y cinco intrones, y mide aproximadamente 19,5 kb<sup>10</sup>.

Numerosos polimorfismos de estas 4 citoquinas han sido descritos, y algunos de ellos parecen tener un efecto regulador sobre la secreción de las mismas, aumentando o disminuyendo la producción de la citoquina según el alelo que se está expresando (Tabla 2).



**Figura 1.** Mapa de la región 2q12-q21.

**Tabla 2.** Polimorfismos de los ligandos de la superfamilia IL-1.

Citoquina	Polimorfismo	Efecto sobre expresión
IL-1Ra	+2016 T→C <sup>(11)</sup> Intrón 2 86bp VNTR <sup>(12)</sup> nt11100 T? C ( <i>MspA1 I</i> )* <sup>(16)</sup> nt1731 G → A <sup>(17)</sup> nt1821 G → A <sup>(17)</sup> nt1868 A → G <sup>(17)</sup> nt1887 G → C <sup>(17)</sup> nt1934 T → C <sup>(17)</sup> nt8006 T→C ( <i>Msp I</i> )* <sup>(16)</sup> nt8061 C→T ( <i>Mwo I</i> )* <sup>(16)</sup> nt9589 A→T ( <i>Ssp I</i> )* <sup>(16)</sup>	Alelo 2 disminuye <sup>(13)</sup> Alelo 2 aumenta <sup>(12,14,15)</sup>
IL-1α	Repetición (TTA) asociada con secuencia Alu <sup>(18)</sup> +4345 T→G <sup>(12)</sup> -889 T → C Promotor <sup>(12)</sup>  Repetición de dinucleótidos (CA) <sub>n</sub> intrón 5 <sup>(20, 21)</sup> Intrón 6, 46bp VNTR <sup>(22-24)</sup>	El alelo 2 eleva niveles. Genotipo TT tiene > mRNA y proteína en plasma <sup>(19)</sup> .
IL-1 β	+3953 (nt5887) C→T ( <i>Taq I</i> )* <sup>(25)</sup>  -31 C→T ( <i>Alu I</i> )* <sup>(16)</sup> -511 C→T ( <i>Ava I</i> )* <sup>(27)</sup> nt3263 C → T <sup>(17)</sup> nt5810 A→T ( <i>BsoF I</i> )* <sup>(16)</sup>	Aumenta según el genotipo así: TT > CT > CC <sup>(25)</sup> . No efecto <i>in vitro</i> <sup>(26)</sup> .
IL-18	-656 G→T Promotor <sup>(28)</sup> -607 C→A Promotor <sup>(28)</sup> -137 G→C Promotor <sup>(28)</sup> +113 T→G Región 5' no traducida del gen <sup>(28)</sup> +127 C→T <sup>(28)</sup>	Alelo 2 causa alta producción.
IL-1RI	2 <i>Pst I</i> RFLPs <sup>(29)</sup>  Intrón 1A, +701 (de AF302042) G→A ( <i>Pst I</i> )* <sup>(30)</sup> Exon 1C, +140 A→T <sup>(31)</sup> Intrón 1C, +976 (de AF302043) T→C ( <i>BstF5 I</i> )* <sup>(30)</sup> Intrón 1C, + 1498 (de AF302043) T→C ( <i>Alu I</i> )* <sup>(30)</sup>	No afecta secuencias de reconocimiento de factores de transcripción ni la estructura secundaria del mRNA.

\* Enzima de restricción usada en la genotipificación de SNPs (polimorfismos de un único nucleótido) mediante la técnica de PCR-RFLP (polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción).  
Los números entre paréntesis y en superíndice corresponden a la referencia.

## Estructura proteica y secreción

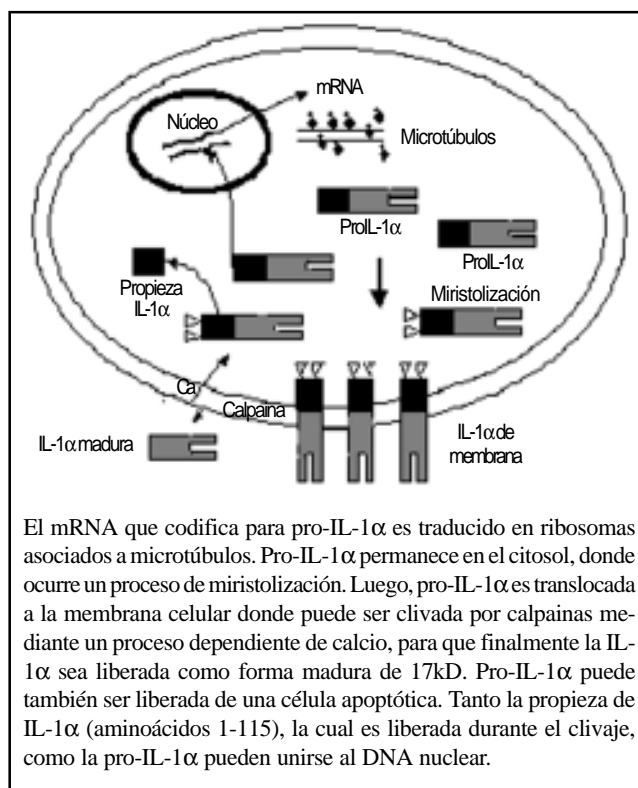
La mayor fuente celular de IL-1, al igual que de factor de necrosis tumoral (TNF), son los fagocitos mononucleares activados. Otras fuentes celulares incluyen neutrófilos, queratinocitos y células endoteliales<sup>1-2, 5, 9</sup>.

La producción de la IL-1 es inducida por productos bacterianos como el lipopolisacárido (LPS) y otras citoquinas como el TNF, la IL-2, la IL-3, la IL-12, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), factor de células madre y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Otros inductores no microbianos de la secreción de IL-1 son: factores de injuria tisular (hiperosmolaridad, isquemia), sustancias neuroactivas (sustancia P, anfetaminas), moléculas inflamatorias (PCR,  $\alpha$ -1-antitripsina, cristales de urato y de pirofosfato de calcio), factores de la coagulación (plasminógeno, trombina), lípidos (factor activador de plaquetas, LDL oxidadas) y algunos medicamentos como anfotericina-B, bleomicina y colchicina, entre otros<sup>5</sup>.

La IL-1 $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  son sintetizadas como precursores sin secuencia líder, es decir, que carecen de una secuencia guía para definir la localización final del producto de la traducción ribosomal. El peso molecular de cada precursor es 31 kD. A diferencia de IL-1Ra, el procesamiento de IL-1 $\alpha$  y de IL-1 $\beta$  hacia formas "maduras" de 17 kD requiere de proteasas celulares específicas<sup>1-2, 5</sup>.

El precursor de la IL-1 $\alpha$  (proIL-1 $\alpha$ ) tiene 271 aminoácidos y es sintetizado en los ribosomas asociados a estructuras del citoesqueleto (microtúbulos), a diferencia de la mayoría de proteínas que son traducidas en el retículo endoplasmático. ProIL-1 $\alpha$  es biológicamente activa<sup>32</sup> y permanece en el citosol debido a la falta de un péptido señal. Intracelularmente, proIL-1 $\alpha$  parece actuar a través de una señal de localización nuclear que se encuentra entre los residuos 70-85 de la región precursora. En la superficie celular, IL-1 $\alpha$  se encuentra unida a la membrana mediante una lisina miristoilada en la región pro, esto ocurre tanto adentro como en la superficie celular. Cuando las células mueren se libera pro-IL1 $\alpha$ , que puede ser clivada por proteasas extracelulares<sup>1-2, 5</sup>. La forma

madura de 159 aminoácidos también se puede producir por acción de enzimas asociadas a la membrana y dependientes de calcio, llamadas calpains<sup>33</sup> (Figura 2). A diferencia de la IL-1 $\beta$ , la IL-1 $\alpha$  no se encuentra en la circulación ni en los fluidos corporales, excepto durante condiciones patológicas<sup>2</sup>.

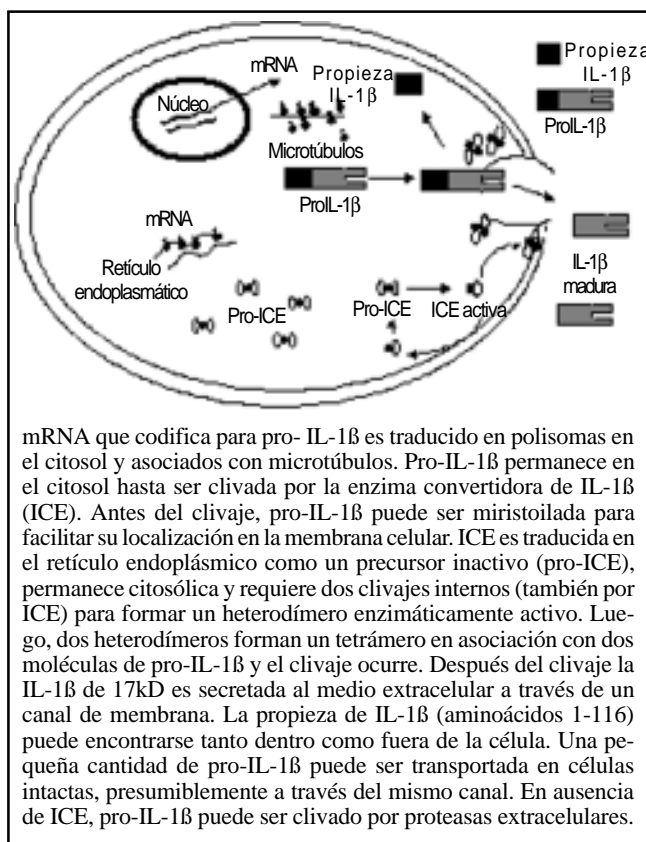


El mRNA que codifica para pro-IL-1 $\alpha$  es traducido en ribosomas asociados a microtúbulos. Pro-IL-1 $\alpha$  permanece en el citosol, donde ocurre un proceso de miristoilación. Luego, pro-IL-1 $\alpha$  es translocada a la membrana celular donde puede ser clivada por calpains mediante un proceso dependiente de calcio, para que finalmente la IL-1 $\alpha$  sea liberada como forma madura de 17kD. Pro-IL-1 $\alpha$  puede también ser liberada de una célula apoptótica. Tanto la propieza de IL-1 $\alpha$  (aminoácidos 1-115), la cual es liberada durante el clivaje, como la pro-IL-1 $\alpha$  pueden unirse al DNA nuclear.

**Figura 2.** Síntesis de IL-1 $\alpha$ .

Después de ser sintetizada, la IL-1 $\beta$  permanece primariamente en el citosol hasta ser clivada y transportada fuera de la célula. La proIL-1 $\beta$  debe ser procesada por la enzima convertidora de IL1- $\beta$  (ICE), también conocida como caspasa-1, para ser funcional<sup>1-2, 5</sup>. La caspasa-1, además, está implicada en procesos de apoptosis.

La propieza de IL-1 $\beta$  (aminoácidos 1-116) también está miristoilada en los residuos de lisina, pero a diferencia de la IL-1 $\alpha$ , la proIL-1 $\beta$  no tiene forma de membrana y es sólo marginalmente activa. La liberación de IL-1 $\beta$  madura parece estar asociada al clivaje entre los residuos de ácido aspártico-alanina (aminoácidos 116-117) por la ICE (Figura 3). Existen al menos cinco isoformas de ICE (ICE $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,



mRNA que codifica para pro-IL-1β es traducido en polisomas en el citosol y asociados con microtúbulos. Pro-IL-1β permanece en el citosol hasta ser clivada por la enzima convertidora de IL-1β (ICE). Antes del clivaje, pro-IL-1β puede ser miristoilada para facilitar su localización en la membrana celular. ICE es traducida en el retículo endoplasmático como un precursor inactivo (pro-ICE), permanece citosólica y requiere dos clivajes internos (también por ICE) para formar un heterodímero enzimáticamente activo. Luego, dos heterodímeros forman un tetrámero en asociación con dos moléculas de pro-IL-1β y el clivaje ocurre. Después del clivaje la IL-1β de 17kD es secretada al medio extracelular a través de un canal de membrana. La propieza de IL-1β (aminoácidos 1-116) puede encontrarse tanto dentro como fuera de la célula. Una pequeña cantidad de pro-IL-1β puede ser transportada en células intactas, presumiblemente a través del mismo canal. En ausencia de ICE, pro-IL-1β puede ser clivado por proteasas extracelulares.

**Figura 3. Síntesis de IL-1β.**

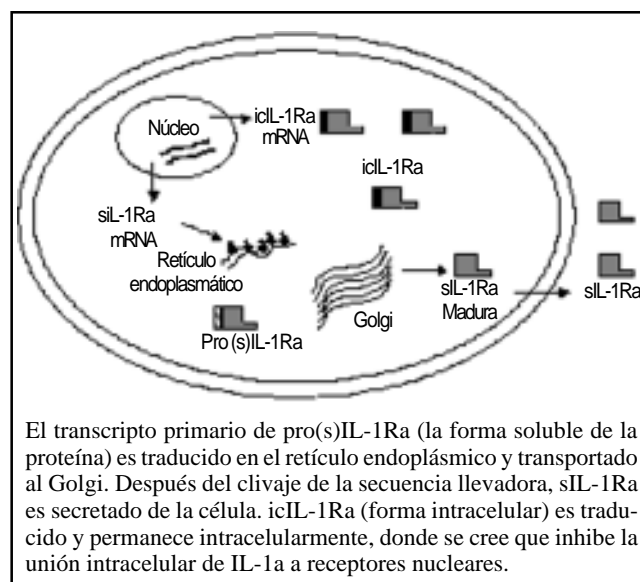
ε); ICEα está implicada en el autoprosesamiento del precursor de ICE y de proIL-1. La liberación de IL-18 madura, también requiere de la acción de ICE<sup>1, 3, 5</sup>.

El precursor de IL-1β puede ser encontrado a nivel extracelular en modelos murinos con inhibidores específicos de la ICE. Se cree que la pro-IL1β es liberada durante la muerte celular y es procesada por proteasas extracelulares (gelatinasa-B, metaloproteinasas 2, 3 y 9) dando lugar a la forma madura biológicamente activa<sup>2</sup>.

Al igual que los agonistas de la superfamilia de IL-1, IL-1Ra tiene una estructura cristalográfica de hojas β-plegadas. El sIL-1Ra es traducido como una proteína de 17-kDa de 177 aminoácidos con una secuencia líder de 25 aminoácidos. Después del procesamiento, que incluye clivaje de la secuencia líder y glicosilación, ésta es secretada por la vía clásica de retículo endoplasmático –Golgi– vesículas secretoras, al ambiente extracelular. Las formas intracelulares del IL-1Ra no son glicosiladas, no poseen secuencia lí-

der y permanecen en un compartimento intracelular<sup>34</sup> (Figura 4). El icIL-1Ra II se deriva de la iniciación alternativa de la traducción a partir de mRNA de sIL-1Ra o mRNA de icIL-1Ra II. Dos formas distintas de icIL-1Ra II han sido descritas<sup>1-2,5,9</sup>.

La homología en la secuencia proteica de las formas maduras de IL-1β y de IL-1Ra es del 26%, la cual es mayor que la existente entre IL-1α e IL-1β. En la Tabla 3 se muestra la homología en la estructura primaria de las principales proteínas de la superfamilia de IL-1.



El transcripto primario de pro(s)IL-1Ra (la forma soluble de la proteína) es traducido en el retículo endoplasmático y transportado al Golgi. Después del clivaje de la secuencia llevadora, sIL-1Ra es secretado de la célula. icIL-1Ra (forma intracelular) es traducido y permanece intracelularmente, donde se cree que inhibe la unión intracelular de IL-1a a receptores nucleares.

**Figura 4. Síntesis del IL-1Ra.**

El otro ligando de la familia de IL-1, la IL-18, es un polipéptido no glicosilado de 24 kDa que carece de una secuencia señal clásica y posee una estructura similar a IL-1. La IL-18 es sintetizada como un propéptido inactivo que es clivado proteolíticamente por ICE<sup>35</sup>, u otra caspasa, para generar una molécu-

**Tabla 3. Porcentaje de homología entre los principales miembros de la superfamilia de IL-1.**

Proteínas	Homología (%)
IL-1β – IL-1Ra	26
IL-1α - IL-1β	23
IL-1β – IL-18	19
IL-1α – IL-18	12

la bioactiva madura de 18 kDa. El clivaje del propéptido de 193 aminoácidos ocurre después de un ácido aspártico en la posición 36. La IL-18 no tiene semejanza en la estructura primaria de ninguna otra citoquina conocida. Las células que expresan IL-18 son los macrófagos, queratinocitos, células de la corteza renal secretoras de glucocorticoides, condrocitos y los osteoblastos<sup>36</sup>.

## Receptores

Los receptores de IL-1 (IL-1R) han sido reconocidos como parte de la superfamilia de los receptores IL-1/Toll-Like (TLR), cuyos miembros participan en la respuesta inmune innata y en la inflamación<sup>37</sup>. Esta superfamilia incluye también los receptores de la IL-18 y receptores para productos bacterianos como el LPS derivado de bacterias Gram-negativas y el péptidoglicano derivado de las Gram-positivas. Todos los receptores de esta superfamilia comparten secuencias similares en sus regiones citosólicas. Esta región se conoce como dominio TIR (Receptor Toll / Interleuquina-1), el cual es un módulo de interacción de proteínas que se encuentra en proteínas transmembranales y citosólicas involucradas en la inmunidad innata, tanto en plantas como en animales<sup>37-38</sup>.

Con base en la similitud de las secuencias en el dominio extracelular es posible dividir la superfamilia IL-1R/TLR en subgrupos principales:

- El primero de estos incluye el miembro fundador IL-1R1 y los demás receptores de IL-1. To-

dos los miembros de este subgrupo contienen dominios extracelulares de inmunoglobulina.

- El segundo subgrupo se caracteriza por la presencia de series de repetición de leucina (LRRs) en lugar de dominios Ig extracelularmente. El miembro fundador de este grupo es Toll.
- El tercer subgrupo comprende proteínas citosólicas con dominios TIR, que actúan como adaptadores. Este subgrupo incluye MyD88, dMyD88, xnMyD88, Mal y TRIF<sup>37-38</sup>.

La familia de receptores de IL-1 está formada por 9 miembros, algunos de los cuales permanecen todavía como receptores huérfanos. Como se muestra en la Tabla 4, la nomenclatura de estos receptores se basa en el orden de su descubrimiento. La proteína ligadora de IL-18 (IL-18BP) no se incluye en la lista de estos receptores debido a que no se fija a la célula a través de un dominio transmembranal. Probablemente, la IL-18BP representa el receptor señuelo de IL-18 que antes estaba unido a la membrana, en forma similar al receptor señuelo de IL-1 (IL-1RII). La existencia de estos receptores señuelo es un fenómeno único dentro de las citoquinas<sup>39</sup>.

La IL-1 se une a dos tipos específicos de receptores membranales con consecuencias diferentes para la célula blanco: la unión de IL-1 con el receptor tipo I (IL-1R1) produce un cambio conformacional del receptor generando la transducción de una señal, en tanto que el receptor tipo II (IL-1R2) capta la IL-1, pero no produce señal<sup>40</sup>.

El receptor tipo I (IL-1RI) es responsable de todos los efectos biológicos de IL-1<sup>41</sup>. Este receptor

**Tabla 4.** Nomenclatura de la familia de IL-1R.

Nombre	Nueva designación	Ligando	Cromosoma
IL-1RI	IL-1R1	IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra	2
IL-1RII	IL-1R2	IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra	2
IL-1Rac-P	IL-1R3	IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$	3
ST2 / Fit-1	IL-1R4	Desconocido	2
IL-18R $\alpha$ / IL-1Rrp1	IL-1R5	IL-18	2
IL-1Rrp2	IL-1R6	?IL-1 $\epsilon$ , IL-1 $\delta$	2
IL-18R $\beta$ / IL-1RAcPL	IL-1R7	IL-18	2
IL-1RAPL	IL-1R8	Desconocido	X
IL-R9	IL-1R9	Desconocido	X

es una glicoproteína transmembranal monomérica de 80kDa, que se expresa constitutivamente en los linfocitos T, fibroblastos, condrocitos, células endoteliales y células de músculo liso. La unión de IL-1 a IL-1RI es necesaria pero no suficiente para producir actividad biológica<sup>42</sup>. La transducción de la señal a través de IL-1RI requiere el reclutamiento de la proteína accesoria del receptor de IL-1 (IL-1RacP)<sup>39-40,42</sup>. Ésta es una proteína de 570 aminoácidos, homóloga de ambos receptores<sup>9</sup>.

A pesar de ser el ligando con mayor afinidad por IL-1RI, IL-1Ra no activa la asociación con IL-1RacP, por lo cual no desencadena transducción de la señal. La IL-1β es el ligando con menor afinidad por la forma de membrana de IL-1RI<sup>1-2,5,9</sup>.

El IL-RII es una glicoproteína de 68-kDa con un dominio intracitoplasmático pequeño, en comparación con IL-1RI. Se expresa en las mismas células que IL-1RI, con excepción de las células endoteliales. El IL-1RII no puede transducir una señal y compite con IL-1RI por IL-1. Además, compite por la dimerización con IL-1RacP, sustrayendo esta proteína de los complejos de señalización IL-1/IL-1RI<sup>40</sup>. Esta función reguladora de IL-1RII puede ser especialmente relevante a bajas concentraciones de IL-1, particularmente de IL-1β, debido a que es el ligando que se une con una mayor afinidad a IL-1RII<sup>39</sup>. La afinidad de IL-1Ra por este receptor es la más baja de los tres ligandos<sup>1</sup>.

La IL-1 es una potente citoquina inflamatoria e inmunorreguladora. La producción y liberación prolongada de IL-1 y sus efectos biológicos, pueden aumentar el riesgo de daños patológicos. Por lo tanto, la producción de IL-1 debe estar fuertemente regulada a distintos niveles incluyendo la producción, disponibilidad en el sitio de inflamación y función biológica mediada por receptores. A bajas concentraciones de IL-1, el exceso relativo de IL-RII vs. IL-RI captura las pocas moléculas de IL-1 disponibles y por lo tanto, no hay señalización<sup>39</sup>. La expresión de IL-1RII puede ser modificada por diversas señales externas. Los agentes antiinflamatorios (IL-4, IL-13, glucocorticoides) pueden regular positivamente la expresión de IL-1RII aumentando la síntesis *de novo*<sup>40</sup>.

Las formas solubles de IL-1RI e IL-1RII se producen por proteólisis de los dominios extracelulares de los receptores de membrana<sup>39</sup>. Una metaloproteinasas aún no identificada es la responsable del clivaje de los dominios extracelulares de IL-1RI e IL-1RII<sup>39</sup>. Es-

tas formas solubles pueden ser detectadas en el suero y la orina de personas sanas y también en diferentes fluidos inflamatorios, donde funcionan como amortiguadores naturales de IL-1α, IL-1β e IL-1Ra<sup>1-2,5</sup>.

Los niveles de sIL-1RII son levemente más altos que los de sIL-1RI, tanto en sujetos saludables como en condiciones patológicas. La afinidad de los receptores solubles por IL-1 e IL-1Ra es igual a la de las formas de membrana. Es decir, que para el sIL-1RI el ligando de mayor afinidad es IL-1Ra y el de menor afinidad es IL-1β, y a la inversa para sIL-1RII<sup>9</sup>.

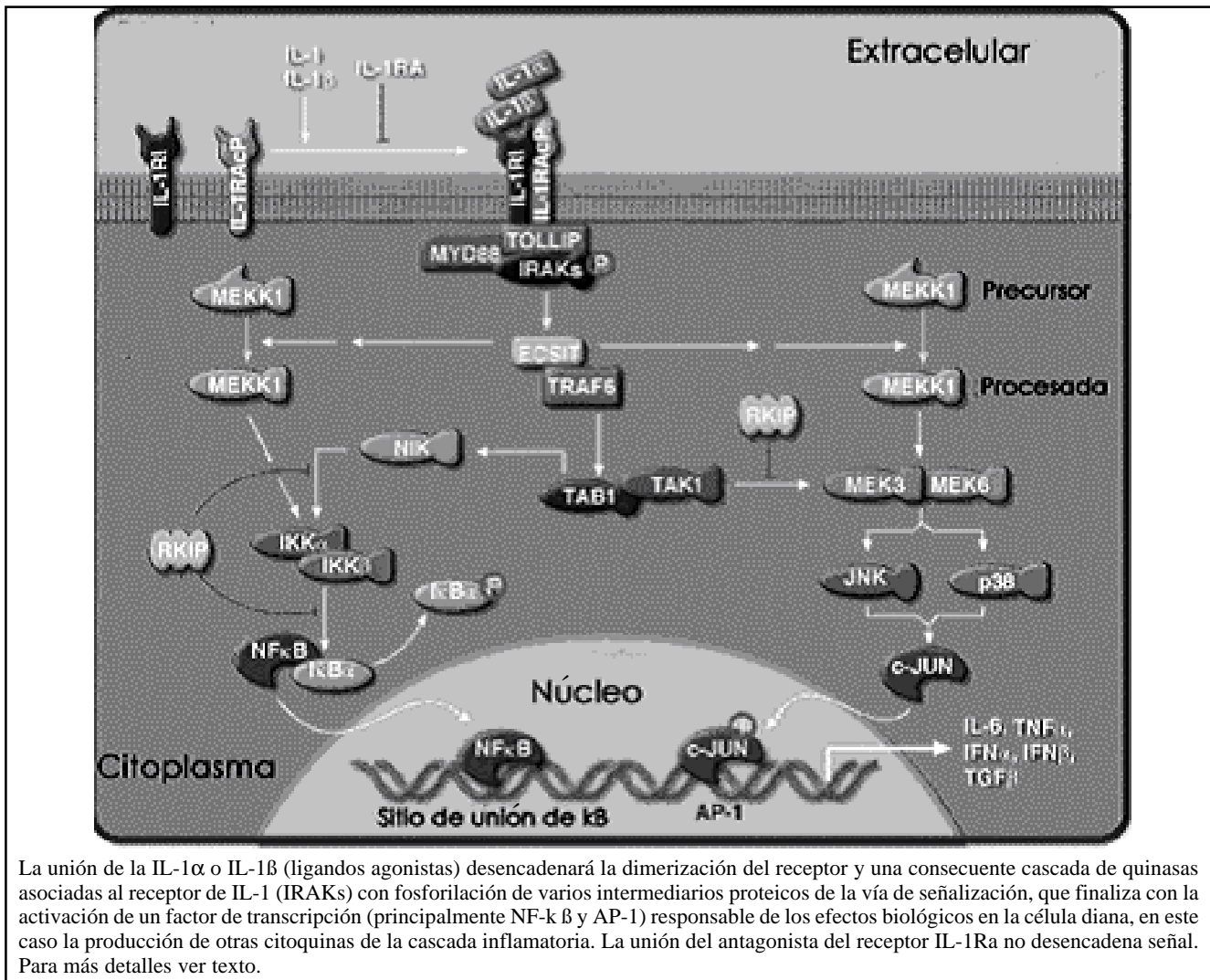
El receptor de IL-18 (IL-18R), consiste de dos subunidades: una cadena de señalización, IL-18Rα, y una cadena de unión, IL-18Rβ<sup>36</sup>. Después de la formación de la unión de IL-18 a IL-18Rα, la cadena β es reclutada al complejo. La unión de IL-18 a la cadena β, no ocurre sin la unión previa del ligando a la cadena α. La coexpresión de estas dos cadenas sólo se da en células Th1<sup>43</sup>.

La proteína ligadora de IL-18 (IL-18BP), funciona como un receptor señuelo de IL-18. Éste es un receptor soluble, que aparentemente ha perdido su dominio transmembranal y que actúa en forma similar a sIL-1RI y sIL-1RII<sup>1</sup>. La alta afinidad de IL-18 por la proteína ligadora, así como las altas concentraciones de esta proteína en la circulación hacen que la mayoría de la IL-18 se encuentre unida a IL-18BP en sujetos sanos y enfermos<sup>44</sup>.

## Señalización intracelular

Debido a que en las células se expresan pocos receptores de IL-1 y que sólo se necesita la activación de pocos de estos receptores para producir una respuesta biológica a IL-1<sup>45</sup> puede deducirse que el mecanismo de señalización es altamente eficiente. La mejor explicación de la potencia de la señalización inducida por IL-1 es la amplificación, luego de la unión al receptor, a través de múltiples protein-quinatas.

La dimerización del dominio citosólico de IL-1RI e IL-1RacP inicia la señal. La asociación de estas dos moléculas resulta en la interacción de sus dominios citoplasmáticos, necesaria para el reclutamiento de las protein-quinatas asociadas a IL-1R (IRAK-1, IRAK-2, IRAK-M)<sup>45-46</sup> y el reclutamiento de la proteína adaptadora MyD88. Luego IRAK se disocia de este complejo y se asocia con el factor 6 asociado al re-



**Figura 5.** Cascada de señalización de IL-1.

ceptor de TNF (TRAF-6). Los miembros de la familia IRAK son indispensables para la transducción de señales por LPS. Una cascada de múltiples fosforilaciones y desfosforilaciones secuenciales de diferentes quinasas (como las protein-quinasa activadas por estrés, SAP-quinasa) resulta en activación de proteínas que participan en la traducción y traslocación de factores transcripcionales (particularmente NF- $\kappa$ B y AP-1) al núcleo.

A través de la proteína asociada a TRAF, ECSIT (intermediario de señalización evolutivamente conservado en las vías Toll), se produce una señal diferente que lleva a la activación de *c-jun* mediante el sistema de señalización MAP quinasa / JNK

(quinasas activadas por mitógenos/ quinasas c-Jun N-terminales)<sup>47</sup> (Figura 5).

La cascada de señalización de IL-1 representa una respuesta a los patógenos, altamente conservada durante la evolución, pues los dominios de señalización desencadenada por los receptores de la familia IL-1R/TLR se encuentran presentes en plantas, insectos, vertebrados y mamíferos.

### Función biológica

La interleuquina-1 (IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) es la citoquina “multifuncional” prototípica. La IL-1 afecta a casi todos los tipos celulares y a menudo actúa en conjunto

**Tabla 5.** Genes cuya expresión aumenta por efecto de IL-1.

<p><b>Citoquinas</b> IL-1*; IL-1Ra*; TNF*; IL-2*; IL-3†; IL-6*†; GM-CSF†; TGFβ-3; G-CSF; M-CSF; factor de células madre; factor inhibidor de leucemia; IFNα,β,γ; IL-8* y otras quimoquinas. Proteína 1α inflamatoria de macrófagos.</p>	<p><b>Remodelación de tejidos</b> Estromelisin, gelatinasas; elastasa; collagenasas*†. Inhibidor tisular de metaloproteinasas-1; transina.</p>
<p><b>Receptores de citoquinas</b> IL-2 (p55)*†. IL-2; IL-3; IL-5; GM-CSF(receptor de la cadena β-c); c-kit.</p>	<p><b>Neuropéptidos</b> Pro-opiomelanocorticotropina; factor liberador de corticotropina*†.</p>
<p><b>Mediadores proinflamatorios</b> Ciclooxigenasa tipo 2 *†. Fosfolipasa A<sub>2</sub> citosólica y secretada*. Óxido nítrico sintetasa inducible. Endotelina-1. Gama-glutamil transferasa.</p>	<p><b>Síntesis de lípidos</b> Apolipoproteína.</p>
	<p><b>Oncogenes</b> c-jun*; c-abl*; c-fms*; c-myc*; c-fos*.</p>
<p><b>Reactantes hepáticos de fase aguda</b> Mn superóxido dismutasa. Proteína C reactiva; amiloide sérico A. Complemento C2; C3; factor B. Metalotioneninas; ceruloplasmina; lisozima. Xantina deshidrogenasa; xantina oxidasa.</p>	<p><b>Moléculas de adhesión</b> ICAM-1*; ELAM*†; V-CAM-1.</p>
	<p><b>Receptores</b> Lipoproteína de baja densidad. FGF. IL-1R tipo II.</p>
<p><b>Factores de crecimiento</b> PDGF cadena A; factor de crecimiento de fibroblastos; factor de crecimiento de queratinocitos. Factor de crecimiento de hepatocitos. Factor de crecimiento nervioso. Actividad estimuladora del crecimiento de melanoma (gro-α,β, γ) *†. Factor de crecimiento insulinoide-1 *†. Activina-A.</p>	<p><b>Matriz extracelular</b> Decorina de las células musculares lisas aórticas. Colágeno tipo IV. Precursor del β-amiloide. Proteína-40 de membrana. Laminina B1 y B2.</p>
<p><b>Factores de coagulación</b> Fibrinógeno; factor tisular. Activador de plasminógeno uroquinasa †. Inhibidor tipo 1 y 2 del activador del plasminógeno. Proteasa nexina-1†.</p>	<p><b>Otros</b> Proteína constitutiva de choque térmico p70. Protein quinasa activadora p42. Ornitina decarboxilasa. Heme-oxigenasa. Subunidad α proteína G. Decarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos.</p>

\* transcripción aumentada.

† Estabilización / aumento de la vida media del mRNA.

**Tabla 6.** Genes cuya expresión es disminuida por IL-1.

<b>Genes de mantenimiento</b> Albúmina; fosfatasa alcalina. Citocromo p450c17; p450 IIBI; IID.	<b>Citoquinas</b> TGFβ-1; factor de crecimiento insulinoide (en células de Leydig).
<b>Receptores</b> TNFRp55†. IL-1R tipo I †. PDGF α R*.	<b>Otros</b> CD34 en endotelio. Peroxidasa tiroidea. Tiroglobulina. Glutaminasa en fibroblastos.
<b>Proteínas de la matriz extracelular</b> Fibronectina* y trombospondina*. Proteoglicanos (condroitín sulfato). Colágeno tipo II †.	

\* transcripción aumentada.

† Estabilización / aumento de la vida media del mRNA.

con otras citoquinas o pequeñas moléculas mediadoras. Además, es considerada la citoquina pro inflamatoria más importante junto con el TNF<sup>5</sup> y la acción de estas citoquinas es en gran parte redundante.

Experimentos *in vitro* e *in vivo* han mostrado múltiples efectos biológicos tanto de IL-1α como de IL-1β, sin mucha especificidad. La base para la gran variedad de propiedades de la IL-1 es el efecto de esta única citoquina en la expresión de varios genes<sup>2</sup>, como es el caso de aquellos genes inducibles que responden a retos endógenos o exógenos (Tabla 5). Esto incluye la habilidad de IL-1α e IL-1β para aumentar la expresión de la familia de genes de IL-1. En forma similar, los genes de otras citoquinas inflamatorias, factores de crecimiento de linfocitos, factores estimuladores de colonias y factores de crecimiento mesenquimal, son estimulados por IL-1. En contraste, algunos genes expresados constitutivamente son regulados negativamente por IL-1 (Tabla 6).

La expresión aumentada de COX2, iNOS y PLA2, induce la producción de prostaglandina E2, óxido nítrico y factor activador plaquetario, respectivamente. Estos mediadores son responsables de los principales efectos biológicos de IL-1, que incluyen: aumento de expresión de moléculas de adhesión celular en los sitios de inflamación, activación de fagocitos, coestimulación de células presentadoras de antígenos y linfocitos T, proliferación de linfocitos B, hematopoyesis y resorción ósea.

La IL-18, como muchas otras citoquinas, actúa tanto en la inmunidad innata como en la adquirida

da<sup>36,48</sup>. La IL-18 induce la proliferación de clones Th1 y regula positivamente la expresión de IL-2Rα y la producción de IFN-γ, TNF-α y GM-CSF por estas células. Además de su función coestimuladora de citoquinas Th1, la IL-18 aumenta la citotoxicidad de las células T<sup>35</sup> y estimula la expresión de Fas ligando en las células asesinas naturales (NK). También actúa directamente como una citoquina pro inflamatoria induciendo las quimoquinas CC y CXC, IL-8 e IL-18 en sí misma<sup>36</sup>. Esta citoquina tiene acción sinérgica con IL-12.

### Interleuquina-1 y enfermedad

Por sus propiedades pro inflamatorias y su papel en la respuesta inmune innata se ha pensado que la IL-1 podría estar implicada en los mecanismos fisiopatológicos de una amplia gama de enfermedades. Actualmente, hay un interés creciente en el estudio de los polimorfismos de los genes que codifican para cada uno de los miembros de la superfamilia de la IL-1, que parecen afectar la expresión proteica de estas citoquinas ya sea por aumento o por defecto, y de esta manera afectar el fenotipo de la enfermedad. Por otro lado, polimorfismos en los receptores de la IL-1 podrían también jugar un papel importante. Hasta la fecha los resultados extraídos de múltiples estudios son controversiales. En la Tabla 7 se mencionan los principales polimorfismos estudiados y su asociación con ciertas condiciones patológicas en diferentes poblaciones.

**Tabla 7.** Asociación de los polimorfismos de IL-1 y diferentes condiciones patológicas.

Condición patológica	Polimorfismo	Asociación (ref.)	Observaciones
Aborto recurrente idiopático	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(49)</sup>	Alelo T. Caucásicos
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(50,51)</sup>	Alelo A2
Alcoholismo	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(52)</sup>	Alelo A1. Hombres españoles
Alopecia areata	IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(53)</sup>	Combinación con loci KM (IG $\alpha$ cadena liviana)
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(54,55)</sup>	Severidad
Alteraciones cerebrales en esquizofrénicos	IL-1 $\beta$ -511	Sí <sup>(56)</sup>	
Altos Niveles de IgG3	IL-1 $\alpha$ -889	Sí <sup>(57)</sup>	Suecia. Homocigotos 1.1
Altos Niveles de IgM	IL-1 $\alpha$ -889	Sí <sup>(57)</sup>	Suecia. Homocigotos 1.1
Altos niveles de IL-1 $\beta$ en plasma	IL-1 $\alpha$ -889	Sí <sup>(58)</sup>	Finlandia, donantes sanos
Altos niveles de IL-10 en plasma	IL-1 $\alpha$ -889	Sí <sup>(59)</sup>	Finlandia, donantes sanos
Alveolitis Fibrosante	IL-1Ra, +2018	Sí <sup>(60)</sup>	Alelo 2. Inglaterra, Italia.
ANCA perinucleares en Colitis ulcerativa	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(61)</sup>	Genotipo A1/A2. España
Artritis juvenil crónica	IL-1 $\alpha$ (CA)n intrón 5	No <sup>(62)</sup>	Reino Unido
	IL-1 $\alpha$ -889	No <sup>(62)</sup>	
Artritis juvenil idiopática	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(63)</sup>	Alelo A2. Inglaterra, Turquía, República Checa
Artritis juvenil pauciarticular crónica de inicio precoz	IL-1 $\alpha$ (CA)n intrón 5	No <sup>(64)</sup>	
Artritis reumatoide	IL-1 $\alpha$ (CA)n intrón 5	No <sup>(65)</sup>	
	IL-1 $\alpha$ intrón 6	No <sup>(66)</sup>	
	IL-1 $\alpha$ -889	Sí <sup>(67)</sup>	Francia. Alelo 2. Mayor severidad
	IL-1 $\alpha$ +4845	No <sup>(68)</sup>	
	IL-1 $\beta$ -511	No <sup>(69)</sup>	
		Sí <sup>(68)</sup>	Progresión menos severa

(Continuación Tabla 7)

Artritis reumatoide (continuación)	IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(69-72)</sup>	Alelo T. Predictivo de enfermedad erosiva. Actividad de la enfermedad. Aumenta la destrucción articular
		No <sup>(68, 73)</sup>	
	IL-1Ra + 2017	Sí <sup>(74)</sup>	Susceptibilidad
		No <sup>(68)</sup>	
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(69,75)</sup>	
		Sí <sup>(73)</sup>	Baja actividad inflamatoria
Haplotipo IL-1 $\alpha$ -889 + IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(70)</sup>	Haplotipo A2/A1. Aumenta la resorción ósea	
Haplotipo IL-1 $\beta$ +3953 + IL-1Ra intron 2 VNTR	Sí <sup>(71)</sup>	Haplotipo A2/A2 Suecia. Protector de complicaciones cardiovasculares.	
Artritis reumatoidea juvenil	IL-1 $\alpha$ -889	Sí <sup>(76)</sup>	Noruega
Atopia	IL-1 $\alpha$ +4885	Sí <sup>(77)</sup>	Alelo 2 protector
Atrofia sistémica múltiple	IL-1 $\alpha$ -889	Sí <sup>(78)</sup>	Japón. Alelo 2 protector
	IL-1 $\beta$ -511	Sí <sup>(78)</sup>	Japón. Alelo 2 protector
Cáncer cervical	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(79)</sup>	Alelo 2
Cáncer de mama	IL-1 $\alpha$ -889	No <sup>(80)</sup>	Alelo T . Japón
	IL-1 $\beta$ 31	Sí <sup>(80)</sup>	
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(80)</sup>	
Cáncer esofágico células escamosas	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(81)</sup>	Homocigotos A2/A2
Cáncer gástrico	IL-1 $\beta$ -511	No <sup>(82)</sup>	Japón
		Sí <sup>(83, 84)</sup>	Japón. Niveles altos de IL-1 $\beta$ en la mucosa gástrica, inflamación y atrofia en homocigotos TT <sup>(84)</sup>

(Continuación Tabla 7)

	IL-1Ra intron 2 VNTR	Sí <sup>(81, 83-84)</sup>	Japón. Alelo A2 Niveles altos de IL-1 $\beta$ en la mucosa gástrica, inflamación y atrofia
Cáncer gástrico no cardial	IL-1 $\beta$ -511	Sí <sup>(81)</sup>	Riesgo elevado alelo T
Cáncer gástrico por <i>H.pylori</i>	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(85)</sup>	Taiwán
	IL-1 $\beta$ -511	No <sup>(85)</sup>	Taiwán
	IL-1 $\beta$ -31	No <sup>(85)</sup>	Taiwán
		Sí <sup>(86)</sup>	
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(85)</sup>	Taiwán
Sí <sup>(86)</sup>			
Cáncer ovárico	IL-1 $\alpha$ -889	No <sup>(87)</sup>	
	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(87)</sup>	
	IL-1 $\beta$ -511	No <sup>(87)</sup>	
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(87)</sup>	
Cáncer pancreático	IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(88)</sup>	Disminuye sobrevivencia
Cantidad de CD4 en HIV	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(89)</sup>	Alelo A2
Carcinoma hepatocelular	IL-1 $\beta$ -31	Sí <sup>(90)</sup>	Japón. Homocigotos TT
	IL-1 $\beta$ -511	Sí <sup>(91)</sup>	Homocigotos TT
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(91)</sup>	
Cirrosis biliar primaria	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(92)</sup>	Alelo A1
	IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(92)</sup>	Homocigoto 1,1
Colangitis esclerosante primaria	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(93)</sup>	Alelo T
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(93)</sup>	Alelo A2
Colitis ulcerativa	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(94)</sup>	Alelo T
	IL-1Ra nt8061	Sí <sup>(95)</sup>	
	IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(95)</sup>	Alelo T
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(94)</sup>	
		No <sup>(96)</sup>	España
		Sí <sup>(13)</sup>	Judíos
Colonización vaginal por <i>Ureaplasma urealyticum</i>	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(97)</sup>	Alelo A2. Asociación negativa

*(Continuación Tabla 7)*

Desprendimiento corneal en vasculitis sistémica	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(98)</sup>	
Disminución de la función pulmonar	Haplotipo IL-1Ra intrón 2 VNTR + IL-1 $\beta$ -511	Sí <sup>(99)</sup>	Haplotipo TT. Fumadores
Seronegatividad EBV	IL-1 $\beta$ -511	Sí <sup>(100)</sup>	
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Débil <sup>(100)</sup>	
Enfermedad coronaria	IL-1 $\beta$ -511	No <sup>(101)</sup>	
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(101)</sup>	
Enfermedad coronaria de un solo vaso	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(102)</sup>	Reino Unido. Alelo A2
Enfermedad coronaria de un solo vaso y multivasos	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(102)</sup>	Reino Unido
	IL-1 $\beta$ -511	No <sup>(102)</sup>	
	IL-1 $\alpha$ -889	No <sup>(102)</sup>	
Enfermedad coronaria multivasos	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(102)</sup>	Alelo A2. Reino Unido
Enfermedad de Alzheimer	IL-1 $\alpha$ -889	No <sup>(103,104)</sup>	
		Sí <sup>(105,106)</sup>	USA, Alemania, España
		Sí <sup>(107)</sup>	Reino Unido – USA La expresión aumentada de IL-1 en el cerebro de pacientes con Alzheimer se relaciona con la génesis y acumulación de placas de $\beta$ -amiloide
		Sí <sup>(108)</sup>	USA Deterioro cognitivo acelerado
		Sí <sup>(103)</sup>	Progresión de placas Seniles/neuríticas
	IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(109)</sup>	En conjunción con un genotipo T,T en el gen ACT
Enfermedad de Alzheimer precoz	IL-1 $\alpha$ -889	Sí <sup>(110,111)</sup>	Italia, USA
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(111)</sup>	Alelo A2
Enfermedad de Graves	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(112)</sup>	
		No <sup>(113)</sup>	Caucásicos. Norte América
	IL-1 $\alpha$ +4885	No <sup>(113)</sup>	Caucásicos. Norte América

(Continuación Tabla 7)

Enfermedad de Graves y Oftalmopatía de Graves	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(114)</sup>	Caucásicos
Enfermedad de Parkinson	IL-1 $\alpha$ -889	No <sup>(115,116)</sup>	Alemania <sup>(115)</sup>
	IL-1 $\beta$ -511	No <sup>(117)</sup>	Menor edad de aparición en homocigotos 1.1
		Sí <sup>(115,116,118)</sup>	Alemania, Finlandia
Enfermedad de Parkinson precoz	IL-1 $\beta$ -511	Sí <sup>(119)</sup>	Severidad aumentada para homocigotos 1.1
Enfermedad inflamatoria intestinal	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(120)</sup>	Caucásicos
		Sí <sup>(121)</sup>	Sudafricanos blancos
	IL-1 $\beta$ +3953 + IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(122)</sup>	
	IL-1 $\beta$ -511	Sí <sup>(123)</sup>	
	IL-1 $\beta$ -511 y +3953	Sí <sup>(124)</sup>	Determina severidad
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(120,125)</sup>	
		Sí <sup>(126-129)</sup>	
Adhesiones peritoneales	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(130)</sup>	Mujeres caucásicas
Enfermedad isquémica cardíaca	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(131)</sup>	
Enfermedad meningocócica	IL-1 $\beta$ -511	Sí <sup>(132)</sup>	Severidad aumentada para homocigotos cualquier alelo
Enfermedad periodontal	IL-1 $\alpha$ -889	Sí <sup>(133,134)</sup>	Reino Unido Niveles altos de IL-1 $\alpha$ en fluido gingival crevicular
			Caucásicos norte Europa
	IL-1 $\alpha$ +4845	No <sup>(135)</sup>	Grecia
		No <sup>(136)</sup>	Japón
		Sí <sup>(137)</sup>	Población de ascendencia China
Haplotipo IL-1 $\alpha$ +4845 e IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(138,139)</sup>	Severidad	

(Continuación Tabla 7)

Enfermedad periodontal (Continuación)	Genotipo IL-1	Sí <sup>(11,134)</sup>	Caucásicos norte Europa Sri Lanka
	IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(140-142)</sup>	
		No <sup>(135-137,143)</sup>	Afroamericanos, Japón, Población de ascendencia China, Grecia
	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(89)</sup>	Japón
	IL-1 $\beta$ -511	No <sup>(136)</sup>	Japón
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(136)</sup>	Japón
	IL-1Ra intrón 2 VNTR y IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(144)</sup>	Haplotipo A2/A2. Genotipos combinados aumentan riesgo en fumadores
Epilepsia con localización relacionada	IL-1 $\beta$ -511	Sí <sup>(145)</sup>	
Epilepsia del lóbulo temporal	IL-1 $\alpha$ -889	No <sup>(146)</sup>	Japón
	IL-1 $\beta$ -511	No <sup>(147)</sup>	
Epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo	IL-1 $\beta$ -511	Posible Homocigotos TT <sup>(146)</sup>	Japón. Modula efectos de neurotransmisores neurotóxicos liberados durante excitación o inflamación del SNC. Regula dillo de cicatrices gliales en sitios de injuria de SNC.
EPOC	IL-1 $\beta$ -511	No <sup>(148)</sup>	
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(148)</sup>	Alelo A2
Escleroderma	IL- $\alpha$ -889, +4729, +4845	Sí <sup>(149)</sup>	Haplotipo CTG. Japón. Susceptibilidad y severidad
Esclerosis múltiple	IL-1 $\alpha$ (CA)n intrón 5	No <sup>(150)</sup>	Alemania
	IL-1 $\alpha$ -889	No <sup>(151,152)</sup>	
	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(152-154)</sup>	
	IL-1 $\beta$ -511	No <sup>(151,152)</sup>	
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(150, 152, 154-157)</sup>	Alemania
		Sí <sup>(158-160)</sup>	Susceptibilidad y curso de la enfermedad (Italia)
	Haplotipo IL-1Ra intrón 2 VNTR y IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(161)</sup>	Haplotipo A2/A2. Holanda (Peor pronóstico). Progresión

(Continuación Tabla 7)

Espondilitis anquilosante	IL-1 $\alpha$ -889	No <sup>(162)</sup>	
	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(163)</sup>	Caucásicos Holanda
	IL-1 $\beta$ -511	No <sup>(162,163)</sup>	Caucásicos Holanda Escoceses
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(162,163)</sup>	Alelo A2. Caucásicos-Holanda, Escoceses
Espondiloartropatías	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(164)</sup>	
	IL-1Ra intrón2 VNTR	No <sup>(164)</sup>	
Esquizofrenia	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(165)</sup>	China
	IL-11 $\alpha$ -889	Sí <sup>(166)</sup>	Alelo 2. Finlandia.
	IL-1 $\beta$ -511, IL-1 $\alpha$ -889, IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(166)</sup>	Haplotipo 1.2.1
Estenosis secundaria a angioplastia	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(167)</sup>	Alelo A2 protector
Estomatitis aftosa Recurrente	IL-1 $\beta$ -511	Sí <sup>(168)</sup>	Homocigotos CC
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(168)</sup>	Homocigotos 1.1
Enfermedad injerto contra hospedero	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(169)</sup>	Protector. Alelo 2 en el donante
Fibrosis hepática alcohólica	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(170)</sup>	Japón
Granulomatosis de Wegener	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(171)</sup>	
Hepatitis autoinmune Tipo I	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(172,173)</sup>	
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(172,173)</sup>	
Hepatitis alcohólica	IL-1 $\beta$ -511 y +3953	Sí <sup>(174)</sup>	Japón
IDDM  (Diabetes mellitus tipo 1A)	IL-1R1 RFLP-A	No <sup>(175)</sup>	
		Sí <sup>(29,176,177)</sup>	Dinamarca. IL-1 es citotóxica para las células $\beta$ de los islotes del páncreas <sup>(29)</sup>
	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(175,178)</sup>	
	IL-1 $\beta$ -511	No <sup>(175)</sup>	
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(175)</sup>	Dinamarca
Sí <sup>(176)</sup>		Dinamarca	
IDDM (con nefropatía)	IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(179)</sup>	Alelo T. Norte de Irlanda

(Continuación Tabla 7)

IDDM (DR3-/DR4-)	IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(25)</sup>	Alelo T
IDDM y No IDDM (Nefropatía)	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(180)</sup>	
Infarto agudo del miocardio	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(181)</sup>	
Infección <i>H.pylori</i>	IL-1 $\alpha$ -889	No <sup>(182)</sup>	
	IL-1 $\beta$ -31	Sí <sup>(182, 183)</sup>	Susceptibilidad <sup>(182)</sup> Brasileros de ascendencia japonesa <sup>(183)</sup>
	IL-1 $\beta$ -511	Sí <sup>(182)</sup>	
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(182)</sup>	
Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado	IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(184)</sup>	Alelo T
Leucemia mieloide aguda (secundaria)	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(185)</sup>	
Liquen escleroso	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Si <sup>(186)</sup>	
Lupus Eritematoso Sistémico	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(187)</sup>	Reino Unido
		Sí <sup>(188,189)</sup>	Severidad
		Sí <sup>(190)</sup>	Suecia. En LD con HLA DR17, DQ2
Malaria ( <i>P. falciparum</i> )	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(191)</sup>	Gambia
Miastenia gravis	IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(192)</sup>	Alelo T
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(155)</sup>	
Mieloma múltiple	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(193)</sup>	
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(193)</sup>	
Migraña con aura	IL-1 $\alpha$ -889	Sí <sup>(194)</sup>	Alelo 2. Edad de aparición más temprana
Miopatías inflamatorias idiopáticas juveniles	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(195)</sup>	Alelo A1. Caucásicos Alelo A3. Afroamericanos
Nefritis Henoch-Schonlein	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(196)</sup>	
Nefropatía epidémica	IL-1 $\beta$ -511	Sí <sup>(197)</sup>	Protector
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(197)</sup>	Alelo A2 protector
Nefropatía por IgA	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(198)</sup>	Alelo A2

(Continuación Tabla 7)

Osteoporosis	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(199)</sup>	IL-1Ra inhibe los efectos estimuladores de IL-1 en resorción ósea.
	IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(200)</sup>	
Osteoporosis (fracturas)	IL-1 $\beta$ -511	No <sup>(17)</sup>	IL-1 $\beta$ es un estimulador de la resorción ósea
	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(17)</sup>	
	IL-1 $\beta$ +3877	No <sup>(17)</sup>	
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(17)</sup>	
Osteoporosis en enfermedad intestinal inflamatoria	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(201)</sup>	
Osteoporosis postmenopáusica	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(202-203)</sup>	España <sup>(203)</sup>
Parto pretérmino espontáneo	IL-1 $\beta$ +3953	Sí <sup>(204)</sup>	Alelo 1. Bebés de origen africano
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(204)</sup>	Alelo A2. Bebés de origen hispano
Polimialgia reumática	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(205)</sup>	
	IL-1 $\beta$ -511	No <sup>(205)</sup>	
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(205)</sup>	Alelo A2. Susceptibilidad, no severidad
Polimiositis y Dermatomiositis.	IL-1Ra intrón 2 VNTR	No <sup>(206)</sup>	Niveles elevados de IL-1Ra mRNA y proteína en suero de pacientes con PM/DM activa.
Preeclampsia	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(207)</sup>	Holanda
	IL-1 $\beta$ -511	No <sup>(207)</sup>	
Púrpura Trombocitopénica inmune crónica	IL-1 $\alpha$ -889	No <sup>(208)</sup>	Caucásicos
Reactividad a tuberculina (Mantoux)	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(209)</sup>	Alelo A2. IL-1Ra es inducida por <i>M. tuberculosis</i>
Rechazo crónico de trasplantes torácicos	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(210)</sup>	Homocigotos 1.1
Reestenosis secundaria a sten coronario	IL-1Ra, +2018	Sí <sup>(211)</sup>	Alelo 2. Protector
Sepsis	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(212)</sup>	
	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(212)</sup>	Alelo 2. Susceptibilidad a sepsis severa

(Continuación Tabla 7)

Silicosis	IL-1 $\beta$ +3953	No <sup>(213)</sup>	
Síndrome de Sjögren	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(75)</sup>	Severidad
Tuberculosis pleural	IL-1Ra intrón 2 VNTR A2 (-) / IL-1 $\beta$ +3953 A1(+)	Sí <sup>(209)</sup>	IL-1Ra es inducida por <i>M. tuberculosis</i>
Úlcera péptica	IL-1 $\beta$ +3953 Alelo T , IL-1Ra VNTR	Sí <sup>(214)</sup>	Severidad
Vestibulitis vulvar	IL-1Ra intrón 2 VNTR	Sí <sup>(215)</sup>	Alelo 2. Susceptibilidad y/o severidad.

## Referencias

- Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: s1-s13.
- Dinarello CA, Moldawer LL. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. Thousands Oaks, Amgen Inc; 1999 p.19-35.
- Dripps DJ, Brandhuber BJ, Thompson RC, Eisenberg SP. Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist binds to the 80-kDa IL-1 receptor but does not initiate IL-1 signal transduction. *J Biol Chem* 1991; 266: 10331-10336.
- Eisenberg SP, Brewer MT, Verderber E, Heimdal P, Brandhuber BJ, Thompson RC. Interleukin 1 receptor antagonist is a member of the interleukin 1 gene family: evolution of a cytokine control mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 5232-5236.
- Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87: 2095-2147.
- Nicklin MJH, Weith A, Duff GW. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , and interleukin-1 receptor antagonist genes. *Genomics* 1993; 19: 382-384.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispmim?147720>
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=nucleotide&list\\_uids=27368251&dopt=GenBank](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=nucleotide&list_uids=27368251&dopt=GenBank)
- Laurincová B. Interleukin-1 family: from genes to human disease. *Acta Univ. Palacki. Olomuc.* 2000; 143: 19-29.
- Kalina U, Ballas K, Koyama N, Kauschat D, Miething C, Arnemann J, et al. Genomic organization and regulation of the human interleukin-18 gene. *Scand J Immunol* 2000; 52: 525-530.
- Kornman KS, Di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol* 1998; 3 : 327-338.
- Tarlow JK, Blakemore AI, Lennard A, Solari R, Hughes HN, Steinkasserer A et al. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat. *Hum Genet* 1993; 91: 403-404.
- Tountas NA, Casini-Raggi V, Yang H, Di Giovine FS, Vecchi M, Kam L et al. Functional and ethnic association of allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999; 117: 806-813.
- Danis VA, Millington M, Hyland VJ, Grennan D. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 303-310.
- Hurme M, Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1 $\beta$  genes. *Eur J Immunol* 1998; 28: 2598-2602.
- Guasch JF, Bertina RM, Reitsma PH. Five novel intragenic dimorphisms in the human interleukin-1 genes combine to high informativity. *Cytokine* 1996; 8: 598-602.
- Langdahl BL, Lokke E, Carstens M, Stenkjaer LL, Eriksen EF. Osteoporotic fractures are associated with an 86-base pair repeat polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene but not with polymorphisms in the interleukin-1 $\beta$  gene. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 402-414.
- Zuliani G, Hobbs HH. A high frequency of length polymorphisms in repeated sequences adjacent to Alu sequences. *Am J Hum Genet* 1990 46: 963-969.
- Dominici R, Cattaneo M, Malferrari G, Archi D, Mariani C, Grimaldi LM et al. Cloning and functional analysis of the allelic polymorphism in the transcription regulatory region of interleukin-1 alpha. *Immunogenetics* 2002; 54: 82-86.
- Todd S, Naylor SL. Dinucleotide repeat polymorphism in the human interleukin 1, alpha gene (IL1A). *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 3756.
- Epplen C, Frank G, Gomolka M, Albert E, Nurnberg P, Epplen JT. Dinucleotide repeat polymorphism in the human IL1A gene. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1710.
- Bailly S, Di Giovine FS, Duff GW. Polymorphic tandem repeat region in interleukin-1 alpha intron 6. *Hum Genet* 1993; 91: 85-86.
- Bailly S, Di Giovine FS, Blakemore AI, Duff GW. Genetic polymorphism of human interleukin-1 alpha. *Eur J Immunol* 1993; 23: 1240-1245.
- Bailly S, Israel N, Fay M, Gougerot-Pocidal MA, Duff GW. An intronic polymorphic repeat sequence modulates interleukin-1 alpha gene regulation. *Mol Immunol* 1996; 33: 999-1006.
- Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1

- beta) gene correlates with IL-1 beta secretion *in vitro*. Eur J Clin Invest 1992; 22: 396-402.
26. Dominici R, Malferrari G, Mariani C, Grimaldi L, Biunno I. The Interleukin 1-beta exonic (+3953) polymorphism does not alter *in vitro* protein secretion. Exp Mol Pathol 2002; 73: 139-141.
  27. Di Giovine FS, Takhsh E, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1 beta gene (IL1 beta). Hum Mol Genet 1992; 1: 450.
  28. Giedraitis V, He B, Huang WX, Hillert J. Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation. J Neuroimmunol ; 112: 146-152.
  29. Bergholdt R, Karlsen AE, Johannesen J, Hansen PM, Dinarello CA, Nerup J et al. Characterization of polymorphisms of an interleukin 1 receptor type 1 gene (IL1RI) promoter region (P2) and their relation to insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). The Danish Study Group of Diabetes in Childhood. Cytokine 1995 ; 7 : 727-733.
  30. Bergholdt R, Larsen ZM, Andersen NA, Johannesen J, Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T, et al. Characterization of new polymorphisms in the 5' UTR of the human interleukin-1 receptor type 1 (IL1R1) gene: linkage to type 1 diabetes and correlation to IL-1RI plasma level. Genes Immun 2000; 1: 495-500.
  31. Sitara D, Olomolaiye O, Wood N, Keen L, Morse H, Elson C et al. Identification of novel single nucleotide polymorphisms in intron 1B and exon 1C of the human interleukin-1 receptor type 1 (IL-1R1) gene. Genes Immun 1999; 1: 161-163.
  32. Mosley B, Urdal DI, Prickett Ks, Larsen A, Cosman D, Conlon PJ et al. The interleukin-1 receptor binds the human interleukin-1 alpha precursor but not the interleukin-1 beta precursor. J Biol Chem 1987; 262: 2941-2944.
  33. Kobayashi Y, Yamamoto K, Saïdo T, Kawasaki H, Oppenheim JJ, Matsushima K. Identification of calcium-activated neutral protease as a processing enzyme of human interleukin 1 alpha. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 5548-5552.
  34. Arend WP, Gabay C. Physiologic role of interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis Res 2000; 2: 245-248.
  35. Gracie JA, Forsey RI, Chan WL, Gilmour A, Leung BP, Greer MR et al. A proinflammatory role for IL-18 in rheumatoid arthritis. J Clin Invest 1999; 104: 1393-1401.
  36. Dayer JM. Interleukin-18, rheumatoid arthritis, and tissue destruction. J Clin Invest 1999; 104: 1337-1339.
  37. Dunne A, O'Neill L. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal transduction during inflammation and host defense. Sci STKE 2003; 171:re3.
  38. Rock FL, Hardiman G, Timans JC, Kastelein RA, Bazan JF. A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 588-593.
  39. Neumann D, Kollwe C, Martin MU, Boraschi D. The membrane form of the type II IL-1 receptor accounts for inhibitory function. J Immunol 2000; 165: 3350-3357.
  40. Lang D, Knop J, Wesche H, Raffetseder U, Kurrle R, Boraschi D et al. The type II IL-1 receptor interacts with the IL-1 receptor accessory protein: a novel mechanism of regulation of IL-1 responsiveness. J Immunol 1998 ; 161: 6871-6877.
  41. Sims JE, Gayle MA, Slack JL, Alderson MR, Bird TA, Giri JG et al. Interleukin 1 signaling occurs exclusively via the type I receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1993.; 90: 6155-6159.
  42. Cullinan EB, Kwee L, Nunes P, Shuster DJ, Ju G, McIntyre KW et al. IL-1 receptor accessory protein is an essential component of the IL-1 receptor. J Immunol 1998; 161: 5614-5620.
  43. Debets R, Timans JC, Churakowa T, Zurawski S, de Waal Malefyt R, Moore KW et al. IL-18 receptors, their roles in ligand binding and function: Anti-IL-1RacPL antibody, a potent antagonist of IL-18. J Immunol 2000; 165: 4950-4956.
  44. Kim SH, Azam T, Yoon DY, Reznikov LL, Novick D, Rubinstein M et al. Site-specific mutations in the mature form of human IL-18 with enhanced biological activity and decreased neutralization by IL-18 binding protein. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 3304-3309.
  45. Wesche H, Korherr C, Kracht M, Falk W, Resch K, Martin MU. The interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1RacP) is essential for IL-1-induced activation of interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK) and stress-activated protein kinases (SAP kinases). J Biol Chem 1997; 272: 7727-7731.
  46. Huang J, Gao X, Li S, Cao Z. Recruitment of IRAK to the interleukin 1 receptor complex requires interleukin 1 receptor accessory protein. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 2829-2832.
  47. Jensen LE, Muzio M, Mantovani A, Whitehead AS. IL-1 signaling cascade in liver cells and the involvement of a soluble form of the IL-1 receptor accessory protein. J Immunol 2000; 164: 5277-86.
  48. Swain SL. Interleukin 18: tipping the balance towards a T helper cell 1 response. J Exp Med 2001; 194:F11-14.
  49. Hefler LA, Tempfer CB, Unfried G, Schneeberger C, Lessl K, Nagele F et al. A polymorphism of the interleukin-1beta gene and idiopathic recurrent miscarriage. Fertil Steril 2001; 76: 377-379.
  50. Tempfer C, Unfried G, Lessl K, Nagele F, Huber JC. Interleukin-1 receptor antagonist polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage. Obstet Gynecol 2001; 97: S31.
  51. Unfried G, Tempfer C, Schneeberger C, Widmar B, Nagele F, Huber JC. Interleukin 1 receptor antagonist polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage. Fertil Steril 2001; 75: 683-687.
  52. Pastor IJ, Laso FJ, Ávila JJ, Rodríguez RE, González-Sarmiento R. Polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with alcoholism in Spanish men. Alcohol Clin Exp Res 2000; 24: 1479-1482.
  53. Galbraith GM, Palesch Y, Gore EA, Pandey JP. Contribution of interleukin 1beta and KM *loci* to alopecia areata. Hum Hered 1999; 49: 85-89.
  54. Tarlow JK, Clay FE, Cork MJ, Blakemore AI, McDonagh AJ, Messenger AG et al. Severity of alopecia areata is associated with a polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene. J Invest Dermatol 1994; 103: 387-390.
  55. Cork MJ, Tarlow JK, Clay FE, Crane A, Blakemore AI, McDonagh AJ et al. An allele of the interleukin-1 receptor antagonist as a genetic severity factor in alopecia areata. J Invest Dermatol 1995; 104: 15S-16S.
  56. Meisenzahl EM, Rujescu D, Kirner A, Giegling I, Kathmann N, Leinsinger G et al. Association of an interleukin-1beta genetic polymorphism with altered brain structure in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2001; 158: 1316-1319.

57. Kilpinen S, Laine S, Hulkkonen J, Hurme M. Immunoglobulin G3 and immunoglobulin M isotype plasma levels are influenced by interleukin-1alpha genotype. *Scand J Immunol.* 2003;57: 296-302.
58. Hulkkonen J, Laippala P, Hurme M. A rare allele combination of the interleukin-1 gene complex is associated with high interleukin-1 beta plasma levels in healthy individuals. *Eur Cytokine Netw.* 2000; 11: 251-255.
59. Kilpinen S, Huhtala H, Hurme M. The combination of the interleukin-1alpha (IL-1alpha-889) genotype and the interleukin-10 (IL-10 ATA) haplotype is associated with increased interleukin-10 (IL-10) plasma levels in healthy individuals. *Eur Cytokine Netw.* 2002; 13(1): 66-71.
60. Whyte M, Hubbard R, Meliconi R, Whidborne M, Eaton V, Bingle C et al. Increased risk of fibrosing alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 755-758.
61. Papo M, Quer JC, Gutiérrez C, Broch M, Casellas F, Pastor R M et al. Genetic heterogeneity within ulcerative colitis determined by an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 413-420.
62. Donn RP, Farhan AJ, Barrett JH, Thomson W, Worthington J, Ollier WE. Absence of association between interleukin 1 alpha and oligoarticular juvenile chronic arthritis in UK patients. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 171-175.
63. Vencovsky J, Jarosova K, Ruzickova S, Nemcova D, Niederlova J, Ozen S et al. Higher frequency of allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2387-2391.
64. Epplen C, Rumpf H, Albert E, Haas P, Truckenbrodt H, Epplen, J. Immunoprinting excludes many potential susceptibility genes as predisposing to early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis except HLA class II and TNF. *Eur J Immunogenet* 1995; 22: 311.
65. Gomolka M, Menninger H, Saal JE, Lemmel EM, Albert ED, Niwa O et al. Immunoprinting: various genes are associated with increased risk to develop rheumatoid arthritis in different groups of adult patients. *J Mol Med* 1995; 73: 19-29.
66. Bailly S, Hayem G, Fay M, Kahn MF, Gougerot-Pocidal MA. Absence of correlation between IL-1 alpha intron 6 polymorphism and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 1123-1126
67. Jouvenne P, Chaudhary A, Buchs N, Giovine FS, Duff GW, Miossec P. Possible genetic association between interleukin-1alpha gene polymorphism and the severity of chronic polyarthritis. *Eur Cytokine Netw* 1999; 10: 33-36.
68. Genevay S, Di Giovine FS, Perneger TY, Silvestri T, Stingelin S, Duff G et al. Association of interleukin-4 and interleukin-1B gene variants with Larsen score progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 303-309.
69. Cantagrel A, Navaux F, Loubet-Lescoulie P, Nourhashemi F, Enault G, Abbal M et al. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1093-1100.
70. Zhang X, Llamado L, Pillay I, Price P, Will R. Interleukin-1 gene polymorphism disease activity and bone mineral metabolism in rheumatoid arthritis. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 46-49.
71. Cvetkovic JT, Wallberg-Jonsson S, Stegmayr B, Rantapaa-Dahlqvist S, Lefvert AK. Susceptibility for and clinical manifestations of rheumatoid arthritis are associated with polymorphisms of the TNF-alpha, IL-1beta, and IL-1RA genes. *J Rheumatol* 2002; 29: 212-219.
72. Buchs N, Di Giovine FS, Silvestri T, Vannier E, Duff GW, Miossec P. IL-1B and IL-1RA gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: interaction with their plasma levels. *Genes Immun* 2001; 2: 222-228.
73. Huang CM, Tsai FJ, Wu JY, Wu MC. Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 225-228.
74. Kaijzel EL, Van Dongen H, Bakker AM, Breedveld FC, Huizinga TW, Verweij CL. Relationship of polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 2002; 59: 122-126.
75. Perrier S, Coussediere C, Dubost JJ, Albuissou E, Sauvezie B. IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) gene polymorphism in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 87: 309-313.
76. McDowell TL, Symons JA, Ploski R, Forre O, Duff GW. A genetic association between juvenile rheumatoid arthritis and a novel interleukin-1 alpha polymorphism. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 221-228.
77. Karjalainen J, Hulkkonen J, Pessi T, Huhtala H, Nieminen MM, Aromaa A et al. The IL1A genotype associates with atopy in nonasthmatic adults. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 429-434.
78. Nishimura M, Kawakami H, Komure O, Maruyama H, Morino H, Izumi Y et al. Contribution of the interleukin-1beta gene polymorphism in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2002; 17: 808-811.
79. Mustea A, Sehoul J, Konsgen D, Stengel D, Sofroni D, Lichtenegger W. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1RA) polymorphism in women with cervical cancer. *Anticancer Res* 2003; 23: 1099-1102.
80. Ito LS, Iwata H, Hamajima N, Saito T, Matsuo K, Mizutani M et al. Significant reduction in breast cancer risk for Japanese women with interleukin 1B -31 CT/TT relative to CC genotype. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32: 398-402.
81. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124: 1193-1201.
82. Kato S, Onda M, Yamada S, Matsuda N, Tokunaga A, Matsukura N. Association of the interleukin-1 beta genetic polymorphism and gastric cancer risk in Japanese. *J Gastroenterol* 2001; 36: 696-699.
83. Machado JC, Pharoah P, Sousa S, Carvalho R, Oliveira C, Figueiredo C et al. Interleukin 1b and interleukin 1rn polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 823-829.
84. Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, Sakai K, Peterson LE, Graham DY et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1beta production in Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1793-1803.
85. Chang YT, Wu MS, Shun CT, Lin MT, Chang MC, Lin JT. Association of polymorphisms of interleukin-1 beta gene and Helicobacter pylori infection with the risk of gastric ulcer. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1474-1476.
86. El-Omar EM. The importance of interleukin 1beta in Helicobacter pylori associated disease. *Gut* 2001; 48: 743-747.

87. Hefler LA, Ludwig E, Lebrecht A, Zeillinger R, Tong-Cacsire D, Koelbl H et al. Polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster and ovarian cancer. *J Soc Gynecol Invest* 2002; 9: 386-390.
88. Barber MD, Powell JJ, Lynch SF, Fearon KC, Ross JA. A polymorphism of the interleukin-1 beta gene influences survival in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2000; 83: 1443-1447
89. Witkin SS, Linhares IM, Gerber S, Caetano ME, Seguro AC. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and circulating levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in Brazilian women. *J Virol* 2001; 75: 6242-6244.
90. Wang Y, Kato N, Hoshida Y, Yoshida H, Taniguchi H, Goto T et al. Interleukin-1beta gene polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2003;37: 65-71.
91. Tanaka Y, Furuta T, Suzuki S, Orito E, Yeo AE, Hirashima N et al. Impact of interleukin-1beta genetic polymorphisms on the development of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma in Japan. *J Infect Dis*. 2003;187: 1822-1825.
92. Arkwright PD, Chase JM, Babbage S, Pravica V, David TJ, Hutchinson IV. Atopic dermatitis is associated with a low-producer transforming growth factor beta(1) cytokine genotype. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 281-284.
93. Donaldson PT, Norris S, Constantini PK, Bernal W, Harrison P, Williams R. The interleukin-1 and interleukin-10 gene polymorphisms in primary sclerosing cholangitis: no associations with disease susceptibility/resistance. *J Hepatol* 2000; 32: 882-886.
94. Bouma G, Crusius JB, García-González MA, Meijer BU, Hellemans HP, Hakvoort RJ et al. Genetic markers in clinically well defined patients with ulcerative colitis (UC). *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 294-300
95. Stokkers Pc, Van Aken Be, Basoski N, Reitsma Ph, Tytgat GN, Van Deventer SJ. Five genetic markers in the interleukin 1 family in relation to inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 43: 33-39
96. González-Sarmiento R, Araoz P, Rodríguez R, Oliveira A, Fernández-Blanco I, Sánchez-Rodríguez A. Estudio de polimorfismos del gen IL1RN en pacientes españoles con colitis ulcerosa. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 778-779.
97. Jeremías J, Giraldo P, Durrant S, Ibeiro-Filho A, Witkin SS. Relationship between *Ureaplasma urealyticum* vaginal colonization and polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene. *J Infect Dis* 1999; 180: 912-914.
98. Mckibbin M, Clark B, Lee H, Isaacs JD, Gooi HC, Morrell AJ. No strong association between alleles of tumour necrosis factor alpha and interleukin-1 receptor antagonist and corneal melting associated with systemic vasculitis. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 395-398.
99. Joos L, Mcintyre L, Ruan J, Connett JE, Anthonisen NR, Weir TD et al. Association of IL-1beta and IL-1 receptor antagonist haplotypes with rate of decline in lung function in smokers. *Thorax* 2001; 56: 863-866.
100. Hurme M, Helminen M. Polymorphism of the IL-1 gene complex in Epstein-Barr virus seronegative and seropositive adult blood donors. *Scand J Immunol* 1998; 48: 219-222.
101. Vohnout B, Di Castelnuovo A, Trotta R, D'orazi A, Panniteri G, Montali A et al. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and risk of coronary artery disease. *Haematologica* 2003; 88: 54-60.
102. Francis SE, Camp NJ, Dewberry RM, Gunn J, Syrris P, Carter ND et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 861-866.
103. Pirskanen M, Hiltunen M, Mannermaa A, Iivonen S, Helisalml S, Lehtovirta M et al. Interleukin 1 alpha gene polymorphism as a susceptibility factor in Alzheimer's disease and its influence on the extent of histopathological hallmark lesions of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14: 123-127.
104. Green EK, Harris JM, Lemmon H, Lambert JC, Chartier-Harlin MC, St Clair D et al. Are interleukin-1 gene polymorphisms risk factors or disease modifiers in AD? *Neurology* 2002; 58: 1566-1568.
105. Du Y, Dodel RC, Eastwood BJ, Bales KR, Gao F, Lohmuller F et al. Association of an interleukin 1 alpha polymorphism with Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 55: 480-483.
106. Combarros O, Sánchez-Guerra M, Infante J, Llorca J, Berciano J. Gene dose-dependent association of interleukin-1A [-889] allele 2 polymorphism with Alzheimer's disease. *J Neurol* 2002; 249: 1242-1245.
107. Nicoll JA, Mrak RE, Graham DI, Stewart J, Wilcock G, Macgowan S et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 365-368.
108. Murphy GM Jr, Claassen JD, Devoss JJ, Pascoe N, Taylor J, Tinklenberg JR et al. Rate of cognitive decline in AD is accelerated by the interleukin-1 alpha -889 \*1 allele. *Neurology* 2001;56: 1595-1597.
109. Licastro F, Pedrini S, Ferri C, Casadei V, Govoni M, Pession A et al. Gene polymorphism affecting alpha1-antichymotrypsin and interleukin-1 plasma levels increases Alzheimer's disease risk. *Ann Neurol* 2000; 48: 388-391.
110. Grimaldi LM, Casadei VM, Ferri C, Veglia F, Licastro F, Annoni G et al. Association of early-onset Alzheimer's disease with an interleukin-1alpha gene polymorphism. *Ann Neurol* 2000; 47: 361-365.
111. Rebeck GW. Confirmation of the genetic association of interleukin-1A with early onset sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2000; 293: 75-77.
112. Blakemore AI, Watson PF, Weetman AP, Duff GW. Association of Graves' disease with an allele of the interleukin-1 Receptor antagonist gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 111-115.
113. Cuddihy RM, Bahn RS. Lack of an association between alleles of interleukin-1 alpha and interleukin-1 receptor antagonist genes and Graves' disease in a North American Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4476-4478 .
114. Mühlberg T, Kirchberger M, Spitzweg C, Herrmann F, Heberling HJ, Heufelder AE. Lack of association of Graves' disease with the A2 allele of the interleukin-1 receptor antagonist gene in a white European population. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 686-690.
115. Schulte T, Schols L, Muller T, Voitalla D, Berger K, Kruger R. Polymorphisms in the interleukin-1 alpha and beta genes and the risk for Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2002; 326: 70-72.
116. McGeer PL, Yasojima K, McGeer EG. Association of interleukin-1 beta polymorphisms with idiopathic Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2002; 326: 67-69.
117. Nishimura M, Kawakami H, Maruyama H, Izumi Y, Kuno S, Kaji R et al. Influence of interleukin-1beta gene polymorphism on age-at-onset of spinocerebellar ataxia 6 (SCA6) in Japanese patients. *Neurosci Lett* 2001; 307: 128-130.

118. Mattila KM, Rinne JO, Lehtimäki T, Roytta M, Ahonen JP, Hurme M. Association of an interleukin 1B gene polymorphism (-511) with Parkinson's disease in Finnish patients. *J Med Genet* 2002; 39: 400-402.
119. Nishimura M, Mizuta I, Mizuta E, Yamasaki S, Ohta M, Kuno S. Influence of interleukin-1beta gene polymorphisms on age-at-onset of sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2000; 284: 73-76.
120. Hacker UT, Bidlingmaier C, Gomolka M, Keller E, Eigler A, Hartmann G et al. Inflammatory bowel disease: no association between allele combinations of the interleukin (IL) 1 beta and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 214-219.
121. Mwantembe O, Gaillard MC, Barkhuizen M, Pillay V, Berry SD, Dewar JB et al. Ethnic differences in allelic associations of the interleukin-1 gene cluster in South African patients with inflammatory bowel disease (IBD) and in control individuals. *Immunogenetics* 2001; 52: 249-254.
122. Bioque G, Crusius JB, Koutroubakis I, Bouma G, Kostense PJ, Meuwissen SG et al. Allelic polymorphism in IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) genes in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 379-383.
123. Heresbach D, Alizadeh M, Dabadie A, Le Berre N, Colombel Jf, Yaouanq J et al. Significance of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist genetic polymorphism in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1164-1169.
124. Nemetz A, Nosti-Escanilla MP, Molnar T, Kope A, Kovacs A, Feher J et al. IL1B gene polymorphisms influence the course and severity of inflammatory bowel disease. *Immunogenetics* 1999; 49: 527-531.
125. Hacker UT, Gomolka M, Keller E, Eigler A, Folwaczny C, Fricke H et al. Lack of association between an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and ulcerative colitis. *Gut* 1997; 40: 623-627.
126. Mansfield JC, Holden H, Tarlow JK, Di Giovine FS, McDowell TL, Wilson AG et al. Novel genetic association between ulcerative colitis and the anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist. *Gastroenterology* 1994; 106: 637-642.
127. Bioque G, Bouma G, Crusius JB, Koutroubakis I, Kostense PJ, Meuwissen SG et al. Evidence of genetic heterogeneity in IBD: 1. The interleukin-1 receptor antagonist in the predisposition to suffer from ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 105-110.
128. Louis E, Satsangi J, Roussomoustakaki M, Parkes M, Fanning G, Welsh K et al. Cytokine gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 39: 705-710.
129. Vijgen L, Van Gysel M, Rector A, Thoelen I, Esters N, Ceelen T et al. Interleukin-1 receptor antagonist VNTR-polymorphism in inflammatory bowel disease. *Genes Immun* 2002; 3: 400-406.
130. Wieser F, Tempfer C, Schneeberger C, Van Trotsenburg M, Huber J, Wenzl R. Interleukin-1 receptor antagonist polymorphism in women with peritoneal adhesions. *BJOG* 2002; 109: 1298-1300.
131. Manzoli A, Andreotti F, Varlotta C, Mollicelli N, Verde M, Van De Greef W. et al. Allelic polymorphism of the interleukin-1 receptor antagonist gene in patients with acute or stable presentation of ischemic heart disease. *Cardiologia* 1999; 44: 825-830.
132. Read RC, Camp NJ, Di Giovine FS, Borrow R, Kaczmariski EB, Chaudhary AG et al. An interleukin-1 genotype is associated with fatal outcome of meningococcal disease. *J Infect Dis* 2000; 182: 1557-1560.
133. Shirodaria S, Smith J, McKay IJ, Kennett CN, Hughes FJ. Polymorphisms in the IL-1A gene are correlated with levels of interleukin-1alpha protein in gingival crevicular fluid of teeth with severe periodontal disease. *J Dent Res* 2000; 79: 1864-1869.
134. Kornman KS, Crane A, Wang HY, Di Giovine FS, Newman MG, Pirk Fw et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 72-77.
135. Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, Konstantinidis A. Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a Greek population. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 35-41.
136. Tai H, Endo M, Shimada Y, Gou E, Orima K, Kobayashi T et al. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 882-888.
137. Armitage GC, Wu Y, Wang HY, Sorrell J, Di Giovine FS, Duff GW. Low prevalence of a periodontitis-associated interleukin-1 composite genotype in individuals of Chinese heritage. *J Periodontol* 2000; 71: 164-171.
138. McDevitt MJ, Wang HY, Knobelmann C, Newman MG, Di Giovine FS, Timms J et al. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J Periodontol* 2000; 71: 156-163.
139. Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J, Dahlen G. Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. A case-control study. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 389-396.
140. Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, Palesch Y, Galbraith GM. Interleukin-1beta+3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 781-5.
141. Socransky SS, Haffajee AD, Smith C, Duff GW. Microbiological parameters associated with IL-1 gene polymorphisms in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 810-818.
142. Galbraith GM, Hendley TM, Sanders JJ, Palesch Y, Pandey JP. Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 705-709.
143. Walker SJ, Van Dyke TE, Rich S, Kornman KS, Di Giovine FS, Hart TC. Genetic polymorphisms of the IL-1alpha and IL-1beta genes in African-American LJP patients and an African-American control population. *J Periodontol* 2000; 71: 723-728.
144. Parkhill JM, Hennig BJ, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 682-689.
145. Peltola J, Keranen T, Rainesalo S, Hurme M. Polymorphism of the interleukin-1 gene complex in localization-related epilepsy. *Ann Neurol* 2001; 50: 275-276.
146. Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, Obayashi H, Nishimura M. Interleukin (IL) 1beta, IL-1alpha, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 47: 571-574.
147. Buono RJ, Ferraro TN, O'Connor MJ, Sperling MR, Ryan SG, Scattergood T et al. Lack of association between an interleukin-1 beta (IL-1beta) gene variation and refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 782-784.
148. Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, Matsui H, Miyao M, Hosoi T et al. Neither IL-1beta, IL-1 receptor antagonist, nor TNF-

- alpha polymorphisms are associated with susceptibility to COPD. *Respir Med* 2000; 94: 847-851.
149. Kawaguchi Y, Tochimoto A, Ichikawa N, Harigai M, Hara M, Kotake S et al. Association of IL1A gene polymorphisms with susceptibility to and severity of systemic sclerosis in the Japanese population. *Arthritis Rheum* 2003;48: 186-192.
  150. Epplen C, Jackel S, Santos EJ, Souza MD, Poehlau D, Dotzauer B et al. Genetic predisposition to multiple sclerosis as revealed by immunoprinting. *Ann Neurol* 1997; 41: 341-352.
  151. Ferri C, Sciacca FL, Grimaldi LE, Veglia F, Magnani G, Santuccio G et al. Lack of association between IL-1A and IL-1B promoter polymorphisms and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 564-565.
  152. Luomala M, Lehtimäki T, Elovaara I, Wang X, Ukkonen M, Mattila K et al. A study of interleukin-1 cluster genes in susceptibility to and severity of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2001; 185: 123-127.
  153. Kantarci OH, Atkinson EJ, Hebrink DD, McMurray CT, Weinshenker BG. Association of two variants in IL-1beta and IL-1 receptor antagonist genes with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2000; 106: 220-227.
  154. Wansen K, Pastinen T, Kuokkanen S, Wikstrom J, Palo J, Peltonen L, et al. Immune system genes in multiple sclerosis: genetic association and linkage analyses on TCRb, IGH, IFNg and IL-1Ra/IL-1b *loci*. *J Neuroimmunol* 1997; 79: 29-36.
  155. Huang WX, He B, Hillert J. An interleukin 1-receptor-antagonist gene polymorphism is not associated with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1996; 67: 143-144.
  156. Semana G, Yaouanq J, Alizadeh M, Clanet M, Edan G. Interleukin-1 receptor antagonist gene in multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 476.
  157. Feakes R, Sawcer S, Broadley S, Corradu F, Roxburgh R, Gray J et al. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1ra) in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2000; 105: 96-101.
  158. Crusius JB, Pena AS, Van Oosten BW, Bioque G, García A, Dijkstra CD et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and multiple sclerosis. *Lancet* 1995; 346: 979.
  159. De la Concha EG, Arroyo R, Crusius JB, Campillo JA, Martín C, Varela de Seijas E et al. Combined effect of HLA-DRB1\*1501 and interleukin-1 receptor antagonist gene allele 2 in susceptibility to relapsing/remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1997; 80: 172-178.
  160. Sciacca FL, Ferri C, Vandebroek K, Veglia F, Gobbi C, Martinelli F et al. Relevance of interleukin 1 receptor antagonist intron 2 polymorphism in Italian MS patients. *Neurology* 1999; 52: 1896-1898.
  161. Schrijver HM, Crusius JB, Uitdehaag BM, García-González MA, Kostense PJ, Polman CH et al. Association of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist genes with disease severity in MS. *Neurology* 1999; 52: 595-599.
  162. McGarry F, Neilly J, Anderson N, Sturrock R, Field M. A polymorphism within the interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene is associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1359-1364.
  163. Van Der Paardt M, Crusius JB, García-González MA, Baudoin P, Kostense PJ, Alizadeh BZ et al. Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1419-1423.
  164. Djouadi K, Nedelec B, Tamouza R, Genin E, Ramasawmy R, Charron D et al. Interleukin 1 gene cluster polymorphisms in multiplex families with spondylarthropathies. *Cytokine* 2001; 13: 98-103.
  165. Yang J, Si T, Ling Y, Ruan Y, Han Y, Wang X et al. Association study between interleukin-1beta gene (IL-1beta) and schizophrenia. *Life Sci* 2003; 72: 3017-3021.
  166. Katila H, Hanninen K, Hurme M. Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 179-181.
  167. Francis SE, Camp NJ, Burton AJ, Dewberry RM, Gunn J, Stephens-Lloyd A et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism and restenosis after coronary angioplasty. *Heart* 2001; 86: 336-40.
  168. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH. IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes Immun* 2002; 3: 302-305.
  169. Cullup H, Dickinson AM, Jackson GH, Taylor PR, Cavet J, Middleton PG. Donor interleukin 1 receptor antagonist genotype associated with acute graft-versus-host disease in human leucocyte antigen-matched sibling allogeneic transplants. *Br J Haematol* 2001; 113: 807-813.
  170. Takamatsu M, Yamauchi M, Maezawa Y, Ohata M, Saitoh S, Toda G. Correlation of a polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene with hepatic fibrosis in Japanese alcoholics. *Alcoholism, Clin Exp Res* 1998; 22: 141S-144S.
  171. Huang D, Giscombe R, Zhou Y, Lefvert AK. Polymorphisms in CTLA-4 but not tumor necrosis factor-alpha or interleukin 1beta genes are associated with Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 397-401.
  172. Cookson S, Constantini PK, Clare M, Underhill JA, Bernal W, Czaja AJ et al. Frequency and nature of cytokine gene polymorphisms in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 851-856.
  173. Czaja AJ, Cookson S, Constantini PK, Clare M, Underhill JA, Donaldson PT. Cytokine polymorphisms associated with clinical features and treatment outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999; 117: 645-652.
  174. Takamatsu M, Yamauchi M, Maezawa Y, Saito S, Maeyama S, Uchikoshi T. Genetic polymorphisms of interleukin-1beta in association with the development of alcoholic liver disease in Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1305-1311.
  175. Kristiansen OP, Pociot F, Johannesen J, Bergholdt R, Dinarello CA, Nerup J et al. Linkage disequilibrium testing of four interleukin-1 gene-cluster polymorphisms in Danish multiplex families with insulin-dependent diabetes mellitus. *Cytokine* 2000; 12: 171-175.
  176. Pociot F, Ronningen KS, Bergholdt R, Lorenzen T, Johannesen J, Ye K et al. Genetic susceptibility markers in Danish patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes—evidence for polygenicity in man. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Autoimmunity* 1994; 19: 169-178.
  177. Metcalfe KA, Hitman GA, Pociot F, Bergholdt R, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J et al. An association between type 1 diabetes and the interleukin-1 receptor type 1 gene. The DiMe Study Group. *Childhood Diabetes in Finland. Hum Immunol* 1996; 51: 41-48.
  178. Lannig S, Thorsteinsson B, Pociot F, Marshall MO, Madsen HO, Schwartz M et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr* 1993; 82: 150-154.

179. Loughrey BV, Maxwell AP, Fogarty DG, Middleton D, Harron JC, Patterson CC et al. An interleukin 1B allele, which correlates with a high secretor phenotype, is associated with diabetic nephropathy. *Cytokine* 1998; 10: 984-988.
180. Blakemore AI, Cox A, González AM, Maskil JK, Hughes ME, Wilson RM et al. Interleukin-1 receptor antagonist allele (IL1RN\*2) associated with nephropathy in diabetes mellitus. *Hum Genet* 1996; 97: 369-374.
181. Iacoviello L, Donati MB, Gattone M. Possible different involvement of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in coronary single vessel disease and myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: E193.
182. Hamajima N, Matsuo K, Saito T, Tajima K, Okuma K, Yamao K, et al. Interleukin 1 Polymorphisms, Lifestyle Factors, and Helicobacter pylori Infection. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 383-389.
183. Uno M, Hamajima N, Ito LS, Oba SM, Marie SK, Shinjo SK et al. Helicobacter pylori seropositivity and IL-1B C-31T polymorphism among Japanese Brazilians. *Int J Mol Med* 2002 ;10: 321-326.
184. Majeed GS, Glew S, Bidwell J. An association between LSIL and the high secretor phenotype of IL-1b. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 359-361.
185. Langabeer SE, Linch DC. IL-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with secondary acute myeloid leukaemia. *Cytokines Cell Mol Ther* 1998; 4: 7-9.
186. Clay FE, Cork MJ, Tarlow K, Blakemore AI, Harrington CI, Lewis F et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism association with lichen sclerosis. *Hum Genet* 1994; 94: 407-410.
187. Danis VA, Millington M, Huang Q, Hyland V, Grennan D. Lack of association between an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and systemic lupus erythematosus. *Dis Markers* 1995; 12: 135-139.
188. Blakemore AI, Tarlow JK, Cork MJ, Gordon C, Emery P, Duff GW. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism as a disease severity factor in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1380-1385.
189. Suzuki H, Matsui Y, Kashiwagi H. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 389-390.
190. Tjernstrom F, Hellmer G, Nived O, Truedsson L, Sturfelt G. Synergetic effect between interleukin-1 receptor antagonist allele (IL1RN\*2) and MHC class II (DR17,DQ2) in determining susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8: 103-108.
191. Bellamy R, Kwiatkowski D, Hill AV. Absence of an association between intercellular adhesion molecule 1, complement receptor 1 and interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphisms and severe malaria in a West African population. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 312-316.
192. Huang D, Pirskanen R, Hjelmstrom P, Lefvert AK. Polymorphisms in IL-1beta and IL-1 receptor antagonist genes are associated with myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1998; 81: 76-81.
193. Zheng C, Huang DR, Bergenbrant S, Sundblad A, Osterborg A, Bjorkholm M et al. Interleukin 6, tumour necrosis factor alpha, interleukin 1beta and interleukin 1 receptor antagonist promoter or coding gene polymorphisms in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2000; 109: 39-45.
194. Rainero I, Pinessi L, Salani G, Valfre W, Rivoiro C, Savi L et al. A polymorphism in the interleukin-1alpha gene influences the clinical features of migraine. *Headache* 2002; 42: 337-340.
195. Rider LG, Artlett CM, Foster CB, Ahmed A, Neeman T, Chanock SJ et al. Polymorphisms in the IL-1 receptor antagonist gene VNTR are possible risk factors for juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 47-52.
196. Liu ZH, Cheng ZH, Yu YS, Tang Z, Li LS. Interleukin-1 receptor antagonist allele: is it a genetic link between Henoch-Schonlein nephritis and IgA nephropathy? *Kidney Int* 1997; 51: 1938-1942.
197. Makela S, Hurme M, Ala-Houhala I, Mustonen J, Koivisto AM, Partanen J et al. Polymorphism of the cytokine genes in hospitalized patients with Puumala hantavirus infection. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1368-1373.
198. Shu KH, Lee SH, Cheng CH, Wu MJ, Lian JD. Impact of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism on IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 783-789.
199. Bajnok E, Takacs I, Vargha P, Speer G, Nagy Z, Lakatos P. Lack of association between interleukin-1 receptor antagonist protein gene polymorphism and bone mineral density in Hungarian postmenopausal women. *Bone* 2000; 27: 559-562.
200. Chen HY, Chen WC, Wu MC, Tsai FJ, Lin CC. Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in postmenopausal women: correlation to bone mineral density and susceptibility to osteoporosis. *Maturitas* 2003;44: 49-54.
201. Schulte CM, Dignass AU, Goebell H, Roher HD, Schulte KM. Genetic factors determine extent of bone loss in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 909-920.
202. Keen RW, Woodford-Richens KL, Lanchbury JS, Spector TD. Allelic variation at the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early postmenopausal bone loss at the spine. *Bone* 1998; 23: 367-371.
203. Fontova R, Gutiérrez C, Vendrell J, Broch M, Vendrell I, Simon I et al. Bone mineral mass is associated with interleukin 1 receptor autoantigen and TNF-alpha gene polymorphisms in post-menopausal Mediterranean women. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 684-690.
204. Genc MR, Gerber S, Nesin M, Witkin SS. Polymorphism in the interleukin-1 gene complex and spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187: 157-163.
205. Boiardi L, Salvarani C, Timms JM, Silvestri T, Macchioni PL, Di Giovine FS. Interleukin-1 cluster and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 675-681.
206. Son K, Tomita Y, Shimizu T, Nishinarita S, Sawada S, Horie T. Abnormal IL-1 receptor antagonist production in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Intern Med* 2000; 39: 128-135.
207. Lachmeijer AM, Nosti-Escanilla MP, Bastiaans EB, Pals G, Sandkuijl LA, Kostense PJ et al. Linkage and association studies of IL1B and IL1RN gene polymorphisms in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2002;21: 23-38.
208. Foster CB, Zhu S, Erichsen Hc, Lehrnbecher T, Hart ES, Choi E et al. Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fc gamma receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study. *Br J Haematol* 2001;113: 596-599.

209. Wilkinson RJ, Patel P, Llewelyn M, Hirsch CS, Pasvol G, Snounou G et al. Influence of polymorphism in the genes for the interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL-1beta on tuberculosis. *J Exp Med* 1999; 189: 1863-1874.
210. Vamvakopoulos JE, Taylor CJ, Green C, Mcneil K, Wallwork J, Goodman R et al. Interleukin 1 and chronic rejection: possible genetic links in human heart allografts. *Am J Transplant* 2002; 2: 76-83.
211. Kastrati A, Koch W, Berger PB, Mehilli J, Stephenson K, Neumann FJ et al. Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2168-2173.
212. Fang XM, Schroder S, Hoeft A, Stuber F. Comparison of two polymorphisms of the interleukin-1 gene family: interleukin-1 receptor antagonist polymorphism contributes to susceptibility to severe sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27: 1330-1334.
213. Yucesoy B, Vallyathan V, Landsittel DP, Sharp DS, Matheson J, Bureson F et al. Polymorphisms of the IL-1 gene complex in coal miners with silicosis. *Am J Ind Med* 2001; 39: 286-291.
214. García-González MA, Lanás A, Santolaria S, Crusius JB, Serrano MT, Pena AS. The polymorphic IL-1B and IL-1RN genes in the aetiopathogenesis of peptic ulcer. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 368-375.
215. Jeremias J, Ledger WJ, Witkin SS. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism in women with vulvar vestibulitis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 283-285.

## REUMALAG