


## Padrões evolutivos da interleucina-6 (IL-6) e seu impacto para a saúde humana

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.007-030>

### **Arthur Felipe Ferreira de Freitas**

Graduando em Ciências Biológicas  
Instituição: Universidade Federal Rural de Pernambuco  
E-mail: arthur.ffreitas@ufrpe.br

E-mail: irpe.diretoria@gmail.com

### **Eliézer Rushansky**

Pós-graduação em Clínica Médica pela Universidade de Pernambuco  
Instituição: Universidade de Pernambuco  
E-mail: eliezer.rushansky@upe.pe.gov.br

### **Nara Suzy Aguiar de Freitas**

Doutora em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco  
Instituição: Universidade Federal Rural de Pernambuco  
E-mail: nara.safreitas@ufrpe.br

### **Maria de Mascena Diniz Maia**

Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco  
Instituição: Universidade Federal Rural de Pernambuco  
E-mail: maria.dmaia@ufrpe.br

### **Maria Helena Queiroz de Araújo Mariano**

Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco  
Instituição: Universidade de Pernambuco

## RESUMO

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina multifuncional com propriedades pleiotrópicas bem definidas derivada de um gene polimórfico. O gene IL6 está localizado no braço curto do cromossomo 7 humano e contém quatro éxons e quatro íntrons. A citocina IL-6 é um importante sinalizador entre as células à medida que a reação inflamatória se desenvolve. Embora as citocinas sejam essenciais para a vida, estudos mostram que a superprodução da IL-6, frequentemente está envolvida em diversas patologias. Está bem estabelecido que a frequência de diferentes alelos dos genes das citocinas varia entre diferentes populações de diferentes espécies de mamíferos. Assim, este trabalho visa identificar a relação de sintenia em relação a preservação da ordem e a interação entre genes agrupados numa mesma região cromossômica baseada nos ortólogos do gene IL6 humano em outras cinco espécies de mamíferos eutérios e investigar a assinatura seletiva do gene IL6 a fim de encontrar padrões conservados nos genomas de mamíferos analisados para observar a sua história evolutiva. Analisamos 40 genes adjacentes ao gene IL6 nos genomas do Homo sapiens, Pan troglodytes, Gorilla gorilla, Pongo abelii, Camelus ferus e Equus asinus. As sequências genéticas foram obtidas por meio da ferramenta BLAST e alinhadas no programa MEGA 11. Revisamos a literatura em busca de associações entre o gene IL6 e seus vizinhos relatadas em estudos prévios. Por fim, analisamos a taxa de substituição não-sinônimas por sinônimas (dN/dS) entre os genomas, a fim de determinar a assinatura seletiva do gene IL6. Dentre os 40 genes vizinhos analisados, somente 11 mostraram-se em sintenia, estando presentes em todos os genomas. A conservação destes genes em diferentes mamíferos sugere que o IL6 e os genes próximos a ele possam ter evoluído a partir de um ancestral comum e tenham sido mantidos agrupados devido às pressões seletivas durante a evolução. Além disso, encontramos o gene NUP42 que, devido a suas propriedades moleculares, pode exercer influência sobre a expressão do gene IL6. A taxa dN/dS revelou assinatura negativa no gene IL6, o que indica que a seleção natural atua para manter sua sequência conservada, rejeitando possíveis mudanças de aminoácidos. Dessa forma, concluímos que os nossos achados indicam que o gene IL6 mantém-se conservado no genoma humano durante a evolução. Sendo observado, também, que este gene pode ter influência dos seus vizinhos. Com destaque para a presença do gene NUP42, localizado próximo ao IL6, e que pode atuar para a regulação da expressão dessa citocina no organismo. Assim, sugerimos que futuras investigações incluam a avaliação da interação proteína-DNA e proteína-proteína nas análises com o gene IL6.

**Palavras-chave:** Assinatura seletiva, Sintenia, Medicina evolutiva, dN/dS, História evolutiva.

## 1 INTRODUÇÃO

Os mecanismos de defesa do organismo dependem tanto de fatores hereditários conservados, como das variações que passam pelo crivo da seleção natural e da deriva genética (Konopinski, Fijarczyk & Biedrzycka, 2022). Quando combinados a diferentes ambientes, os patógenos exercem uma forte pressão seletiva sobre seus hospedeiros. O combate entre o sistema imunológico dos hospedeiros e os agentes patogênicos, em um contexto coevolutivo, permite a fixação de alelos eficientes dentro da população, devido a seleção positiva (Kosiol *et al.*, 2008; Nielsen *et al.*, 2005). Os padrões genômicos conservados podem ser biomarcadores de processos fisiológicos necessários ao sistema de defesa de diversos organismos. Sendo assim, analisar genes relacionados ao sistema imunológico são opções promissoras para compreender a base genômica dos processos evolutivos de inúmeras patologias humanas.

A medicina evolutiva traz consigo abordagens da genética populacional e investiga a saúde sobre mudanças microevolutivas passadas, atuais e futuras acerca da estrutura, função e das patologias humanas (Rühli & Henneberg, 2013). No passado, a genética médica e a biologia evolutiva foram usadas de forma equivocada em teorias eugênicas (Brüne, 2007). Por isso, compreender a diversidade humana e de outros seres vivos, além das mudanças que ocorreram em tempos históricos, e ainda ocorrem, nos ajuda a combater preconceitos estruturais e explicar condições médicas. Esse alerta revela aos clínicos sobre como suas práticas atuais podem influenciar os futuros cuidados de intergerações, tendo em vista que as sequências de nucleotídeos apresentam poucas variações não sinônimas, quando comparadas entre diferentes espécies.

Uma forma de ampliar os horizontes na busca por padrões ao estudar a evolução de um gene, é a análise do grau de sintenia, que se refere a colinearidade de sequências específicas de determinados genes em espécies distintas, ou seja, um bloco de genes conservados ordenadamente dentro de dois conjuntos de cromossomos comparados entre si (Sinha, 2007). Tal método auxilia na percepção dos padrões conservados entre as espécies, sendo um dos métodos com maior confiabilidade para estabelecer a ontologia entre regiões genômicas em diferentes espécies (Amores, 1998). As ordens colineares de um grupo de genes podem apresentar interações determinantes para exercer suas atribuições físico-químicas em um organismo, sendo então, essencialmente preservadas em grupos heterogêneos de indivíduos pertencentes a espécies distintas, ou seja, o alto grau de conservação da sintenia pode estar fortemente atrelada a importantes relações funcionais entre os genes vizinhos (Amores, 1998). A análise dos padrões de sintenia compartilhada pode ser utilizada como ferramenta importante para inferir as relações filogenéticas entre várias espécies.

Todos os genomas estão sujeitos a pressão da seleção natural, que pode ser detectada por meio de sua assinatura molecular,  $\omega = dN/dS$ , ou seja, a razão entre as substituições não-sinônimas por sinônima em determinada sequência de nucleotídeos (Nielsen, 2005; Gillespie, 1991). A seleção

natural é um dos princípios fundamentais que impulsionam a evolução dos organismos. Essa teoria parte da premissa de que características hereditárias que aumentam a aptidão dos indivíduos têm maior probabilidade de se tornarem mais prevalentes nas populações ao longo do tempo, enquanto características que reduzem a aptidão tendem a ser eliminadas (Fisher, 1930). A seleção natural pode atuar de forma direcional (positiva ou negativa). Sendo a seleção positiva responsável por impulsionar o aumento da frequência de mutações adaptativas na população, enquanto a seleção negativa, também conhecida como purificadora, atua no sentido oposto, reduzindo a frequência ou eliminando mutações deletérias das populações (Hartl & Clark, 1997). Podendo, também, atuar de forma balanceadora, sendo responsável por proporcionar a manutenção da diversidade genética nas populações.

Neste estudo, optou-se por analisar o gene IL6, localizado no cromossomo 7 em humanos (região 7p21-p15), que é responsável pela síntese da interleucina-6 (IL-6), uma citocina pleiotrópica que desempenha um papel importante na imunomodulação (Dinarello, 2007; Freitas *et al.*, 2022). A IL-6 desencadeia o processo inflamatório e contribui significativamente para a defesa do hospedeiro em resposta a agentes infecciosos (Rivers-Auty *et al.*, 2018; McCrae *et al.*, 2023). Em contrapartida, a produção desregulada desta citocina pode contribuir para efeitos patológicos deletérios em diversas doenças autoimunes, inflamatórias e em vários tipos de câncer (Freitas *et al.*, 2022). A síntese da interleucina-6 é regulada por uma complexa rede de vias de sinalização celular e fatores de transcrição. A expressão gênica da interleucina-6 pode ser influenciada por fatores como a ativação de vias de sinalização inflamatória, estresse celular e hormônios (Akira & Takeda, 2004). Contudo, ainda existe uma grande lacuna de conhecimento sobre os mecanismos regulatórios e os demais fatores que podem influenciar a síntese da interleucina-6.

No geral, a história evolutiva e as origens das interleucinas ainda não são totalmente compreendidas pela ciência (Kubick *et al.*, 2021). Alguns estudos apontam que as citocinas foram uma inovação evolutiva e surgiram nos vertebrados com mandíbula (Rivers-Auty *et al.*, 2018). Portanto, estudos que buscam compreender a evolução da ILs tornam-se essenciais para o entendimento de diversas patologias associadas às citocinas (Kubick *et al.*, 2021).

Dessa forma, este trabalho buscou identificar a relação de sintenia referente a preservação da ordem entre genes agrupados numa mesma região cromossômica baseada nos ortólogos do IL6 humano em cinco diferentes espécies de mamíferos eutérios. Também exploramos a assinatura seletiva do gene IL6, a fim de encontrar padrões conservados neste conjunto de genomas e destacar a importância da pesquisa na medicina evolutiva. Ao analisar a sintenia e a pressão da seleção natural, pretendemos sondar a história evolutiva da interleucinas-6 e sua relevância para condições médicas diversas.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 ALINHAMENTO DAS SEQUÊNCIAS

Cinco espécies de mamíferos eutérios com contextos genômicos disponíveis nos bancos de dados foram selecionadas: *Pan troglodytes*, *Gorilla gorilla*, *Pongo abelii*, *Camelus ferus* e *Equus asinus*. As sequências de nucleotídeos homólogas ao gene IL6 humano nas demais espécies foram adquiridas utilizando a ferramenta BLAST (Basic Alignment Search Tool) do NCBI (National Center for Biotechnology Information). O software computacional Mega 11 foi empregado para realizar o alinhamento e a edição dos nucleotídeos, permitindo a análise das substituições presentes nas comparações entre as diversas espécies de mamíferos.

### 2.2 SELEÇÃO DOS GENES EM SINTENIA

Os dados genômicos foram adquiridos por meio do NCBI para localização e análise da influência de 40 genes adjacentes ao gene IL6. Foi realizada uma observação detalhada dos 20 genes situados antes e após a posição do IL6 no cromossomo 1 do *Equus asinus* e no cromossomo 7 das demais espécies. Foram selecionados exclusivamente os genes presentes no cromossomo 7 humano e nas demais espécies, desconsiderando outros genes em sintenia nas diferentes espécies, exceto em *Homo sapiens*. Recorreu-se aos bancos de artigos científicos (PubMed, SciELO e Google Acadêmico) para compreender as funções e efeitos de cada gene no organismo. A análise buscou associar as funções de cada gene vizinho com o gene IL6, visando identificar possíveis relações que destacam a importância da conservação desse bloco gênico nos organismos analisados.

### 2.3 ANÁLISE DA TAXA DE SUBSTITUIÇÕES NÃO-SINÔNIMAS POR SINÔNIMAS (DN/DS)

A taxa dN/dS foi calculada utilizando o software MEGA 11, por meio do método de Kumar, conforme delineado por Nei & Kumar (2000). O objetivo foi avaliar a relação entre as taxas de mudança não-sinônimas (dN) e sinônimas (dS) em um contexto evolutivo, buscando compreender os processos de seleção e adaptação em sequências ortólogas ao gene IL6 em *Homo sapiens*, *Pan troglodytes*, *Pongo abelii*, *Camelus ferus* e *Equus asinus*.

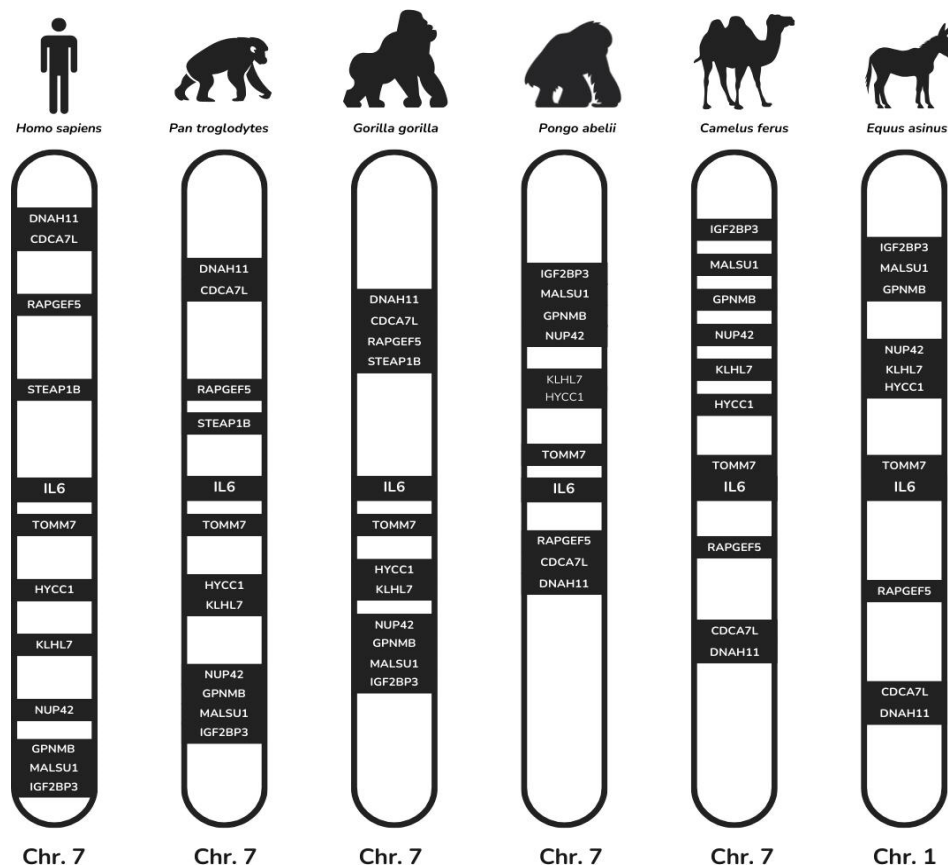
## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao analisar os dados obtidos, identificou-se a presença de 11 genes em sintenia com IL6 nas espécies *Homo sapiens*, *Pan troglodytes*, *Gorilla gorilla*, *Pongo abelii*, *Camelus ferus* e *Equus asinus*. Na Figura 1, observa-se a representação dos cromossomos de cada espécie e a posição do cluster gênico presente em todos os organismos avaliados, sendo composto pelos seguintes genes: DNAH11, CDCA7L, RAPGEF5, TOMM7, HYCC1, KLHL7, NUP42, GPNMB, MALSU1, IGF2BP3, exceto para o gene STEAP1B que, na escala de genes observados, foi localizado somente no *H. sapiens*, *P.*

*troglodytes* e *G. gorilla*. As distâncias em pares de base entre os genes destacados, são importantes para o entendimento dos efeitos de especiação que colaboraram para a divergência evolutiva nesse grupo de organismos.

Nas espécies *H. sapiens*, *P. troglodytes* e *G. gorilla*, pode-se observar a presença de um grupo composto por quatro genes (DNAH11, CDCA7L, RAPGEF5 e STEAP1B) localizados antes do gene IL6. Enquanto o segundo bloco gênico composto por TOMM7, HYCC1, KLHL7, NUP42, GPNMB, MALSU1, IGF2BP3, estão agrupados numa posição após o gene IL6. Essa estrutura cromossômica observada nas espécies supracitadas não se repete nas demais espécies analisadas. *P. abelii*, *C. ferus* e *E. asinus*, apresentam esses dois blocos gênicos de forma invertida, indicando que houve uma inversão cromossômica nesses organismos (Figura 1). A conservação dos genes em sintenia entre humanos e outros mamíferos sugere que o gene IL6 e outros genes próximos a ele possam ter evoluído a partir de um ancestral comum e tenham sido mantidos agrupados devido às mesmas pressões seletivas durante a evolução.

Figura 1. Conjunto de genes vizinhos ao IL6 que estão em sintenia entre as seis espécies de mamíferos eutérios estudadas.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Tabela 1. Correlação dos efeitos fisiopatológicos dos genes próximos ao IL6 com doenças em que a citocina IL-6 também pode influenciar negativamente.

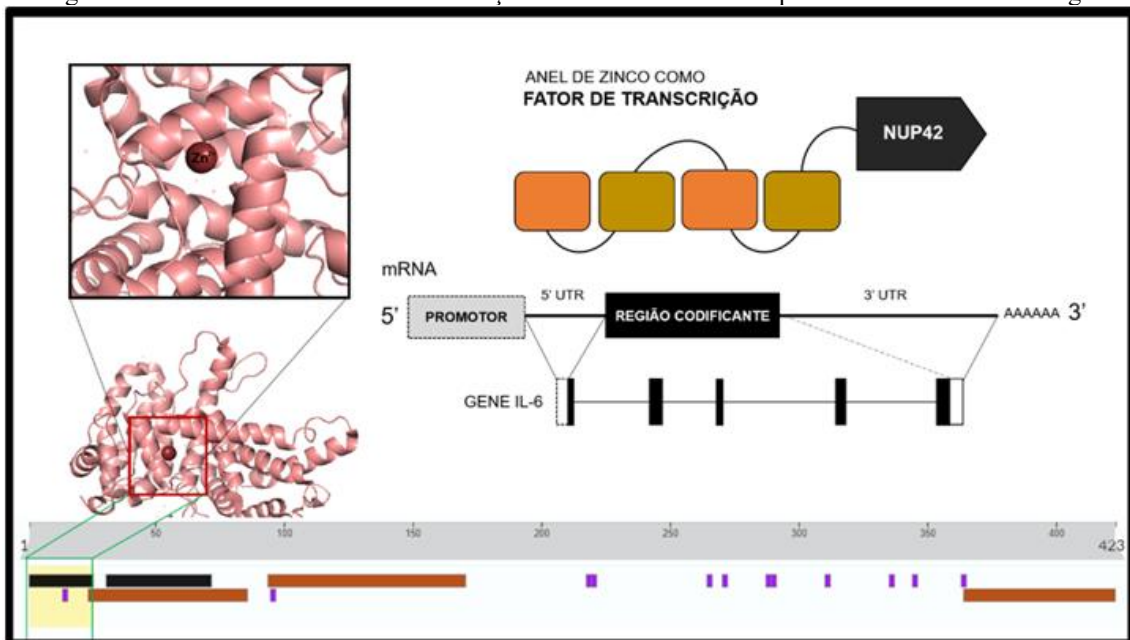
Gene	Problemas associados	Referência	IL-6	Referência
DNAH11	Cardiopatía congênita em humanos	Xia <i>et al.</i> (2021)	Aumentos significativos no processo inflamatório em pacientes portadores de cardiopatía congênita.	Tavares <i>et al.</i> (2022)
CDCA7L	Glioma humano	Shen <i>et al.</i> (2019)	A IL-6 está associada à tumorigênese e prediz mau prognóstico em pacientes com glioma.	Liu <i>et al.</i> (2021)
RAPGEF5	Anemia aplástica	Adhikari & Mandal (2019)	Os níveis séricos de IL-6 estão associados com o aumento da gravidade em anemia aplástica	Bhargawa <i>et al.</i> (2022)
STEAP1B	Câncer de próstata	Gomes <i>et al.</i> (2014)	Os níveis elevados de interleucina-6 são comumente relatados em pacientes com câncer de próstata	Natani (2021)
TOMM7	A deficiência de expressão do produto gênico pode estar atrelada a um prejuízo na angiogênese cerebral	Li <i>et al.</i> (2022)	Responsável por causar desequilíbrio na angiogênese	Breuer <i>et al.</i> (2021)
HYCC1	Comprometimento neurológico progressivo e à deficiência de mielina no sistema nervoso central e periférico.	Traverso <i>et al.</i> (2013)	Altos níveis de IL-6 estão atrelados ao processo de neurodegeneração do sistema nervoso central	Cabral <i>et al.</i> (2011)
KLHL7	Retinite pigmentosa	Oh (2019)	Níveis séricos de IL-6 desencadeia um processo inflamatório que pode ser a principal causa das alterações da córnea associadas a retinite pigmentosa.	Kucuk <i>et al.</i> (2019)
NUP42	Não foram encontrados problemas associados a este gene	-	-	-
GPNMB	Neuroinflamação	Saade <i>et al.</i> (2021)	A citocina IL-6 pode estar atrelada a neuroinflamação	Dhapola <i>et al.</i> (2021)
MALSU1	Não foram encontrados problemas associados a este gene	-	-	-
IGF2BP3	Efeito oncogênico na progressão do câncer de bexiga humano	Huang <i>et al.</i> (2020)	A interleucina 6 pode estar relacionada a progressão do câncer de bexiga humano.	Goulet <i>et al.</i> (2019)

Fonte: Dados da pesquisa.

A maioria destes genes apresentam alta importância médica associada às imunopatologias, doenças neurodegenerativas e múltiplos tipos de câncer (Tabela 1). Os dados compilados sobre estes genes indicam que é possível relacioná-los ao IL6 em diferentes patógenos-fenótipo. Entre os genes, destaca-se o gene NUP42, que, embora ainda não haja relações com o IL6 descritas na literatura, é possível que este seja um regulador molecular capaz de modular a expressão da IL-6, devido a presença de um domínio conservado de anel de zinco C3H1 em sua estrutura. Esse domínio pode conferir à proteína a capacidade de interagir com a região 3' não traduzida de mRNAs do gene IL6 e permitir a modulação da expressão da interleucina-6 (Stenzel *et al.*, 2018) (Figura 2). O NUP42 regula o quantitativo gênico expresso, atribuindo diferenças funcionais em características imunológicas na população. Isso significa que a expressão fenotípica do IL6 pode depender da influência do mecanismo epigenético exercida sobre o sistema imune do hospedeiro.

A identificação de genes como o NUP42, que podem modular a expressão da IL-6, é uma descoberta significativa na área de pesquisa médica, pois essa citocina é uma molécula importante para a resposta inflamatória, estando envolvida em uma variedade de condições patológicas. Em termos funcionais, a presença de genes regulatórios em proximidade ao gene IL-6 pode facilitar a coordenação da expressão gênica, permitindo que sejam ativados ou desativados de forma coordenada em resposta a sinais específicos do ambiente (King *et al.*, 2007). A compreensão dos mecanismos regulatórios de expressão da IL-6 é fundamental para o desenvolvimento de novas imunoterapias e tratamentos eficazes para diversas doenças. Além disso, a identificação de genes que podem modular a expressão da IL-6 pode fornecer novos *insights* para o desenvolvimento de drogas terapêuticas altamente específicas e eficazes, que podem ser utilizadas na prática clínica. Além do mais, o fato deste gene ser observado em outras espécies sugere uma possível conservação evolutiva desse elemento regulatório em conjunto ao IL6. Diversos fatores podem influenciar a conservação do cluster gênico, como a própria seleção natural, que pode atuar para manter a expressão coordenada de genes envolvidos em processos celulares específicos, garantindo a sua estrutura e função conservadas ao longo do tempo evolutivo.

Figura 2. Representação esquemática da ligação do domínio conservado de anel de zinco presente no produto gênico do gene NUP42 na região codificante do mRNA do gene IL6 humano com seu promotor. A presença desse domínio pode modular a expressão da IL-6 humana, influenciando a atividade do gene e afetando sua expressão em nível de mRNA e proteína. A região marcada de verde mostra a localização do anel de zinco na sequência de aminoácidos do gene NUP42.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

O gene IL6 surgiu por meio de duplicações genéticas seguidas de alterações de bases, favorecendo um aumento nas substituições não sinônimas em comparação com as sinônimas, isso significa que a evolução desse gene foi marcada por uma assinatura positiva, conforme apontado por

Kubick *et al.* (2021). Na Tabela 2, são mostrados os valores da razão dN/dS obtidos por meio do método de Kumar, que utiliza o modelo Kimura 2-parâmetros para comparar as taxas de substituição não sinônimas (dN) e sinônimas (dS) entre sequências ortólogas do gene (Nei e Kumar, 2000). Sendo *H. sapiens/P. troglodytes* (0.00432), *H. sapiens/G. gorila* (0.0132), *H. sapiens/P. abelii* (0), *H. sapiens/C. ferus* (0.251), *H. sapiens/E. asinus* (0.191), *P. troglodytes/G. gorila* (0.00884), *P. troglodytes/P. abelii* (0.00432), *P. troglodytes/C. ferus* (0.244), *P. troglodytes/E. asinus* (0.185), *G. gorila/P. abelii* (0.132), *G. gorila/C. ferus* (0.249), *G. gorila/E. asinus* (0), *P. abelii/C. ferus* (0.251), *P. abelii/E. asinus* (0.191) e *C. ferus/E. asinus* (0.181).

Pressupõe-se que o processo evolutivo de genes relacionados à imunidade, como as interleucinas, seja, inicialmente, impulsionado pela seleção positiva (McTaggart *et al.*, 2012; Schlenke & Begun, 2003). Contudo, nossos resultados sugerem que o gene IL6 esteja sob pressão de seleção negativa em todas as espécies, tendo em vista que os nossos resultados mostraram valores inferiores a um ( $>1$ ) (Tabela 2). Com isso, pode-se perceber que o processo de diversificação das interleucinas é bastante antigo e o gene da interleucina-6 permanece conservado entre as diferentes espécies analisadas, o que enfatiza a importância evolutiva do gene. Contudo, a reconstrução das sequências de ancestrais nem sempre é acurada suficientemente para inferir as relações filogenéticas moleculares entre as espécies (Schierholt *et al.*, 2008). Portanto, é necessário o uso de outros testes a fim de confirmar nossos resultados e garantir uma maior precisão acerca da história evolutiva do gene IL6.

Em condições não patológicas, citocinas da família IL-6 estão relacionadas ao desenvolvimento e funções do sistema nervoso central em resposta a uma variedade de estímulos, como infecções, inflamações e estresse, apresentando efeitos em várias células do corpo (Taga e Fukuda, 2005). Sendo assim, a funcionalidade altamente preservada entre as espécies, indica uma forte tendência para a conservação da função durante a evolução e, assim, seu valor adaptativo tende a ser preservado, o que o torna um bom indicador de saúde evolutiva. Embora o gene IL6 esteja conservado no genoma humano, diversas variantes genéticas foram identificadas e apontadas como causadoras ou potencializadoras de muitos processos fisiológicos e patológicos, especialmente em doenças autoimunes (Hirano, 2010; Freitas *et al.*, 2022; Castanhola *et al.*, 2022).



Tabela 2. Resultados da taxa de substituições não sinônimas por sinônimas (dN/dS).

	<i>H. sapiens</i>	<i>P. troglodytes</i>	<i>G. gorila</i>	<i>P. abelii</i>	<i>C. ferus</i>	<i>E. asinus</i>
<i>H. sapiens</i>		0.00432	0.0132	0	0.251	0.191
<i>P. troglodytes</i>			0.00884	0.00432	0.244	0.185
<i>G. gorila</i>				0.132	0.249	0.000
<i>P. abelii</i>					0.251	0.191
<i>C. ferus</i>						0.181
<i>E. asinus</i>						

Fonte: Dados da pesquisa.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossos achados indicam que o gene IL6 mantém-se conservado no genoma humano, evidenciado pela pressão de seleção negativa exercida sobre o gene e pelo grau do bloco gênico em sintenia entre os organismos analisados. Além disso, percebe-se que o gene IL6 humano possui influência significativa dos genes vizinhos, podendo, inclusive, atuar em conjunto. É notório o esforço dos pesquisadores em analisar e compreender os efeitos dos polimorfismos no gene IL6 durante os processos regulatórios da inflamação no desenvolvimento de doenças, entretanto, sugerimos que futuras investigações incluam a avaliação dos interatomas deste gene, com destaque para o gene NUP42, considerado um interruptor molecular com alta relevância a ser explorada.



## REFERÊNCIAS

- Adhikari, S. & Mandal, P. Integrated analysis of global gene and microRNA expression profiling associated with aplastic anaemia. *Life sci.* v. 1, n. 228, p.47-52, 2019.
- Akira, S. & Takeda, K. Toll-like receptor signalling. *Nat rev immunol.* v.7, p. 499-511, 2004.
- Amores, A.; Force, A.; Yan, Y. *et al.* Zebrafish hox clusters and vertebrate genome evolution. *Science*, v. 282, n. 5394, p. 1711–1714, 1998.
- Bhargawa, S. K.; Singh, A.; Yadav, G.; Kushwaha, R.; Verma, S, P.; Tripathi, A. K. & Singh, U. S. Aplastic anemia severity and IL-6 and IL-8 blood levels. *Discoveries.* v. 10, n. 4, 2022.
- Breuer, S. *et al.* Brain-restricted inhibition of IL-6 trans-signaling mildly affects metabolic consequences of maternal obesity in male offspring. *Nutrients*, v. 13, n. 11, p. 3735, 2021.
- Brüne, M. On human self-domestication, psychiatry, and eugenics. *Philos ethics humanit med*, v. 2, p. 21, 2007.
- Cabral, B. L. S.; Lima, L. C. N.; Jesus, J. D. *et al.* Avaliação dos níveis séricos de interleucina 6 e das alterações no mini-exame do estado mental na doença de Alzheimer. 63<sup>a</sup> Reunião Anual da SBPC, 2011.
- Castanhola, M. E.; Tibúrcio, B. C. S.; Ramos, L. C.; Silva, N. S. B. *et al.* O papel da imunogenética no desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico/The role of immunogenetics in the development of systemic lupus erythematosus. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 4, p. 26564–26573, 2022.
- Dhapola, R.; Hota, S.S.; Sarma, P.; Bhattacharyya, A.; Medhi, B. & Reddy, D. H. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for alzheimer's disease. *Inflammopharmacology.* V. 6, p. 1669-1681, 2021.
- Dinarello, C. A. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol.* 2007
- Fisher, R. A. The genetical theory of natural selection. v. 154, 1930.
- Freitas, A.F.F.; Freitas, N.S.A.; Montes, M.A. & Maia, M.M.D. In silico analysis of the impact of non-synonymous single nucleotide polymorphisms (nsSNPs) in the human il-6 gene related to autoimmune diseases. *International journal of sciences.* v. 3, n. 1, p. 01-05, 2022.
- Gillespie, J. H. The causes of molecular evolution. oxford university press, 1991.
- Gomes, I. M.; Santos, C. R. & Maia, C. J. Expression of STEAP1 and STEAP1B in prostate cell lines, and the putative regulation of steap1 by post-transcriptional and post-translational mechanisms. *Genes & cancer*, v. 5, n. 3–4, p. 142–151, 2014.
- Goulet, C. R.; Champagne, A.; Bernard, G. Vandal, D.; Chabaud, S.; Pouliot, F. & Bolduc, S. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of bladder cancer cells through paracrine IL-6 signalling. *BMC cancer.* v. 19, n. 1, p. 137, 2019.
- Hartl, D. & Clark, A. G. Principles of population genetics. Sinauer associates, 3rd edition, 1997.
- Hirano, T. Interleucina 6 em doenças autoimunes e inflamatórias: um livro de memórias pessoais. *Proceedings of the Japan Academy*, v. 86, p. 717-30, 2010.

Huang, W.; Li, Y.; Zhang, C. *et al.* IGF2BP3 facilitates cell proliferation and tumorigenesis via modulation of jak/stat signalling pathway in human bladder cancer. *Journal of cellular and molecular medicine*, v. 24, n. 23, p. 13949–13960, 2020.

King, D. C.; Taylor, J.; Zhang, Y.; Cheng, Y.; Lawson, H. A. & Martin, J. Encode groups for transcriptional regulation and multispecies sequence analysis; Chiaromonte, F.; Miller, W. & Hardison, R. C. Finding cis-regulatory elements using comparative genomics: some lessons from encode data. *Genome Res.* v. 7, n. 6, p. 775-86, 2007.

Konopiński, M. K.; Fijarczyk, A. M. & Biedrzycka, A. Complex patterns shape immune genes diversity during invasion of common raccoon in Europe–Selection in action despite genetic drift. *Evolutionary Applications*, v. 16, n. 1, p. 134-151, 2023.

Kosiol, C.; Vinar, T.; Fonseca, R. R.; Hubisz, M. J.; Bustamante, C. D.; Nielsen, R. & Siepel, A. Patterns of positive selection in six Mammalian genomes. *PLoS Genet.* v. 4, n. 8, 2008.

Kubick, N. *et al.* Interleukins and interleukin receptors evolutionary history and origin in relation to CD4+ T cell evolution. *Genes*, v. 12, n. 6, p. 813, 2021.

Küçük, B.; Yıldırım, Y.; & Özsaygılı, C. Anterior chamber characteristics assessed by rotating Scheimpflug imaging in patients with retinitis pigmentosa. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 82, p. 507-510, 2019.

Li, Z. *et al.* Identification of potential blood biomarkers for early diagnosis of schizophrenia through RNA sequencing analysis. *Journal of Psychiatric Research*, v. 147, p. 39-49, 2022.

Liu, S. *et al.* Regulatory T cells promote glioma cell stemness through TGF- $\beta$ -NF- $\kappa$ B-IL6-STAT3 signaling. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, p. 1-16, 2021.

McCrae, L. E.; Ting, W. & Howlader, M. M. R. Advancing electrochemical biosensors for interleukin-6 detection. *Biosensors and Bioelectronics: X*, v. 13, p. 100288, 2023.

McTaggart, S. J.; Obbard, D. J.; Conlon, C. & Little, T. J. Immune genes undergo more adaptive evolution than non-immune system genes in *Daphnia pulex*. *BMC Evolutionary Biology*, v. 12, n. 1, p. 63, 2012.

Natani, S. *et al.* AMPK/SIRT1 signaling through p38MAPK mediates Interleukin-6 induced neuroendocrine differentiation of LNCaP prostate cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, v. 1868, n. 10, p. 119085, 2021.

Nei, M. & Kumar, S. *Molecular evolution and phylogenetics*. Oxford University Press, 2000.

Nielsen, R. Molecular signatures of natural selection. *Annual review of genetics*, v. 39, p. 197–218, 2005.

Nielsen, R. *et al.* A scan for positively selected genes in the genomes of humans and chimpanzees. *PLoS Biol.* v.3, n. 6, 2005.

Oh, J. K.; Carvalho, J. R. L.; Sun, Y. J. *et al.* Novel mutations in the 3-box motif of the back domain of KLHL7 associated with nonsyndromic autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Orphanet journal of rare diseases*, v. 14, n. 1, p. 295, 2019.



- Rivers-Auty, J. *et al.* Redefining the ancestral origins of the interleukin-1 superfamily. *Nature communications*, v. 9, n. 1, p. 1156, 2018.
- Rühli, F. J. & Henneberg, M. New perspectives on evolutionary medicine: the relevance of microevolution for human health and disease. *BMC Med*, v. 11, p. 115, 2012.
- Saade, M.; Souza, G. A.; Scavone, C. *et al.* The role of GPNMB in inflammation. *Frontiers in immunology*, v. 12, p. 674739, 2021.
- Schierholt, A. S. *et al.* Análise filogenética do gene da miogenina. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 60, p. 156-162, 2008.
- Schlenke, T. A. & Begun, D. J. Natural selection drives drosophila immune system evolution. *Genetics*, v. 164, n. 4, p. 1471–1480, 2003.
- Shen, F.; Li, X.; Ma, J. *et al.* Cell division cycle associated 7 like predicts unfavorable prognosis and promotes invasion in glioma. *Pathology - research and practice*, v. 215, n. 1, p. 50–56, 2019.
- Sinha, A. U. & Meller, J. Cinteny: flexible analysis and visualization of synteny and genome rearrangements in multiple organisms. *BMC Bioinformatics*, v. 8, n. 1, p. 82, 2007.
- Stenzel, P.; Nagorsen, K.; Bernd, J. *et al.* ZNF580 – a brake on interleukin-6. *Journal of inflammation*, v. 15, n. 1, p. 20, 2018.
- Taga, T. & Fukuda, S. Role of IL-6 in the neural stem cell differentiation. *Clinical reviews in allergy & immunology*, v. 28, p. 249-256, 2005.
- Tavares, I. P. C. *et al.* interferencia de polimorfismos no gene IL-6 na contagem global e relativa de leucócitos em recém-nascidos com cardiopatia congênita. *hematology, transfusion and cell therapy*, v. 44, p. 77-78, 2022.
- Traverso, M.; Assereto, S.; Gazzero, E. *et al.* Novel FAM126A mutations in hypomyelination and congenital cataract disease. *Biochemical and biophysical research communications*, v. 439, n. 3, p. 369–372, 2013.
- Xia, H.; Huang, X.; Deng, S. *et al.* DNAH11 compound heterozygous variants cause heterotaxy and congenital heart disease. *Plos one*, v. 16, n. 6, p. E0252786, 2021.