



ARTÍCULO ORIGINAL

Polimorfismos genéticos de interleucina-22 en pacientes con colitis ulcerosa



J.K. Yamamoto-Furusho^{a,*}, G.E. Sánchez-Morales^a, D. García-Rangel^a
y G. Vargas-Alarcón^b

^a Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^b Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Recibido el 13 de noviembre de 2015; aceptado el 4 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 16 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Susceptibilidad genética;
Inflamación;
Polimorfismo IL-22;
Población mexicana;
Colitis ulcerosa

Resumen

Antecedentes: La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad multifactorial y poligénica. La interleucina (IL) 22 es una citocina inmunomoduladora que pertenece a la familia de IL-10. Actualmente, algunos polimorfismos de la IL-22 han sido asociados con procesos inflamatorios, como artritis reumatoide y psoriasis vulgar, sin embargo, no hay estudios en pacientes con CU. **Objetivo:** El objetivo del presente trabajo es estudiar la frecuencia de polimorfismos de la IL-22 en pacientes con CU.

Métodos: Se estudió a 199 pacientes mexicanos con diagnóstico confirmado de CU y 697 controles sanos. Todos los individuos de estudio nacieron en México, al igual que sus últimas 3 generaciones. Se obtuvieron muestras de sangre de cada individuo y se extrajo ADN; finalmente, se determinó la frecuencia de polimorfismos en la IL-22 (rs2227485, rs2272478, rs2227491).

Resultados: No se encontró diferencia significativa en la frecuencia del gen y genotipo de los SNP en la IL-22 (rs2227485, rs2272478, rs2227491) entre pacientes con CU y controles sanos. No se encontró asociación entre los SNP de la IL-22 y las características clínicas de la CU.

Conclusiones: Ausencia de asociación entre los SNP de la IL-22 (rs2227485, rs2272478, rs2227491) y el desarrollo de CU en población mexicana.

© 2016 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Jefe de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan, CP 14000. Ciudad de México, México. Teléfono: +52 55 55733418, fax: +52 55 56550942.

Correo electrónico: kazuofurusho@hotmail.com (J.K. Yamamoto-Furusho).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.02.002>

0375-0906/© 2016 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Genetic susceptibility;
Inflammation;
IL-22 polymorphisms;
Mexican;
Ulcerative colitis

Genetic polymorphisms of interleukin-22 in patients with ulcerative colitis**Abstract**

Background: Ulcerative colitis (UC) is a multifactorial and polygenic disease. Interleukin-22 (IL-22) is an immunomodulatory cytokine that belongs to the IL-10 family. Currently, some IL-22 polymorphisms have been associated with inflammatory processes such as rheumatoid arthritis and psoriasis vulgaris, but there are no studies on UC.

Aim: The aim of this work was to study the frequency of polymorphisms of IL-22 in Mexican patients with UC.

Methods: We studied a total of 199 Mexican patients with confirmed UC and 697 healthy controls. All individuals were born in Mexico, at least three family generations earlier. A blood sample was obtained from the UC patients and healthy controls in order to perform DNA extraction and then to determine the frequency of IL-22 polymorphisms (rs2227485, rs2272478, rs2227491).

Results: No statistical significance was found in the gene and genotype frequencies of three SNPs of IL-22 (rs2227485, rs2272478, rs2227491) between the UC patients and healthy controls. No association was found between those IL-22 SNPs and clinical features of UC.

Conclusions: There was no association between IL-22 SNPs (rs2227485, rs2272478, rs2227491) and the development of UC in a Mexican population.

© 2016 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad multifactorial de etiología desconocida. Se considera un trastorno poligenético que interactúa con factores inmunológicos y ambientales, que lleva a la inflamación crónica y recurrente del colon caracterizada por una respuesta inmunitaria anormal¹. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) de CU han identificado más de 25,000 posibles polimorfismos de nucleótido simple (SNP) para la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en regiones susceptibles en varios cromosomas, tales como 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 14, 16, 19 y X^{2,3}. Se ha establecido que la inflamación de la mucosa es desencadenada por varias citocinas producidas por diferentes secuencias, tales como la Th1, Th2 y recientemente la respuesta inmunológica Th17⁴.

La IL-22 es una citocina inmunomoduladora de 16.7 kDa producida primariamente por células T activadas y células naturales asesinas. Perteneció a la familia IL-10, que también incluye la IL-19, IL-20, IL-24, IL-26, IL-28 e IL-29⁵. Esta citocina actúa como efectora de la secuencia Th17 en respuesta a IL-23 con propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias que pueden estar implicadas en la patogénesis de la EII. Un estudio previo reportó un incremento de expresión genética de la IL-22 en la mucosa de biopsias rectales de pacientes con CU activa⁶. El gen de la IL-22 es una región de 5.3 Kb que se encuentra en los loci 12q15 del cromosoma 12, cerca de los genes codificantes de interferón gamma e IL-26⁷.

Actualmente, se han asociado algunos polimorfismos de la IL-22 con procesos inflamatorios, tales como artritis reumatoide⁸, psoriasis vulgaris⁹, esclerosis múltiple¹⁰, asma¹¹, infecciones por hongos y bacterias, y modelos de ratones de EII infectados con *Citrobacter rodentium*¹². No existen estudios previos que evalúen el papel de los SNP de la IL-22 en pacientes con CU. Por lo tanto, el objetivo de este

estudio fue determinar la frecuencia de los SNP de la IL-22 (rs2227485, rs2272478, rs2227491) en pacientes mexicanos con CU.

Materiales y métodos**Pacientes y controles**

Pacientes: se estudiaron 199 pacientes mexicanos diagnosticados de CU, confirmados por histología. Se reclutó a estos pacientes de la Clínica de Enfermedad Intestinal Inflamatoria del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la Ciudad de México. Ninguno de los pacientes tenía un historial familiar de EII.

La información clínica y demográfica se obtuvo a través de entrevistas y de registros médicos. Las variantes clínicas y demográficas consideradas en el análisis fueron: edad actual, duración de CU, la extensión de la enfermedad (pancolitis, colitis izquierda o colitis distal), la presencia de manifestaciones extraintestinales (MEI), el curso clínico de la enfermedad, respuesta al tratamiento médico, y antecedente de proctocolectomía. Se definió el curso clínico como: activo y luego inactivo (primer episodio seguido de una remisión de largo plazo por más de 5 años), intermitente (menos de 2 recaídas por año) y actividad crónica (actividad persistente a pesar del tratamiento médico). Se categorizó la respuesta al tratamiento médico de la siguiente manera: favorable, dependiente de esteroides (recaída al ajustar la prednisona a menos de 15 mg/día o 3 meses después de suspender el esteroide); resistente al esteroide (actividad persistente con prednisona de al menos 0.5 mg/kg/día); resistente a los inmunomoduladores (ausencia de ahorro de esteroides con una dosis de azatioprina de por lo menos 2 mg/kg/día por más de 3 meses).

Controles sanos: 697 individuos sanos y sin parentesco nacidos en México y sus últimas 2 generaciones. Los individuos no tenían historial de alguna enfermedad autoinmune.

Consideraciones éticas

Se llevó a cabo este estudio de acuerdo con los principios encontrados en la Declaración de Helsinki. El Comité de Ética e Investigación de nuestro hospital aprobó el presente estudio y todos los participantes dieron su consentimiento informado.

Muestreo de sangre y genotipificación

Se obtuvo una muestra de sangre venosa de 3 ml de cada participante utilizando un tubo de colección de sangre vacutainer con EDTA al 4%.

La extracción de ADN se realizó de células mononucleares a través de un método no enzimático, de acuerdo a Lahiri y Nurnberger¹³. Se realizó la cuantificación de ADN con un espectrofotómetro ND-1000 a 280 nm longitud de onda. Finalmente, 3 SNP (rs2227485, rs2272478, rs2227491) del gen de la IL-22 fueron genotipificados utilizando ensayos de genotipificación TaqMan de exonucleasa en un sistema PCR Rápido de Tiempo Real ABI Prisma 7900HT (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

Análisis estadístico

El presente trabajo es un estudio de casos y controles, y el análisis estadístico se computó con el software de IBM SPSS 18.0. Para cada uno de los grupos (controles y pacientes), se analizó el equilibrio de Hardy-Weinberg de los polimorfismos de la IL-22 utilizando la prueba chi-cuadrado. Se evaluó el análisis por asociación para la frecuencia de un locus presente con una tabla de contingencia de 2×2 y la prueba chi-cuadrado de Pearson. Se realizaron las comparaciones de la frecuencia de alelos entre los subgrupos utilizando el paquete estadístico EPI-INFO (versión 5.0). La significación estadística se estableció en $p < 0.05$.

Resultados

Rasgos clínicos y demográficos

De los 199 pacientes con CU, el 54% eran mujeres y el 46% eran hombres, con una edad promedio \pm desviación estándar en el momento del diagnóstico de 31.5 ± 14 años. En el grupo de control, 51% eran mujeres y el 49% eran hombres, con una edad promedio de 35 ± 14 años.

En cuanto a los rasgos clínicos, la duración promedio de enfermedad fue de 12.34 años; el 67.8% de los pacientes presentaba pancolitis, el 32.2% se presentó con manifestaciones extraintestinales y el 15.1% tenía una proctocolectomía. El curso clínico de la enfermedad se distribuyó de la siguiente forma: el 42% de los pacientes tenían enfermedad activa y luego una remisión de largo plazo; el 30% tuvo actividad intermitente, y el 28% tenía actividad continua o persistente. La respuesta al tratamiento fue favorable en el 67.8% de los pacientes; el 20.6%

Tabla 1 Características clínicas y demográficas de pacientes con colitis ulcerosa

Sexo (masculino/femenino)	108/91
Edad (años) (media \pm DE)	31.5 \pm 14
Duración de la enfermedad (años)	12.34
Extensión de la enfermedad (%)	
Pancolitis	67.8
Colitis distal	32.2
Manifestación extraintestinal (%)	
Presente	32.6
Ausente	67.3
Curso clínico de la enfermedad (%)	
Activo luego inactivo	42
Intermitente	30
Persistente	28
Respuesta al tratamiento (%)	
Favorable	67.8
Dependiente de esteroides	20.6
Resistente a esteroides	7.5
Resistente a los inmunomoduladores	4
Colectomía (%)	
Presente	15.1
Ausente	84.9

de los pacientes fueron dependientes de esteroides; 7.5% eran resistentes a esteroides, y 4% fueron resistentes a la tiopurina, como se muestra en la [tabla 1](#).

Polimorfismos del gen de la interleucina-22

La frecuencia de los alelos para el SNP rs2272478 fue del 89% para el alelo A en ambos grupos, sin diferencia estadística. En cuanto al SNP rs2227485, la frecuencia para el alelo C fue del 46% en el grupo de control y el 50% en los pacientes con CU, y en cuanto al SNP rs2227491, la frecuencia del alelo A fue de 45 vs. 48% en el grupo de controles sanos, como se muestra en la [tabla 2](#).

Discusión

El hallazgo del presente estudio fue que no existió una asociación entre 3 polimorfismos del gen de la IL-22 (rs2227485, rs2272478, rs2227491) y el desarrollo de CU en pacientes mexicanos. En poblaciones europeas occidentales y del norte, hay 27 polimorfismos que se identifican en el gen de la IL-22 que se han asociado a un número de enfermedades, tales como malaria y enfermedades autoinmunes. Sin embargo, es importante mencionar que este es el primer estudio realizado en pacientes con CU. Por el contrario, otros estudios han encontrado una asociación entre polimorfismos de la IL-22 y psoriasis vulgar¹⁴, infección del virus hepatitis C¹⁵ y linfoma de células T asociado a la mucosa^{16,17}. Aunque los polimorfismos seleccionados que se evaluaron en este estudio se basaron en mecanismos inmunológicos y etiopatológicos asociados a psoriasis vulgar¹⁴, la evaluación de solamente 3 SNP de la IL-22 es una de las debilidades de este estudio pero que podría llevar a una investigación mayor

Tabla 2 Frecuencia de alelo y genotipo de polimorfismos del gen de la IL-22

SNP	CU	Controles	Valor p
rs2272478	n = 199	n = 697	
<i>Alelo</i>	n (%)	n (%)	0.81
A	355 (89)	620 (89)	
G	43 (11)	156 (11)	
<i>Genotipos</i>	n (%)	n (%)	
AA	156 (78)	546 (79)	0.95
AG	43 (22)	142 (20)	0.95
GG	0 (0)	7 (1)	0.69
rs2227485	n = 199	n = 697	
<i>Alelo</i>	n (%)	n (%)	0.15
C	199 (50)	639 (46)	
T	199 (50)	751 (54)	
<i>Genotipos</i>	n (%)	n (%)	
CC	45 (23)	135 (19)	0.30
CT	109 (55)	369 (53)	0.62
TT	45 (22)	195 (28)	0.13
rs2227491	n = 199	n = 697	
<i>Alelo</i>	n (%)	n (%)	0.19
A	192 (48)	619 (45)	
G	206 (52)	771 (55)	
<i>Genotipos</i>	n (%)	n (%)	
AA	41 (21)	126 (18)	0.43
AG	110 (55)	367 (53)	0.53
GG	48 (24)	202 (19)	0.17

CU: colitis ulcerosa; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido.

de otros polimorfismos potenciales reportados en hepatitis, cáncer de colon y linfoma¹⁵⁻¹⁷.

La falta de asociación de los SNP de la IL-22 y la CU en pacientes mexicanos no descarta el papel potencial de otros SNP de la IL-22 reportados en las enfermedades mencionadas anteriormente; en la EII, la IL-22 tiene el papel de una citocina con efectos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios en la EII, dependiendo del tipo de tejido diana. Un estudio anterior reportó que la IL-22 tiene un papel antiinflamatorio en un modelo animal de EII, ya que la infusión de proteínas anti IL-22 retrasó la restauración epitelial¹⁸. Otro estudio encontró una expresión incrementada del gen de la IL-22 en biopsias rectales de pacientes con CU activa, en comparación con CU en remisión y en controles sin inflamación. Se ha demostrado la participación del gen de la IL-22 en el mantenimiento de la barrera epitelial induciendo la expresión de genes regulando proliferación, cicatrización mucosa, apoptosis y uniones estrechas. También participa en la producción de mucinas, tales como MUC1, 3, 10 y 13, y péptidos antimicrobianos innatos como defensinas, moléculas familiares Reg y proteínas S100¹⁸.

Los receptores de la IL-22 incluyen IL-22R1 y IL-10R2, las cuales son proteínas heterodiméricas con distribución específica en queratinocitos, hepatocitos y enterocitos^{19,20}, pero no en células inmunes. Por lo tanto, las células Th17 usan la IL-22 para comunicarse únicamente con las células epiteliales y estromales. La transducción de IL-22R1 activa las secuencias MAPK, STAT1, STAT3 y STAT5 a través de una cinasa Jak1/Tyk2 que estimula la producción de agentes antimicrobianos y la reparación de tejidos, induciendo

proliferación e inhibiendo la apoptosis. Aunque la IL-22 pueda tener propiedades proinflamatorias, hay estudios que han mostrado que tiene un papel en la protección del hígado²¹, el intestino¹⁸ y el miocardio²². La presencia de IL-22 y sus receptores se ha descrito a lo largo del tracto gastrointestinal, incluyendo cavidad oral, glándulas salivales, esófago, estómago y colon. La regulación negativa de la IL-22 es mediada por el factor de crecimiento transformante beta, así que aun cuando es necesaria para la diferenciación de TH17, puede a la vez actuar como inhibidor de la producción de IL-22 a través de la interacción de IRF4 a la región promotora del gen de la IL-22.

Es interesante que la influencia de algunos de los factores genéticos puede haber una distribución geográfica. Es decir, un SNP en específico puede predisponer a EII en un grupo étnico dado, mientras que en otro grupo distinto puede predisponer o proteger contra la EII²³⁻²⁵.

En la población mexicana, el polimorfismo de la citocina inflamatoria, IL-15 SNP rs2254514, se asoció a un riesgo disminuido de CU (OR=0.62, p=0.014) y el genotipo CC de la IL-15 (rs2254514) se asoció a edad temprana en el momento de diagnóstico de CU (OR=3.67, p=0.03)²⁶. En cuanto a la IL-1 β , el SNP rs16944 se asoció a la presencia de dependencia de esteroides en pacientes mexicanos con CU (OR=4.09, p=0.008)²⁷.

Por otro lado, varios SNP de citocinas antiinflamatorias pertenecen a la familia de la IL-10, tales como los SNP de IL-20 rs2981573 (p=0.017, OR=0.55, IC del 95%, -0.33-0.93), IL-20 rs2232360 (p=0.017, OR=0.55, IC del 95%, 0.33-0.93)²⁸, IL-19 rs2243188 (p=0.018, OR=0.53, IC del 95%, 0.32-0.86) y IL-19 rs2243193 (p=0.006, OR=0.48, IC del 95%, 0.29-0.80) que han mostrado tener un papel de protección en la CU²⁹.

En conclusión, no se encontró asociación alguna entre los SNP de la IL-22 y el desarrollo de CU en la población mexicana.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126:1504–17.
- Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491:119–24.
- Yamamoto-Furusho JK. Genetic factors associated with the development of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13:5594–7.
- Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: Cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369:1627–40.
- Xie MH, Aggarwal S, Ho WH, et al. Interleukin (IL)-22, a novel human cytokine that signals through the interferon receptor-related proteins CRF2-4 and IL-22R. *J Biol Chem*. 2012;275:31335–9.
- Yamamoto-Furusho JK, Miranda-Perez E, Fonseca-Camarillo G, et al. Colonic epithelial up-regulation of interleukin 22 (IL-22) in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1823.
- Dumoutier L, Van Roost E, Ameye G, et al. IL-TIF/IL-22: Genomic organization and mapping of the human and mouse genes. *Genes Immun*. 2010;1:488–94.
- Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: A two-year prospective study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1122–31.
- Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med*. 2007;356:580–92.
- Pelidou S-H, Kostulas N, Matusevicius D, et al. High levels of IL-10 secreting cells are present in blood in cerebrovascular diseases. *Eur J Neurol*. 1999;6:437–42.
- Molet S, Hamid Q, Davoine F, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:430–8.
- Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, et al. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat Med*. 2008;14:282–9.
- Lahiri DK, Nurnberger JI. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res*. 1991;19:5444.
- Weger W, Hofer A, Wolf P, et al. Common polymorphisms in the interleukin-22 gene are not associated with chronic plaque psoriasis. *Exp Dermatol*. 2009;18:796–8.
- Hennig BJ, Frodsham AJ, Hellier S, et al. Influence of IL-10RA and IL-22 polymorphisms on outcome of hepatitis C virus infection. *Liver Int*. 2007;27:1134–43.
- Thompson CL, Plummer SJ, Tucker TC, et al. Interleukin-22 genetic polymorphisms and risk of colon cancer. *Cancer Causes Control*. 2010;21:1165–70.
- Liao F, Hsu YC, Kuo SH, et al. Genetic polymorphisms and tissue expression of interleukin-22 associated with risk and therapeutic response of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood Cancer J*. 2004;4:1–7.
- Sugimoto K, Ogawa A, Mizoguchi E, et al. IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis. *J Clin Invest*. 2008;118:534–44.
- Wolk K, Witte E, Witte K, et al. Biology of interleukin-22. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;32:17–31.
- Saeki H, Hirota T, Nakagawa H, et al. Genetic polymorphisms in the IL22 gene are associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci*. 2013;71:148–50.
- Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, et al. Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation. *Immunity*. 2007;27:647–59.
- Chang H, Hanawa H, Liu H, et al. Hydrodynamic-based delivery of an interleukin-22-Ig fusion gene ameliorates experimental autoimmune myocarditis in rats. *J Immunol*. 2006;177:3635–43.
- Cho J. Update on inflammatory bowel disease genetics. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002;2:434–9.
- Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2011;365:1713–25.
- Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:390–400.
- Yamamoto-Furusho JK, De-Leon-Rendon JL, Alvarez-Leon E, et al. Association of the interleukin 15 (IL-15) gene polymorphisms with the risk of developing ulcerative colitis in Mexican individuals. *Mol Biol Rep*. 2014;41:2171–6.
- Yamamoto-Furusho JK, Santiago-Hernandez JJ, Perez-Hernandez N, et al. Interleukin 1 beta (IL-1B) and IL-1 antagonist receptor (IL-1RN) gene polymorphisms are associated with the genetic susceptibility and steroid dependence in patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:531–5.
- Yamamoto-Furusho JK, De-Leon-Rendon JL, de la Torre MG, et al. Genetic polymorphisms of interleukin 20 (IL-20) in patients with ulcerative colitis. *Immunol Lett*. 2013;149:50–3.
- Yamamoto-Furusho JK, Álvarez-León E, Frago JM, et al. Protective role of interleukin-19 gene polymorphisms in patients with ulcerative colitis. *Hum Immunol*. 2011;72:1029–32.