

Los polimorfismos del gen *IL28B* no se asocian con el riesgo de infección por HTLV-1: un metaanálisis

IL28B gene polymorphisms are not associated with the risk of HTLV-1 infection: A Meta-Analysis

Hans Ramón Quiroz-Ruiz^{1,a}, Eduardo Miranda-Ulloa^{2,b}, Carlos Alberto León-Torres^{3,c}, Cecilia Betzabet Bardales-Vásquez^{4,d}

Resumen

La búsqueda de factores genéticos de riesgo es importante para comprender la susceptibilidad al *Virus Linfotrópico T Tipo 1 Humano* (HTLV-1), aunque los polimorfismos del gen *IL28B* se han asociado con el riesgo de infección en otros virus, su papel en el riesgo de infección por HTLV-1 permanece incierto. **Objetivo:** determinar si los Polimorfismos de un Solo Nucleótido (SNP) rs8099917 y rs12979860 del gen *IL28B* están asociados con el riesgo de infección HTLV-1. **Material y métodos:** se realizó un metaanálisis de estudios de casos y controles, se efectuó una búsqueda en Pubmed, Google Scholar y Scopus. Se extrajeron frecuencias genotípicas de los polimorfismos. Mediante un metaanálisis de asociación genética empleando el programa Metagenyo, se estimaron Odds Ratios (OR) e intervalos de confianza al 95% para cuatro modelos genéticos. **Resultados:** Se incluyeron cuatro estudios, constituyendo 875 participantes para el rs12979860 y 718 para rs8099917. No se observó desviación del equilibrio Hardy-Weinberg ($p > 0,05$). No se evidenció asociación estadísticamente significativa de rs12979860 con riesgo de infección por HTLV-1 (modelo alélico: OR= 0,98; $p = 0,89$; modelo recesivo: OR= 1,03; $p = 0,85$; modelo dominante: OR= 0,91; $p = 0,63$; modelo sobredominante OR= 0,92; $p = 0,59$); ni del rs8099917 (modelo alélico: OR= 1,01; $p = 0,97$; modelo recesivo: OR= 0,95; $p = 0,78$; modelo dominante: OR= 1,09; $p = 0,80$; modelo sobredominante: OR= 1,12; $p = 0,53$). **Conclusión:** El metaanálisis muestra que los SNPs rs8099917 y rs12979860, no están asociados con el riesgo de infección por HTLV-1. Se resaltan la necesidad de más investigaciones de tipo caso-control que permitan contrastar nuestra conclusión.

Palabras claves: interleucinas, metaanálisis, polimorfismo de nucleótido simple, *Virus Linfotrópico T Humano* tipo 1.

Abstract

The investigation of genetic risk factors is important for understanding susceptibility to Human T-Cell *Lymphotropic Virus Type 1* (HTLV-1). Although *IL28B* gene polymorphisms have been implicated in infection risk for other viruses, their role in HTLV-1 infection risk remains uncertain. **Objective:** to determine whether the Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) rs8099917 and rs12979860 in the *IL28B* gene are associated with the risk of HTLV-1 infection. **Material and Methods:** a meta-analysis of case-control studies was performed. A search was conducted in PubMed, Google Scholar, and Scopus. Genotypic frequencies of the polymorphisms were extracted. Using a genetic association meta-analysis with the Metagenyo software, Odds Ratios (OR) and 95% confidence intervals were estimated for four genetic models. **Results:** four studies were included, comprising 875 participants for rs12979860 and 718 for rs8099917. No deviation from Hardy-Weinberg equilibrium was observed ($p > 0.05$). No statistically significant association was found between rs12979860 and HTLV-1 infection risk (allelic model: OR= 0.98; $p = 0.89$; recessive model: OR= 1.03; $p = 0.85$; dominant model: OR= 0.91; $p = 0.63$; overdominant model: OR= 0.92; $p = 0.59$), nor for rs8099917 (allelic model: OR= 1.01; $p = 0.97$; recessive model: OR= 0.95; $p = 0.78$; dominant model: OR= 1.09; $p = 0.80$; overdominant model: OR= 1.12; $p = 0.53$). **Conclusion:** This meta-analysis indicates that the SNPs rs8099917 and rs12979860 are not associated with the risk of HTLV-1 infection. This underscores the need for further case-control studies to validate our findings.

Keywords: interleukins, meta-analysis, polymorphism single nucleotide, *Human T-lymphotropic virus 1*.

Recibido el

28 de febrero de 2025

Aceptado

02 de octubre de 2025

¹Escuela de Posgrado, Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.

²Laboratorio de Referencia Nacional de Virus de Transmisión Sexual, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

³Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.

⁴Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

^a<https://orcid.org/0000-0002-8482-8328>
quiroz_h_rci@hotmail.com

^b<https://orcid.org/0000-0001-5687-5437>
fernandoul@hotmail.com

^c<https://orcid.org/0000-0002-9808-186X>
cleon@unitru.edu.pe

^d<https://orcid.org/0000-0002-7811-3676>
cbardalesv@upao.edu.pe

*Correspondencia:

Hans Ramón Quiroz-Ruiz

Correo electrónico:

quiroz_h_rci@hotmail.com

DOI:

<https://doi.org/10.47993/gmb.v48i2.1027>

El *Virus Linfotrópico T Tipo 1 Humano* (HTLV-1) es una infección desatendida y endémica en el mundo, causa mortalidad en el 5 a 10% de personas infectadas por no tener cura ni tampoco vacuna. Numerosos estudios han reportado focos de alta endemicidad en todos los continentes, destacando Australia, Japón, África Ecuatorial, América Latina ¹. Las cifras mundiales son variables y oscilan desde 10 a 20 millones de infectados ^{1,2,3}.

La infección por HTLV-1 se asocia con una forma de cáncer de sangre (leucemia/linfoma de células T adultas), paraplejía de las piernas (paraparesia espástica tropical)⁴, artropatías, patologías como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren⁵; estas enfermedades asociadas se generan solo en el 10% de infectados con el virus, mientras que el 90% permanecerán

muchos años sin síntomas^{1,6}, tal es así que, aún se desconoce los mecanismos virales y moleculares que favorecen al HTLV-1 a establecer una latencia libre de enfermedad durante años⁷. El estudio de la interleucina-28B (IL28B) en HTLV-1 con variaciones genéticas en la respuesta inmune innata, podrían explicar el por qué muchos individuos infectados permanecen asintomáticos y otros desarrollan las enfermedades, mostrando entre ellos diferencias en la carga proviral, ya que se ha visualizado que algunos genotipos de *IL28B*, están asociados a una menor carga proviral y a una progresión clínica disminuida; esto podría sugerir que la progresión de la enfermedad puede estar favorecida por factores genéticos, de hecho se ha descrito que existe susceptibilidad genética para la infección por HTLV-1, pero esto necesita abordarse a profundidad⁸.

El gen *IL28B* ubicado en el cromosoma 19, codifica el interferón $\lambda 3$, una citocina que activa la vía *JAK-STAT*, induciendo así la transcripción de diversos genes estimulados por interferón (ISGs)^{3,9}, que codifican proteínas con funciones antivirales⁶, limitando así, la replicación viral a través del bloqueo de la traducción de proteínas virales e incremento de la degradación del ARN viral.

En este contexto, *IL28B* es una de las citocinas importantes la respuesta antiviral y se han caracterizado tres polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) para este gen: rs12979860 (C > T); rs8099917 (T > G) y rs8103142 (T > C)⁵. Los dos primeros SNPs han destacado debido a su impacto en la respuesta antiviral, asimismo, se ha demostrado que estos polimorfismos son fuertes predictores de respuesta viral sostenida o están asociados con la eliminación espontánea del virus de la hepatitis C (VHC)^{9,10}, también se ha revelado que algunos alelos específicos se asocian con la falta de respuesta virológica en infectados con hepatitis B (VHB)¹¹ y se ha investigado si estos mismos SNP tienen asociación con VIH/SIDA¹².

Aun así, la información de la relación de los SNPs del gen *IL28B* (también *IFNL3* y *IFNL4*) con el riesgo de infección por HTLV-1 es muy escasa y sigue sin ser aclarada. Los pocos estudios realizados de los SNPs rs12979860 y rs8099917 no son concluyentes o se centran en su asociación con manifestaciones clínicas asociadas a HTLV-1^{5,13-15} llegando a tener incluso resultados controvertidos³.

Con la finalidad de buscar evidencia que muestre el rol de los polimorfismos en la susceptibilidad a la infección por HTLV-1 y se contribuya al conocimiento de factores genéticos que puedan modular la respuesta antiviral, por lo tanto, el objetivo de este estudio fue realizar un metaanálisis para determinar la asociación entre los SNPs rs8099917 y rs12979860 del gen *IL28B* y el riesgo de infección por HTLV-1.

Material y métodos

Diseño del estudio y estrategia de identificación

Se realizó un metaanálisis de asociación genética siguiendo las directrices PRISMA, y su protocolo fue registrado en PROSPERO (código: CRD42025636396). Se efectuó una búsqueda minuciosa en tres bases de datos: *Scopus*, *PubMed* y *Google Scholar*. Las estrategias de búsqueda para cada base fueron las siguientes. *PubMed*: ((“rs8099917” OR “rs12979860” OR “IL28B” OR “Interleukin 28B”) AND (“polymorphism” OR “SNP”)) AND (“HTLV” OR “Human T-cell lymphotropic virus”). *Google Scholar*: (“rs8099917” OR “rs12979860” OR “IL28B”) AND (“HTLV” OR “Human T-cell lymphotropic virus”) AND polymorphism. *Scopus*: TITLE-ABS-KEY ((“rs8099917” OR “rs12979860” OR “IL28B” OR “Interleukin 28B”) AND (“polymorphism” OR “SNP”) AND (“HTLV” OR “Human T-cell lymphotropic virus”)).

Únicamente se incluyeron estudios observacionales priorizando estudios de casos y controles y estudios transversales descriptivos que: (a) detallaron la frecuencia genotípica de los casos (infectados con HTLV-1) y los controles (sanos) para los SNPs rs8099917 y/o rs12979860; (b) permitan calcular OR (*odds ratio*) y (c) tener acceso al texto completo. Por lo escaso de la información no se consideraron criterios restrictivos relacionados con el año de publicación, ámbito geográfico o el idioma. Se excluyeron reportes experimentales en modelos animales, estudios in vitro sin datos poblacionales, asimismo para mantener la calidad y verificabilidad de los datos genotípicos reportados se excluyeron estudios provenientes de literatura gris, aquellos que no abordaron los SNPs de interés y aquellos que carecían de información sobre frecuencias genotípicas. La búsqueda se realizó entre diciembre de 2024 hasta enero de 2025.

Extracción de datos

Una primera ronda de lectura de títulos y resúmenes se realizó para determinar si los estudios eran de interés para el metaanálisis; posteriormente los dos primeros autores realizaron una lectura íntegra de los estudios seleccionados. Todos los trabajos incluidos correspondieron a fuentes primarias, es decir artículos originales que reportaron datos experimentales o clínicos propios. De cada estudio se extrajo la información detallando: autores, año de publicación, SNP, tipo de infección (mono infección y/o coinfección), frecuencia genotípica del SNP en los casos (infectados) y controles (sanos). Las discrepancias de la inclusión se resolvieron por consenso. Se evaluó de manera independiente por uno de los autores, la calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos usando la escala de Newcastle-Ottawa adaptada.

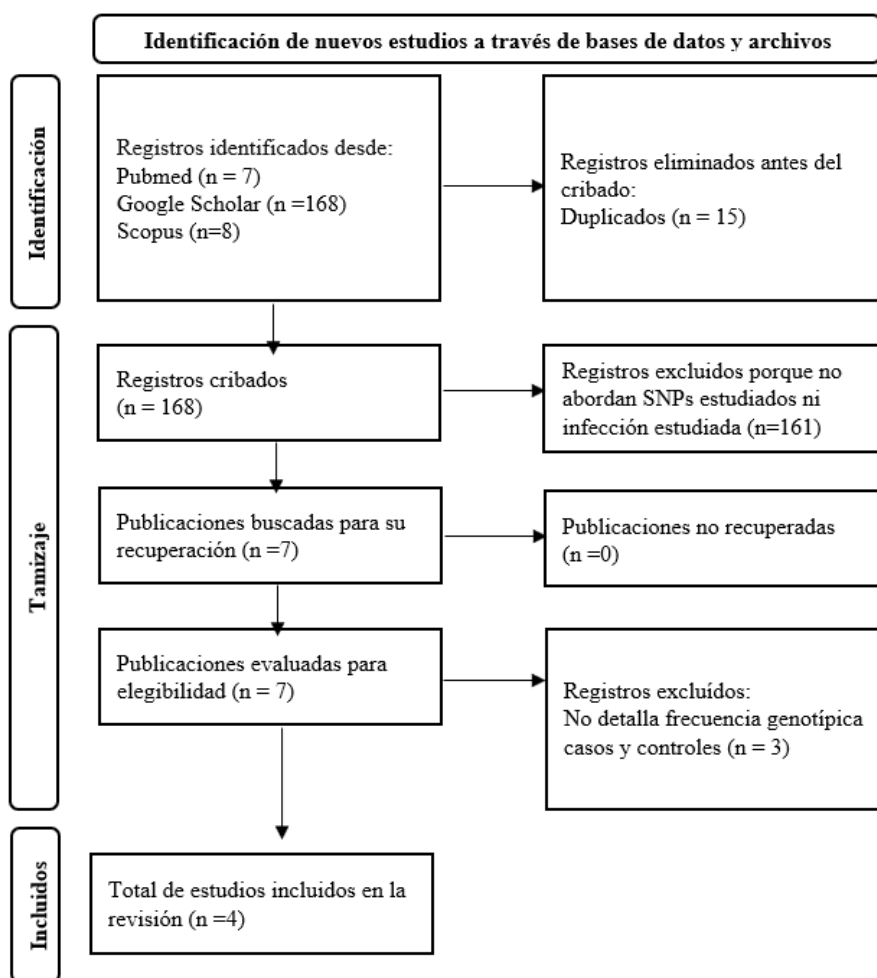


Figura 1. Flujograma PRISMA para inclusión de estudios.

Metaanálisis

En una primera etapa se calculó el p-valor para el equilibrio de *Hardy-Weinberg* (HWE), se consideró que la población está en HWE cuando $p > 0,05$ ¹⁶. Para establecer la asociación entre los SNPs rs8099917 y rs12979860 con la infección por HTLV-1 se calculó el OR y sus respectivos intervalos de confianza (IC al 95%). Cuatro modelos genéticos fueron analizados: alélico, recesivo, dominante y sobredominante. En todos los casos, se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Para optar por un modelo de efectos fijos o aleatorios previamente se analizó la heterogeneidad (I^2 , valor Q y p-valor). Asimismo, se aplicó el test de *Egger* para evaluar el sesgo de publicación, considerándose p-valor de este test inferior a 0,05 como posible indicio de sesgo. La información recolectada fue seleccionada y analizada considerando los siguientes criterios: claridad en la descripción del diseño del estudio; definición explícita de los grupos de casos y controles; disponibilidad de datos completos sobre frecuencias genotípicas, cumplimiento del HWE y consistencia metodológica con los objetivos de este estudio. El análisis estadístico se realizó empleando el sistema *MetaGenyo*¹⁷.

Resultados

La Figura 1 presenta el flujograma para inclusión de estudios. Se identificaron 183 estudios producto de la estrategia de búsqueda; 15 artículos se eliminaron por ser duplicados y al realizar el cribado por títulos y resúmenes se excluyeron 161 publicaciones que no abordaban los SNPs de interés ni la infección por HTLV-1. En la fase de lectura de texto completo, se excluyeron 3 artículos por no detallar frecuencias genotípicas de los SNPs en la población estudiada. Solo 4 estudios cumplieron todos los criterios de inclusión^{3,5,18,19}. La muestra total analizada incluyó 204 casos y 671 controles para el SNP rs12979860 y 226 casos y 492 controles para el SNP rs8099917. Las frecuencias genotípicas se detallan en la **Tabla 1**. No se encontró desviación del HWE ($p > 0,05$) para ninguno de los SNPs estudiados. La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se muestran en la **Tabla suplementaria 1**.

Respecto a las asociaciones genéticas, el metaanálisis no encontró una relación significativa entre el SNP rs12979860 y la

Tabla suplementaria 1 . Calidad de los estudios incluidos según la escala de *Newcastle-Ottawa* modificada.

Estudio	Selección				Comparabilidad		Exposición (Riesgo genético)			
	Definición de caso	Representatividad	Selección de controles	Definición de los controles	Origen Étnico / Ascendencia Genética (Población)	Edad y Sexo	Riesgo genético	Mismo método de determinación para casos y controles.	Tasa de no respuesta	Total
Vallinoto <i>et al.</i> ³	✓	✓	✓	✓	✓	NR	✓	✓	NR	7
de Sá <i>et al.</i> ⁵	✓	✓	✓	✓	✓	NR	✓	✓	NR	7
Caterino-de-Araujo <i>et al.</i> ¹⁸	✓	✓	✓	✓	NR	NR	✓	✓	NR	6
Kamihira <i>et al.</i> ¹⁹	✓	✓	✓	✓	✓	NR	✓	✓	NR	7

infección por HTLV-1 en ninguno de los modelos genéticos evaluados (**Figura 2**): modelo alélico C vs T (OR = 0,98; p = 0,89); modelo recesivo CC vs CT+TT (OR = 1,03; p=0,85); modelo dominante CC+CT vs TT (OR = 0,91; p = 0,63); modelo sobre dominante CT vs CC+TT (OR = 0,92; p = 0,59).

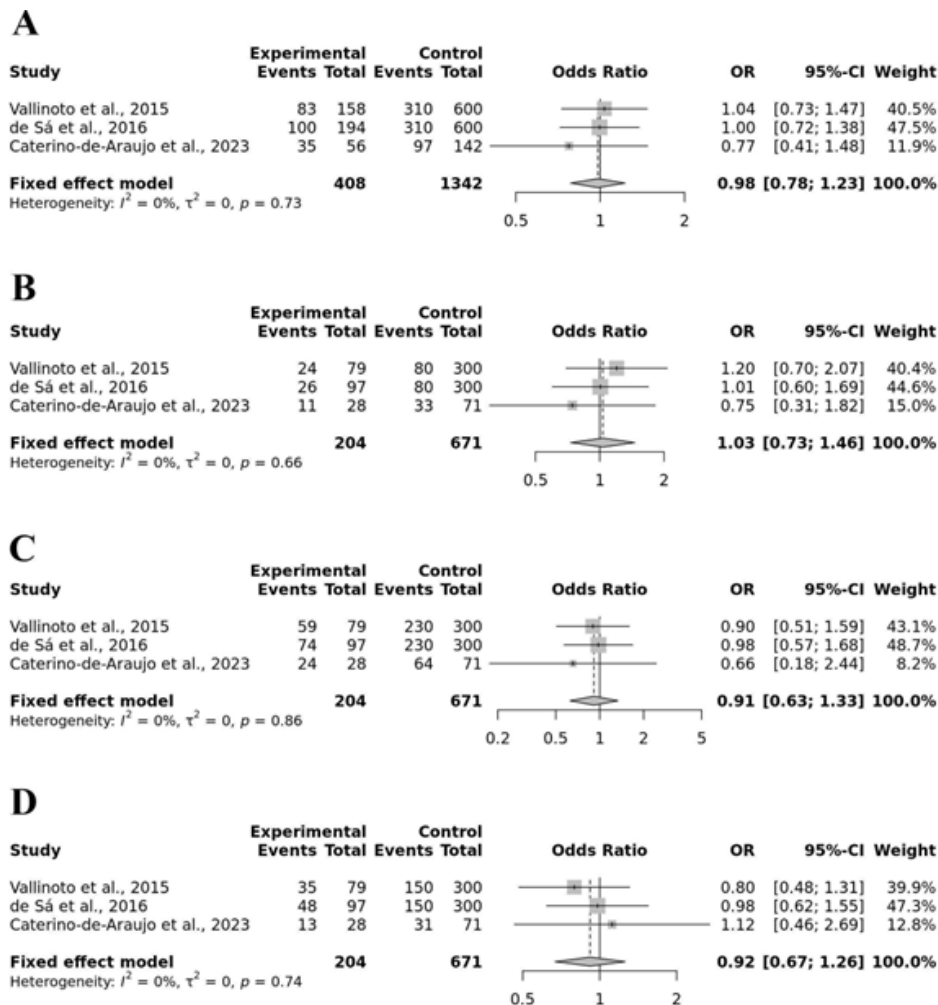


Figura 2. Forest plot del metaanálisis para la asociación del SNP rs12979860 con el riesgo de infección por HTLV-1. Se muestra el análisis para modelos (A) alélico C vs T, (B) recesivo CC vs CT+TT, (C) dominante CC+CT vs TT, (D) sobredominante CT vs CC+TT. Fuente: Elaboración propia. Nota: Los términos en inglés significan: “study” (estudio); “events” (eventos observados); “95%-CI” (intervalo de confianza al 95%); “weight” (peso).

Tabla 1. Frecuencia genotípica de los SNPs rs12979860 y rs8099917 del gen IL28B en casos y controles de HTLV-1, se muestra el equilibrio de Hardy-Weinberg calculado

Estudio	Tipo de estudio	Tipo de infección	Casos/controles	Genotipo de casos*			Genotipo de controles**			HW-P.value***
				CC	CT	TT	CC	CT	TT	
SNP rs12979860										
Vallinoto <i>et al.</i> ³	casos y controles	monoinfección	79/300	24	35	20	80	150	70	0,9846
de Sá <i>et al.</i> ⁵	casos y controles	monoinfección	97/300	26	48	23	80	150	70	0,9846
Caterino-de-Araujo <i>et al.</i> ¹⁸	transversal descriptivo	coinfección	28/71	11	13	4	33	31	7	0,9431
SNP rs8099917										
de Sá <i>et al.</i> ⁵	casos y controles	monoinfección	96/300	44	42	10	141	132	27	0,6213
Kamihira <i>et al.</i> ¹⁹	casos y controles	monoinfección	73/59	55	17	1	45	10	4	0,0082
Kamihira <i>et al.</i> ¹⁹	casos y controles	coinfección	29/59	22	7	0	45	10	4	0,0082
Caterino-de-Araujo <i>et al.</i> ¹⁸	transversal descriptivo	coinfección	28/74	20	7	1	54	18	2	0,7375

fuente: Elaboración propia. **Nota:** * infectados con HTLV-1; ** sin infección; *** calculado por la prueba de chi-cuadrado.

De manera similar, el análisis del SNP rs8099917 tampoco mostró asociaciones significativas con la infección por HTLV-1 (Figura 3). Los valores de OR obtenidos no fueron significativos en todos los modelos analizados: modelo alélico T vs G (OR = 1,01; p=0,97); modelo recesivo TT vs TG+GG (OR = 0,95; p=0,78); modelo dominante TT+TG vs GG (OR = 1,09; p=0,80); modelo sobre dominante TG vs TT+GG (OR = 1,12; p=0,53).

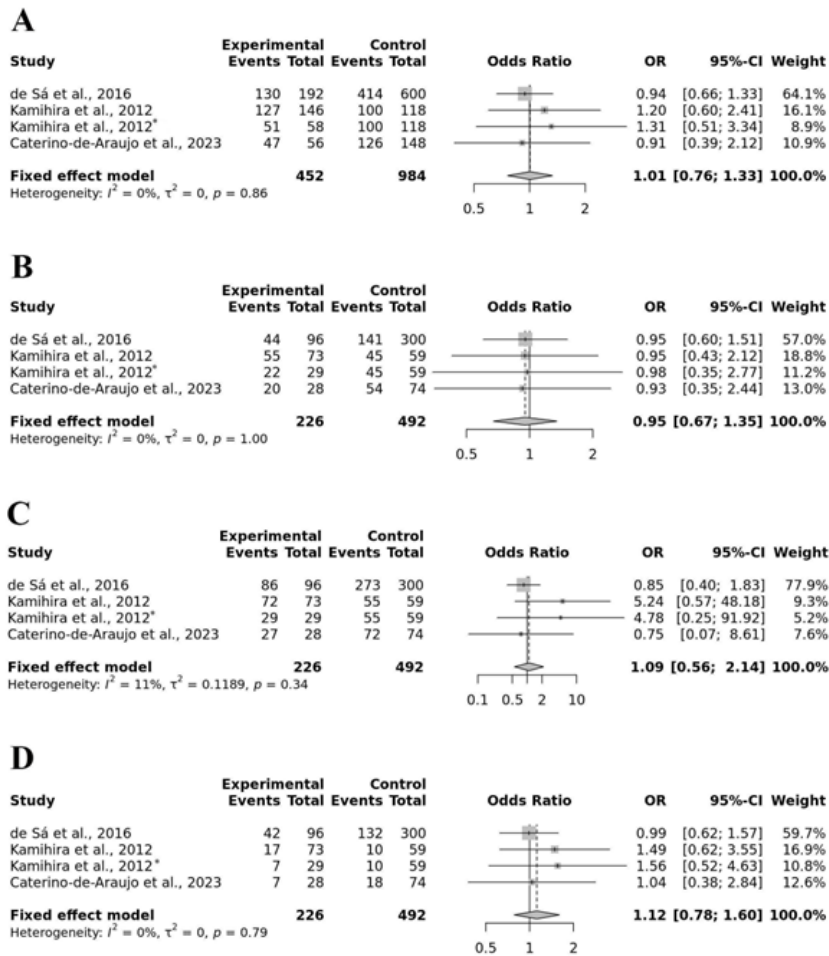


Figura 3. Forest plot para la asociación del SNP rs8099917 con el riesgo de infección por HTLV-1. Se muestra el análisis para modelos (A) alélico T vs G, (B) recesivo TT vs TG+GG, (C) dominante TT+TG vs GG, (D) sobredominante TG vs TT+GG. Fuente: Elaboración propia. Nota: *Coinfección. Los términos en inglés significan: “study” (estudio); “events” (eventos observados); “95%-CI” (intervalo de confianza al 95%); “weight” (peso).

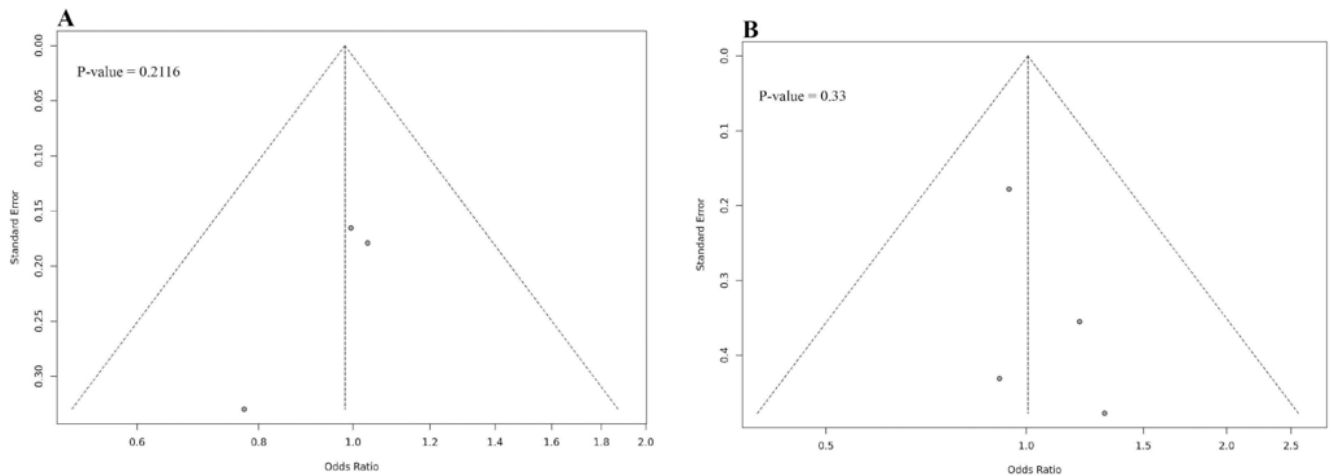


Figura suplementaria 1. Gráficos de embudo para sesgo de publicación en estudios seleccionados. (A) rs12979860 y riesgo de infección con HTLV-1, modelo alélico C vs T. (B) rs8099917 y riesgo de infección con HTLV-1, modelo alélico T vs G. Fuente: Elaboración propia. Nota: Los términos en inglés significan: “standard error” (error estándar); “p-value” (p valor).

En la **Figura suplementaria 1** se presenta los resultados del análisis de sesgo de publicación utilizando gráficos de embudo y el test de *Egger*; en ambos SNPs no se observó asimetría en las gráficas. Las pruebas de *Egger* muestran que no existe sesgo de publicación para rs12979860 (modelo alélico C vs T, $p = 0,2116$) ni para rs8099917 (modelo alélico T vs G, $p = 0,33$). La prueba de *Egger* para los otros modelos genéticos indica también que no existe sesgo de publicación ($p > 0,05$).

Los valores numéricos de las **Figuras 2, 3** y la **Figura suplementaria 1** se presentan con notación decimal anglosajona (con punto) debido a la configuración del software empleado.

Discusión

Los SNPs del gen *IL28B*, conocidos actualmente como *IFNL3* e *IFNL4*^{18,20,21}, se han asociado con la susceptibilidad y progresión de distintas infecciones virales. Se ha descrito que en el caso de COVID-19, ciertos genotipos de rs8099917 y rs12979860 pueden influir en la resistencia a esta infección²²; en el caso de VHB algunos se vinculan con el aclaramiento espontáneo y otros con la persistencia de la infección¹¹, del mismo modo, estos SNPs actúan como factores de riesgo en infección por VHC²³, y también se han estudiado en VIH¹² y citomegalovirus²⁴. Aunque Assone *et al.* (2014) reporta que algunos SNPs de *IL28B* son más frecuentes en infectados con HTLV-1¹³, su asociación con esta infección ha sido poco estudiada. De Sá *et al.* (2016), sugieren que rs12979860 y rs8099917 están relacionados con el desarrollo de artropatías, mielopatía y/o paraparesia espástica tropical en infectados con HTLV-1⁵; asociándose incluso con mayores cargas provirales¹³, particularmente en portadores con el genotipo CT/TT de rs12979860²⁵, además, el genotipo CC de este mismo SNP podría actuar como posible factor agravante asociado a niveles elevados de TNF- β e IFN- γ ⁵. Por otra parte, el genotipo GG de rs8099917 parece modular la respuesta inmune a HTLV-1¹³ y el genotipo TT de rs8099917 podría ser un factor de riesgo para la elevación de la carga proviral⁵. Dado su potencial como biomarcador, algunos autores proponen investigar los polimorfismos del gen *IL28B* para el seguimiento y monitoreo de personas infectadas con HTLV-1^{3,13}.

Los resultados del presente metaanálisis no respaldan que exista asociación de rs12979860, ni de rs8099917 con el riesgo de infección por HTLV-1 en ninguno de los modelos genéticos analizados (alélico, recesivo, dominante y sobredominante), aunque estos resultados parezcan inesperados hay evidencia que respaldan nuestros hallazgos; como lo encontrado por Kamihira *et al.* (2012)¹⁹, quienes hallaron que las frecuencias de homocigotos TT para rs8099917 no están asociados a portadores de HTLV-1 y por ende el SNP rs8099917 no está asociado con la susceptibilidad a la infección por HTLV-1¹⁹; también Vallinoto *et al.* (2015), reportaron que no existen diferencias de las frecuencias genotípicas de rs12979860 entre sintomáticos, asintomáticos y controles, y que rs12979860 no tiene influencia en la carga proviral de HTLV³, además concordamos con Sanabani *et al.* (2012)¹⁴, quienes tampoco encontraron evidencia que respalde que los SNPs del gen *IL28B* se comporten como marcadores de riesgo y/o susceptibilidad genética frente a la infección por HTLV-1 y plantean la posibilidad que los reportes previos de asociaciones de estos SNPs con HTLV-1 se deban al azar o las asociaciones se hayan exagerado debido tamaño reducido de la muestras en estos estudios previos.

Por otra parte, es pertinente indicar que, conociendo que el HWE es fundamental en el análisis de datos genéticos específicamente en estudios metaanalíticos²⁶, en nuestro estudio no observamos desviación del HWE ($p > 0,05$) en los SNPs estudiados. Es decir, los genotipos de los controles cumplen con el HWE, lo cual se interpreta que los datos analizados no están afectados por errores de sesgo de selección, estratificación poblacional, ni por errores de genotipado; no obstante el

cumplimiento del HWE por sí solo no descarta posibles errores sistemáticos en los estudios incluidos por eso solo debe interpretarse como indicador básico de consistencia genética, del mismo modo las pruebas de *Egger* muestran que no hubo sesgo de publicación en los artículos analizados.

Las principales limitaciones de este trabajo se relacionan con los pocos estudios incluidos en el metaanálisis, esto podría impactar en la producción de resultados sólidos. Existe la posibilidad que, debido al número reducido de estudios disponibles, el metaanálisis tenga bajo poder para detectar asociaciones genéticas débiles, asimismo respecto a las pruebas de *Egger*, dado que los estudios incluidos fueron menores a 10, estas pruebas tienen baja potencia en este contexto. Otra limitación es que los estudios incluidos en este metaanálisis solo corresponden a poblaciones de Brasil ^{4,5,18} y Japón ¹⁹, y se conoce que la frecuencia de SNPs puede diferir en distintas poblaciones y grupos étnicos. No fue posible evaluar interacciones gen-ambiente, tampoco efectos asociados a coinfecciones u otras variables clínicas, las cuales podrían modificar los resultados mostrados; debido a esto, no se puede descartar asociaciones en otros grupos étnicos o en distintos fenotipos clínicos.

Conclusión

A pesar de la importancia que tienen los perfiles genéticos en diversas infecciones virales, los resultados del presente metaanálisis nos permiten concluir que, los polimorfismos de un solo nucleótido rs8099917 y rs12979860 del gen *IL28B*, no están asociados al riesgo de infección por HTLV-1 en ninguno de los cuatro modelos genéticos que se han analizado. Debido a la escasez de estudios, la posible influencia de factores ambientales o variabilidad genética entre poblaciones, los hallazgos deben tomarse con precaución y consideramos que es necesario llevar a cabo estudios multicéntricos adicionales con muestras de gran tamaño, y diferentes grupos étnicos para poder contrastar y reforzar la evidencia actual.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Declaración de uso de IA: Declaramos no haber incorporado resultados de IA.

Referencias bibliográficas

- de-Mendoza C, Pérez L, Rando A, Reina G, Aguilera A, Benito R, et al. HTLV-1-associated myelopathy in Spain. *J Clin Virol*. 2023;169:105619. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2023.105619>
- Miranda-Ulloa E, Romero-Ruiz S, Montalvo-Otovo R, Suárez-Agüero D, Quiroz-Ruiz HR, Valverde-Ticlia F, et al. Distribución geográfica y tipo de infección del virus linfotrópico T humano en pacientes peruanos 2019-2021. *Rev Chil Infectol*. 2023;40(2):193-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182023000200193>
- Vallinoto AC, Santana BB, Sá KS, Ferreira TC, Sousa RC, Azevedo VN, et al. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis is not associated with SNP rs12979860 of the IL-28B gene. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:804167. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/804167>
- Serrano-Segura K, Miranda-Ulloa E, Romero-Ruiz S, Cárdenas-Bustamante F, Quiroz-Ruiz HR. Evaluación de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa múltiple anidada para la detección de HTLV-1. *Gac Med Bol*. 2023;46(2):32-6. Available from: <https://doi.org/10.47993/gmb.v46i2.608>
- de Sá KS, Santana BB, de Souza Ferreira TC, Sousa RC, Caldas CA, Azevedo VN, et al. IL28B gene polymorphisms and Th1/Th2 cytokine levels might be associated with HTLV-associated arthropathy. *Cytokine*. 2016;77:79-87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.11.004>
- Eusebio-Ponce E, Anguita E, Paulino-Ramirez R, Candel FJ. HTLV-1 infection: an emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(6):485-96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31648512/>
- Nakano K, Watanabe T. Tuning Rex rules HTLV-1 pathogenesis. *Front Immunol*. 2022;13:959962. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.959962>
- Paiva AM, Assone T, Haziot MEJ, Smid J, Fonseca LAM, Luiz ODC, et al. Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. *Sci Rep*. 2018;8(1):7742. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25939-y>
- Ranjan P, Fletcher GJ, Radhakrishnan M, Sivakumar J, Premkumar PS, Goel A, et al. Association of interleukin-28B rs12979860 and rs8099917 polymorphisms with sustained viral response in hepatitis C virus genotype 1 and 3 infected patients from the Indian subcontinent. *Indian J Med Microbiol*. 2016;34(3):335-41. Available from: <https://doi.org/10.4103/0255-0857.188329>
- Chiu KW, Nakano T, Chen KD, Lin CC, Hu TH, Goto S, et al. Association of IL28B SNPs rs12979860 and rs8099917 on hepatitis C virus-RNA status in donors/recipients of living donor liver transplantation. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156846. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156846>
- Cakal B, Cavus B, Atasoy A, Altunok D, Poda M, Bulakci M, et al. The effects of IL28B rs12979860 and rs8099917 polymorphism on hepatitis B infection. *North Clin Istanb*. 2022;9(5):439-44. Available from: <https://doi.org/10.14744/nci.2022.37542>
- da Silva Prates G, Malta FM, de Toledo Gonçalves F, Monteiro MA, Fonseca LAM, Veiga APR, et al. AIDS incidence and survival in a hospital-based cohort of HIV-positive patients from São Paulo, Brazil: the role of IFN- λ 4 polymorphisms. *J Med Virol*. 2021;93(6):3601-6. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.26054>
- Assone T, de Souza FV, Gaester KO, Fonseca LA, Luiz Odo C, Malta F, et al. IL28B gene polymorphism SNP rs8099917 genotype GG is associated with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in HTLV-1 carriers. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(9):e3199. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003199>
- Sanabani SS, Nukui Y, Pereira J, da Costa AC, de Oliveira AC, Pessôa R, et al. Lack of evidence to support the association of a single IL28B genotype SNP rs12979860 with the HTLV-1 clinical outcomes and proviral load. *BMC Infect Dis*. 2012;12:374. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-374>
- Assone dos Santos T, Vieira de Souza F, Gaester KO, et al. IL28B gene polymorphism SNP rs8099917 allele GG is associated with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in HTLV-1 carriers. *Retrovirology*. 2014;11(Suppl 1):O18. Available from: <https://doi.org/10.1186/1742-4690-11-S1-O18>
- Sudershan A, Pushap AC, Bhagat M, Sharma I, Kumar H, Digra SK, et al. Comprehensive analysis of genes associated with migraine in the Indian population: a meta-analysis of genetic

- association studies with trial sequential analysis. *Sci Rep.* 2023;13(1):19070. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45531-3>
17. Martorell-Marugan J, Toro-Dominguez D, Alarcon-Riquelme ME, Carmona-Saez P. MetaGenyo: a web tool for meta-analysis of genetic association studies. *BMC Bioinformatics.* 2017;18(1):563. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12859-017-1990-4>
18. Caterino-de-Araujo A, Campos KR, Cabral-de-Oliveira EC, Rodrigues AKS, Silva RX, Azevedo BV, et al. CCR5-Δ32, CCR2-64I, SDF1-3'A, and IFNλ4 rs12979860 and rs8099917 gene polymorphisms in individuals with HIV-1, HIV/HTLV-1, and HIV/HTLV-2 in São Paulo, Brazil. *Microbes Infect Chemother.* 2023;3:e1855. Available from: <https://doi.org/10.54034/mic.e1855>.
19. Kamihira S, Usui T, Ichikawa T, Uno N, Morinaga Y, Mori S, et al. Paradoxical expression of IL-28B mRNA in peripheral blood in human T-cell leukemia virus type-1 mono-infection and co-infection with hepatitis C virus. *Virology.* 2012;9:40. Available from: <https://doi.org/10.1186/1743-422x-9-40>
20. O'Brien TR, Pfeiffer RM, Paquin A, Lang Kuhs KA, Chen S, Bonkovsky HL, et al. Comparison of functional variants in IFNL4 and IFNL3 for association with HCV clearance. *J Hepatol.* 2015;63(5):1103-10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.035>
21. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Lin YJ, Jen CL, Wong KH, et al. Polymorphisms near the IFNL3 gene associated with HCV RNA spontaneous clearance and hepatocellular carcinoma risk. *Sci Rep.* 2015;5:17030. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep17030>
22. Rahimi P, Tarharoudi R, Rahimpour A, Mosayebi Amroabadi J, Ahmadi I, Anvari E, et al. The association between interferon lambda 3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients. *Virology.* 2021;18(1):221. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01692-z>
23. Bertol BC, Moreira S, Garcia RF, Ferreira LE, Debortoli G, Pinho Mde S, et al. IL28B gene polymorphisms in mono- and HIV-coinfected chronic hepatitis C patients. *Front Microbiol.* 2015;6:153. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00153>
24. Egli A, Levin A, Santer DM, Joyce M, O'Shea D, Thomas BS, et al. Immunomodulatory function of interleukin 28B during primary infection with cytomegalovirus. *J Infect Dis.* 2014;210(5):717-27. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu144>
25. Treviño A, Lopez M, Vispo E, Aguilera A, Ramos JM, Benito R, et al. Development of tropical spastic paraparesis in human T-lymphotropic virus type 1 carriers is influenced by interleukin 28B gene polymorphisms. *Clin Infect Dis.* 2012;55(1):e1-4. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cis343>
26. Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Mazaheri M, Masoudi A, Shiri A, Omidi A, et al. Hardy-Weinberg equilibrium in meta-analysis studies and large-scale genomic sequencing era. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2024;25(7):2229-35. Available from: <https://doi.org/10.31557/apjcp.2024.25.7.2229>