

0 - 174 Πολυμορφισμός της Ιντερλευκίνης-6 ως Προδιαθετικός Παράγοντας Εμφάνισης Εμφράγματος του Μυοκαρδίου

ΔΕΛΗΓΙΑΝΝΙΔΗΣ Α.,¹ ΣΑΚΑΝΤΑΜΗΣ Γ.,¹
ΔΑΝΙΗΛΙΔΗΣ Μ.,² ΓΑΡΥΦΑΛΛΟΣ Α.,³
ΠΑΡΑΠΑΝΗΣΙΟΥ Ε.,⁴ ΚΑΤΣΑΡΕΣ Β.,⁵
ΚΑΝΟΝΙΔΗΣ Ι.,¹ ΔΑΔΟΥΣ ΤΖ.,¹ ΛΑΓΟΣ Ι.¹

¹ Β' Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

² Α' Παθολογική Κλινική, «ΑΧΕΠΑ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

³ Δ' Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

⁴ Τμήμα Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

⁵ Embryolab S.A.

Λέξεις Ευρητηρίου:

Γενετικός πολυμορφισμός,
Κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου,
Κυτοκίνες, φλεγμονή

Αριστείδης Δεληγιαννίδης

Ειδικευόμενος Καρδιολογίας

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Ολύμπου 60, 54631, Θεσσαλονίκη.
Τηλ.: +30 6948507252
Email. aris_tyrant@yahoo.gr

Είναι γνωστό πως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η τοπική νέκρωση που προκαλεί στο μυοκάρδιο αποτελεί εστία φλεγμονής του οργανισμού. Όπως σε κάθε περίπτωση φλεγμονής, κινητοποιείται ο ανοσοποιητικός μηχανισμός, με βασικό εκπρόσωπο τις παραγόμενες κυτταροκίνες, αντιμαχόμενος τη νεκρωτική περιοχή και προάγοντας την ουλοποίηση. Ο μηχανισμός αυτός, πολλές φορές δεν επενεργεί υπέρ του συμφέροντος του οργανισμού, εγκαταλείποντας δυσλειτουργικό υπόλοιπο ιστού.

Σε γενετικό επίπεδο πολλές μελέτες έχουν γίνει για να συνδυαστούν οι πολυμορφισμοί των κυτταροκινών και οι παραγόμενες εξ αυτών πρωτεΐνες, είτε σε ποσοτικό είτε σε ποιοτικό επίπεδο, με τη συχνότητα και την εξέλιξη των υπό μελέτη ασθενειών. Τα αποτελέσματα δεν είναι συνήθως καταληκτικά ενώ συχνά είναι και αντικρουόμενα, αφήνοντας μεγάλο περιθώριο συζήτησης για τους παράγοντες που επηρεάζουν τα αποτελέσματα και κυρίως τη γεωγραφικά καθορισμένη γενετική ιδιαιτερότητα των υπό μελέτη πληθυσμών.

Η IL-6 διεγείρει την ανοσιακή απάντηση κατά τη διάρκεια λοίμωξης, μετά από εγκαύματα, τραύματα και άλλου είδους καταστροφή των ιστών οδηγώντας σε φλεγμονή. Παρουσιάζει όμως και αντιφλεγμονώδεις δράσεις μέσω της ανασταλτικής της δράσης στον TNF-α και στην IL-1 και την ενεργοποίηση των IL-1ra και IL-10.¹

Στην έρευνά μας εντοπίσαμε τον πιο ευρέα διαδεδομένο και μελετημένο πολυμορφισμό, οφειλόμενο σε εστιακές μεταλλάξεις του DNA, της IL-6, σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου. Συγκρίναμε τα αποτελέσματά μας με υγιή πληθυσμό όμοιων χαρακτηριστικών (ηλικία, φύλο, παράγοντες κινδύνου) και ίδιας εθνικής ταυτότητας (ελληνικής). Μετά από στατιστική διερεύνηση των αποτελεσμάτων έγινε προσπάθεια τεκμηρίωσης του αν μπορεί ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός να θεωρηθεί ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Υλικό και Μέθοδοι

Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δύο πληθυσμιακές ομάδες οι οποίες αποτελούν την ομάδα ελέγχου (control group) και την ομάδα των ασθενών (patient group). Για την πρώτη ομάδα επιλέχθηκαν τυχαία άτομα που εμφανίστηκαν στο ανοσολογικό εργαστήριο του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης το διάστημα 2009-2012 και πληρούσαν ένα σύνολο χαρακτηριστικών. Ηλικιακά κυμαίνονταν από 45 έως 75 ετών, ήταν ελληνικής καταγωγής, δεν έπασχαν από χρόνια στεφανιαία νόσο ή στο παρελθόν από διαγνωσμένο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, είχαν υποβληθεί προσφάτως σε τεστ κόπωσης με αρνητική ένδειξη για στεφανιαία νόσο και εμφάνιζαν τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Δηλαδή να υπήρξαν καπνιστές για διάστημα μεγαλύτερο του εξαμήνου, επίπεδα

χοληστερίνης μεγαλύτερα από 240 mg/dl ή υπερχοληστεριναιμία υπό αγωγή, αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη του 140/90 mmHg σε συνεχόμενες μετρήσεις ή διαγνωσμένη υπέρταση υπό αγωγή, σακχαρώδη διαβήτη υπό αγωγή και παχυσαρκία υπολογισμένη σύμφωνα με το BMI. Ένας παράγοντας κινδύνου ήταν αρκετός για να συμπεριληφθεί το άτομο στην ομάδα ελέγχου. Συνολικά συγκεντρώθηκαν 99 άτομα.

Για τη δεύτερη ομάδα, την ομάδα των ασθενών, χρησιμοποιήθηκαν άτομα τα οποία προσήλθαν στα επείγοντα του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης και πιο συγκεκριμένα κατά την εφημερία της Β' Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου κατά το ίδιο χρονικό διάστημα με τα άτομα της πρώτης ομάδας και διεγνώσθησαν με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η διάγνωση έμπαινε με εκτίμηση της κλινικής εικόνας σε συνδυασμό με την εργαστηριακά τεκμηριωμένη άνοδο των τιμών των μυοκαρδιακών ενζύμων, όπως περιγράφηκε στην εισαγωγή. Τα άτομα αυτά έπρεπε να βρίσκονται στο ίδιο ηλικιακή κατηγορία με την πρώτη ομάδα, η ύπαρξη ή μη παράγοντα κινδύνου δεν έπαιζε ρόλο στη διαλογή των περιστατικών, ούτε το αν είχαν προηγούμενα καρδιακά συμπτώματα, συμβάντα ή παθήσεις στο παρελθόν. Για αυτήν την ομάδα χρησιμοποιήθηκαν 65 άτομα.

Μετά τη διαλογή έγινε και στις δύο ομάδες λήψη περιφερικού φλεβικού αίματος 5-7 ml, ποσότητα αρκετή για χρήση και ανάγνωση των αλληλουχιών των βάσεων του DNA που μελετάμε. Τοποθετούνταν σε μπουκαλάκια γενικής αίματος και φυλάσσονταν σε καταψύκτη στους -20° C μέχρι να συγκεντρωθεί ικανός αριθμός δειγμάτων για να δουλετούν μαζικά.

Αρκετά είδη assays, όπως SSP, άμεσα SSOP και RFLP τεχνολογίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αποκωδικοποίηση του DNA. Όπως η SSOP, το LIFECODES Cytokine-SSO Typing Kit βασίζεται στη χρήση συγκεκριμένων αλληλουχιών ολιγονουκλεοτιδίων (SSOs) για να αποκωδικοποιήσει το γενότυπο των τόπων που ενισχύθηκαν με PCR. Η ενίσχυση του DNA με τη χρήση PCR τυπικά προϋποθέτει ισομοριακά ποσά, ταυτόχρονα forward και reverse primer για τη δημιουργία της διπλής έλικας του DNA. Κάθε διαφορετικό probe μπορεί να είναι ομόλογο σε μία αλληλουχία του ενισχυμένου DNA, που είναι μοναδική για ένα από τα δύο αλληλόμορφα του υπό μελέτη τόπου. Αυτό σημαίνει ότι το κάθε probe είναι σχεδιασμένο με τέτοιο τρόπο ώστε να δημιουργεί υβρίδια μόνο με ένα αλλήλιο ενός τόπου, το οποίο μπορεί να υπάρχει στο ενισχυμένο DNA ή όχι. Για την αποκωδικοποίηση με LIFECODES Cytokine-SSO, τα probes προσκολλώνται στα φω-

σφορίζοντα μικροσφαιρίδια που είναι σχεδιασμένα για χρήση με τη μέθοδο του Lumipex. Έως και 100 φωσφορίζοντα μικροσφαιρίδια μπορούν να αναμιχθούν και να αναλυθούν ταυτοχρόνως με τη μέθοδο Lumipex μιας και κάθε πληθυσμός από μικροσφαιρίδια μπορεί να διαχωριστεί από το μοναδικό του χρωματικό σήμα. Από ένα διαφορετικό SSO probe μπορεί να αντιστοιχηθεί σε κάθε χρωματικό μικροσφαιρίδιο. Επίσης, η μέθοδος του Lumipex μπορεί να ποσοτικοποιήσει αναλογικά το μέγεθος του υβριδίου που αντιστοιχεί σε κάθε φωσφορίζον μικροσφαιρίδιο. Συμπερασματικά, το σήμα που λαμβάνεται από τα SSO probes στην LIFECODES assay, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βεβαιώσει την ύπαρξη ή μη αντίδρασης μεταξύ του probe και του ενισχυμένου, υπό μελέτη DNA. Αυτή η διαδικασία περιέχει τις πληροφορίες που χρειάζονται για να προσδιοριστεί τελικώς ο γενότυπος των κυτταροκινών του δείγματος.

Όλες οι πειραματικές διαδικασίες έλαβαν χώρα σύμφωνα με τα ηθικά πρότυπα της Επιτροπής Ηθικής Δεοντολογίας του Α.Π.Θ. και σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, όπως αυτή τροποποιήθηκε το 2000. Καμία οικονομική ή προσωπική συμφωνία δεν έχει επισυναφτεί μεταξύ των συγγραφέων και ιδιωτικού ή δημόσιου φορέα που να συσχετίζεται με την εκπόνηση της παρούσας έρευνας.

Πίνακας 1: Statistics of the researches results and their statistical significance

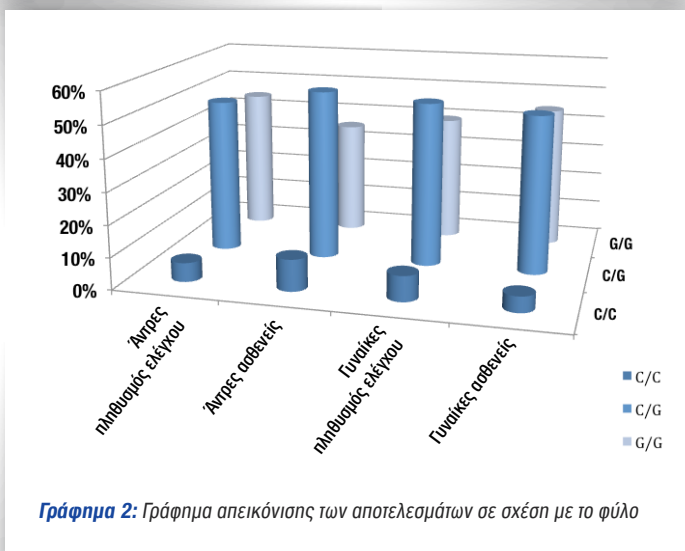
		Control n=99		Ασθενείς n=62								
			%		%							
IL6 -174	Σύνολο Control (n=99)	C/C	7	7	5	8	Σύνολο Ασθενών (n=62)	0.890	1.250	0.360-4.370		
		C/G	50	51	33	53			1.150	0.590-2.250		
		G/G	42	42	24	39			1.000			
Γενότυποι	Άνδρες Control (n=51)	C/C	3	6	4	10	Άνδρες ασθενείς (n=42)	0.560	2.040	0.400-10.460		
		C/G	25	49	23	54			1.410	0.600-3.340		
		G/G	23	45	15	36			1.000			
	Γυναίκες Control (n=48)	C/C	4	8	1	5	Γυναίκες Ασθενείς (n=20)		0.53	0.050-5.430		
		C/G	25	52	10	50			0.840	0.290-2.490		
		G/G	19	40	9	45			1.000			
Αλληλόμορφα	Σύνολο Control (n=198)	C	64	32	43	35	Σύνολο Ασθενών (n=124)	0.716	0.900	0.560-1.447		
		G	134	68	81	65						
	Άνδρες Control (n=102)	C	31	30	31	37	Άνδρες ασθενείς (n=84)		0.354	0.747	0.405-1.377	
		G	71	70	53	63						
	Γυναίκες Control (n=96)	C	33	34	12	30	Γυναίκες Ασθενείς (n=40)			0.692	1.222	0.551-2.712
		G	63	66	28	70						

Στατιστική Ανάλυση

Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε ένα ελεύθερο διαδικτυακό στατιστικό πακέτο, το οποίο δημιουργήθηκε ειδικά για να μπορεί να αναλύει τη συσχέτιση δεδομένων βασισμένων στα SNPs ή σε διαλληλικούς δείκτες. Η κεντρική σελίδα του λογισμικού αυτού βρίσκεται στον ιστότοπο <http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>. Με τη χρήση του συγκεκριμένου λογισμικού εξασφαλίζεται η ανωνυμία και τα δεδομένα θεωρούνται εμπιστευτικά.



Γράφημα 1: Γράφημα απεικόνισης των ποσοστών των γενοτύπων στο γενικό πληθυσμό



Γράφημα 2: Γράφημα απεικόνισης των αποτελεσμάτων σε σχέση με το φύλο

Αποτελέσματα

Στην IL6 και στη θέση -174 δεν παρατηρείται κάποιος πολυμορφισμός που να επηρεάζει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος. Στα γραφήματα που ακολουθούν είναι εμφανής η αναλογι-

κόπτητα και ο ισομερισμός των ποσοστών. Έτσι με βεβαιότητα μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι κανένας γενότυπος και σε κανένα από τα δύο φύλα, δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος.

Συζήτηση

Η IL6 βρέθηκε σε αυξημένα επίπεδα στο αίμα ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου.² Συγκεκριμένα, ένα πολυμορφισμός στη θέση -174 του προαγωγέα του γονιδίου της IL6 έδειξε να επηρεάζει τα επίπεδα της IL6 στο αίμα. Μελέτες έδειξαν ότι η ύπαρξη του C αλληλίου στη θέση -174 μειώνει τα επίπεδα IL6 στο αίμα.³ Κάποιες έδειξαν αντιθέτως ότι τα επίπεδα αυτά αυξάνονται ως έκφραση του συγκεκριμένου αλληλίου,⁴ ενώ τέλος κάποιες κατέληξαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στον υπο συζήτηση πολυμορφισμό και τα επίπεδα της IL6 στο αίμα.⁵

Οι Georges JL et al. το 2000 καταλήξαν στο συμπέρασμα πως υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της ύπαρξης του C αλληλίου στη θέση -174 της IL6 και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, αλλά μονάχα σε ασθενείς με μικρότερες αθηρωματικές βλάβες (σε δύο ή λιγότερα στεφανιαία αγγεία). Εξήγησαν πως το φαινόμενο αυτό ίσως να παρουσιάζεται διότι τα αυξημένα επίπεδα της IL6 παίζουν ρόλο στο σχηματισμό σταθερών αθηρωματικών πλακών. Ως συνέπεια αυτού, ο C πολυμορφισμός στη θέση -174, οδηγεί σε πτώση των επιπέδων της IL6 στο αίμα και σχηματισμό λιγότερο σταθερών πλακών. Πιο ασταθής πλάκες διατείνονται πως παρουσιάζονται σε ασθενείς με λιγότερο εκτεταμένες αθηρωματικές βλάβες, οπότε εκεί βρίσκεται πιθανώς και η εξήγηση του αποτελέσματος της μελέτης τους, η οποία αφορούσε σε πληθυσμό της Βόρειου Ιρλανδίας και της Γαλλίας.⁶

Την ίδια χρονιά δημοσιεύτηκε η εργασία των S. E. Humphries et al. που όμως διεύρυνε την ομάδα των ασθενών στο σύνολο της στεφανιαίας νόσου και όχι μόνο στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, το οποίο φυσικά εμπεριέχεται στο υπερσύνολο. Συμπερασματικά, παρουσίασαν μια σημαντική εμπλοκή του -174G>C στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης αλλά και της εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Δεν κατάφεραν να συσχετίσουν τα ευρήματα μεταξύ τους όμως, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να αποδώσουν τις ευθύνες για τη στεφανιαία νόσο, αποκλειστικά σε μηχανισμό που αφορά στην αρτηριακή υπέρταση. Και η ίδιοι είναι λίγο επιφυλακτικοί με το αποτέλεσμα της ερευνας τους, παρόλα αυτά τα ευρήματα ήταν θετικά στον πληθυσμό που επιλέχθηκε στο Λονδίνο αλλά χωρίς να αναφέρουν εθνολογικά

κριτήρια στην επιλογή τους.⁷

Το 2010 οι Rio D. L.S. et al. ανακοίνωσαν πως σύμφωνα με τα δικά τους αποτελέσματα που σχετίζονται με τον πολυμορφισμό της IL6 στη θέση -174, η ομοζυγωτία G/G είναι αυτή που ευθύνεται με αυξημένα ποσοστά εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και μάλιστα μόνο στους Αφρο-Βραζιλιάνους, κάτι που δεν ισχύει και για τον καυκάσιο-βραζιλιάνικο υποπληθυσμό.⁸

Το 2012, οι Baddela M.V. et al. είναι θετικοί στην αναγνώριση των περισσότερων από τους πολυμορφισμούς που μελέτησαν ως παράγοντες αυξημένου κινδύνου για την εμφάνιση οξέως στεφανιαίου συνδρόμου. Έτσι και με τον -174 πολυμορφισμό της IL6 βρήκαν συσχέτιση με τον πληθυσμό των καρδιακών Ινδών ασθενών.⁹

Στο στρατόπεδο του αρνητικού συσχετισμού του πολυμορφισμού με καρδιακά συμβάντα παραθέτουμε τις εξής εργασίες. Κυρίαρχη είναι η μεγάλη μελέτη των Nauck M et al., ενώ το ίδιο υποστηρίζουν και οι μελέτες των Lieb W. et al., Bennet A. M. et al., Indranil Banerjee et al. καθώς και η μελέτη του Ρότερνταμ των Sie M. P.S. et al. που κατέληξε στη μη ύπαρξη συσχέτισης του πολυμορφισμού με το έμφραγμα του μυοκαρδίου.^{5,11,12,13} Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός υπήρχε και στο σύνολο των 112 που μελέτησαν οι Yamada et al χωρίς να αποδείξουν θετικό αποτέλεσμα συσχέτισης.¹⁴ Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η μετανάλυση που επικύρωσαν οι Κινέζοι Zheng et al. σε ένα σύνολο 27 ερευνητικών εργασιών με θέμα τον πολυμορφισμό της IL6 στη θέση -174 και τη στεφανιαία νόσο. Το αποτέλεσμα ήταν αρνητικό ως προς τη συσχέτιση και η μετανάλυση περιλάμβανε το σύνολο των εργασιών που αναφέρονται στο παρών κείμενο.¹⁵

Όπως γίνεται αντιληπτό από τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, στον πληθυσμό της Θεσσαλονίκης δεν παρουσιάστηκε υπεροχή οποιουδήποτε γενότυπου, έναντι των υπολοίπων που να μεταφράστηκε σε αυξημένα ποσοστά εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου. Υπάρχει σχεδόν πλήρης αντιστοιχία των ποσοστών των γενότυπων των ασθενών με τα αντίστοιχα του πληθυσμού ελέγχου, μη αφήνοντας περιθώρια αμφιβολίας για την ορθότητα του αποτελέσματος. Σε αυτό το σημείο ίσως αξίζει λόγω γειννίας των πληθυσμιακών ομάδων να παραβάλουμε και το αποτέλεσμα της έρευνας των Τούρκων Sekuri C. et al., που είναι αντίστοιχα αρνητικό.¹⁶

Πρέπει να αναφερθεί πως στους περιορισμούς της έρευνας ανήκει ο σχετικά περιορισμένος αριθμός των συμμετεχόντων, σε σχέση πάντα με την αντίστοιχη αναλογία που απαντούμε στις εργασίες των ξένων ερευνητών. Βασική αιτία η έλλειψη κοδύλων που θα μπορούσε να στηρίξει μεγαλύτερο

αριθμό ατόμων, σε συνδιασμό με το περιορισμένο χρονικό διάστημα στο οποίο έπρεπε να ολοκληρωθεί η έρευνα.

Συμπεράσματα

Στη μελέτη μας αποδείξαμε πως δεν υπάρχει συσχετισμός ανάμεσα στον πολυμορφισμό της IL-6 στη θέση -174 και της εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου. Το αποτέλεσμα έρχεται να προσθέσει στη διχογνωμία που επικρατεί στην επιστημονική κοινότητα σε ότι αφορά στο θέμα, πιθανώς λόγω της γεωγραφικά διαφοροποιημένης γενετικής ποικιλομορφίας.

Βιβλιογραφία

- Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The Pro- and Anti-Inflammatory properties of the cytokine Interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011 May;1813(5):878-888.
- Kucharz EJ, Wilk T. Dynamics of serum interleukin-6 level in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Intern Med* 2000;11:253–256.
- Fishman D, Faulds G, Jeffrey R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest*. 1998;102:1369–1376.
- Jones KG, Brull DJ, Brown LC, et al. Interleukin-6 (IL-6) and the prognosis of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2001;103:2260–5.
- Nauck M, Winkelmann BR, Hoffmann MM, et al. The interleukin-6 G (2174)C promoter polymorphism in the LURIC cohort: no association with plasma interleukin-6, coronary artery disease, and myocardial infarction. *J Mol Med (Berl)*. 2002;80:507–513.
- Georges JL, Loukaci V, Poirier O, et al. Interleukin-6 gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction: the ECTIM study. *J Mol Med* 2001;79:300–305.
- Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, Hawe E, Miller GJ. The interleukin-6 2174 G.C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *European Heart Journal*. 2001;22:2243–2252.
- Rios DL, Cerqueira CC, Bonfim-Silva R, et al. Interleukin-1 beta and interleukin-6 gene polymorphism associations with angiographically assessed coronary artery disease in Brazilians. *Cytokine* 2010;50:292–296.
- Baddela M V, Bhomireddy P, Vanacherla H, et al. Cytokine gene polymorphisms in the susceptibility to acute coronary syndrome. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16(5):359-65.
- Lieb W, Pavlik R, Erdmann J, et al. No association

- of interleukin-6 gene polymorphism (2174G.C) with myocardial infarction or traditional cardiovascular risk factors. *Inter J Cardiol.* 2004;97:205–212.
11. Bennet AM, Prince JA, Fei GZ, et al. Interleukin-6 serum levels and genotypes influence the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2003;171:359-367
 12. Banerjee I, Pandley U, Hasan OM, et al. Association between inflammatory gene polymorphisms and coronary artery disease in an Indian population. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;27:88–94.
 13. Sie MP, Sayed-Tabatabaei FA, Oei HH, et al. Interleukin 6 2174 G.C promoter polymorphism and risk of coronary heart disease: results from the Rotterdam study and a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:212–217.
 14. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med.* 2002;347(24):1916-23.
 15. Zheng G-h, Chen H-y, Xiong S-Q. Polymorphisms of 2174G.C and 2572G.C in the Interleukin 6 (IL-6) Gene and Coronary Heart Disease Risk: A Meta-Analysis of 27 Research Studies. *PLoS ONE* (2012) 7(4): e34839. doi:10.1371/journal.pone.0034839
 16. Sekuri C, Cam FS, Sagcan A, et al. No association of interleukin-6 gene polymorphism (2174G.C) with premature coronary artery disease in a Turkish cohort. *Coron Artery Dis.* 2007;18:333–337.

-174 gene polymorphism of interleukin-6 as a risk factor of myocardial infarction

A. Deligiannides,¹ G. Sakantamis,¹ M. Daniilidis,² A. Garyfallos,³ E. Parapanissiou,⁴ V. Katsares,⁵ I. Kanonidis,¹ G. Dadoush,¹ I. Lagos,¹

¹ 2nd Department of Cardiology, "Hippokraton" General Hospital of Thessaloniki

² 1st Department of Internal Medicine, "AHEPA" General Hospital of Thessaloniki

³ 4th Department of Internal Medicine, "Hippokraton" General Hospital of Thessaloniki

⁴ Immunology and Histocompatibility Department, "Hippokraton" General Hospital of Thessaloniki

⁵ Embryolab S.A.

Abstract

Introduction: Myocardial Infarction causes local necrosis of the myocardium. Inflammatory process and the polymorphisms of the cytokines involved, play a major role to the pathogeny of the infarction, due to their activity in the artery wall inflammatory process. The -174 polymorphism of interleukin-6 (IL-6) is examined as a risk factor associated with myocardial infarction.

Methods: Peripheral blood was used from two individual groups. One healthy group characterized by at least one of the common risk factors for coronary disease and one consisting of patients suffering from acute myocardial infarction. Their DNA was isolated and IL-6 gene was decrypted.

Results: The results were gathered and statically analyzed. 7% of a total of 99 control subjects presented the C/C genotype, just one percent less than the patients. 51% of the control group presented the C/G genotype in compare with a 53% of the patient group. Finally 42% of the control subjects had the G/G genotype, compared to 39% of a total 62 patients. The results were analyzed both as a total and depending on gender.

Conclusions: There was no statistically significant difference between the two groups examined, thus implying no association between IL-6 polymorphism to -174 position and an increase in acute myocardial infarction incidents.

KEY WORDS: Genetic polymorphism, Myocardial infarction risk, Cytokines, Inflammation