

ARTÍCULO ORIGINAL

Genómica comparada de dos dianas moleculares en modelos animales de hipersensibilidad

Comparative genomics of two molecular targets in animal models of hypersensitivity

Orlando Rafael Serrano Barrera

Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Orlando Rafael Serrano Barrera, correo electrónico: orlandosb@infomed.sld.cu, orlando@ltu.sld.cu.

Recibido: 25 de noviembre de 2016

Aprobado: 12 de diciembre de 2016

RESUMEN

Fundamento: la bioinformática es aplicable al diseño de medicamentos, a la simulación de efectos biológicos y en la comparación inter-especies de las moléculas implicadas en diversos fenómenos y enfermedades, como las alergias.

Objetivo: comparar dos moléculas claves en los trastornos alérgicos, por medio de herramientas bioinformáticas, entre el hombre y otras especies animales.

Métodos: se seleccionaron las moléculas interleucina 4 (IL-4) y el receptor de alta afinidad para la porción Fc de la inmunoglobulina E, en las especies: hombre, ratón, rata y conejo. Los datos de los genes se obtuvieron de la base de datos *Gene*. La comparación a nivel genómico se hizo por medio de Ensembl, la alineación múltiple de las secuencias se realizó con la herramienta MUSCLE y las matrices de identidad se generaron a partir de Clustal2.1. Para la representación gráfica de las alineaciones de secuencia y la existencia de polimorfismos se usó *UCSC Genome Browser*.

Resultados: se encontró una mayor similitud de las secuencias codificadoras entre el hombre y el conejo para la IL-4. Las alineaciones múltiples para ambas moléculas obtuvieron los más altos porcentos de similitud para las secuencias del conejo y las humanas. Los polimorfismos mononucleotídicos predominan en áreas no codificadoras de la IL-4.

Conclusiones: los resultados presentados apoyan la utilidad del conejo como modelo de enfermedades humanas relacionadas con las alergias, a partir de las similitudes para ambas especies de organismos entre dos de las moléculas centrales en los fenómenos de hipersensibilidad.

Palabras clave: BIOINFORMÁTICA; HIPERSENSIBILIDAD; ALERGIA; INTERLEUCINA 4; ANIMALES DE LABORATORIO.

Descriptores: BIOLOGÍA COMPUTACIONAL; HIPERSENSIBILIDAD; INTERLEUCINA-4; ANIMALES DE LABORATORIO.

ABSTRACT

Background: bioinformatics is applicable to the design of drugs, the simulation of biological effects and in the inter-species comparison of molecules involved in different phenomena and diseases, such as allergies.

Objective: to compare two key molecules in allergic conditions, by means of bioinformatic tools, between man and other animal species.

Methods: interleukin 4 (IL-4) and high affinity Fc receptor of immunoglobulin E were selected as target molecules in species: man, mouse, rat and rabbit. Data from genes were retrieved from *Gene* database. Genomic level comparison was carried out by Ensembl, while multiple sequence alignments were done with MUSCLE tool and identity matrices were generated by Clustal2.1. *UCSC Genome Browser* was used for the graphical representation of sequence alignments and the occurrence of single nucleotide polymorphisms.

Citar como: Serrano Barrera OR. Genómica comparada de dos dianas moleculares en modelos animales de hipersensibilidad. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2016; 41(11). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/989>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

Results: a greater similarity was found between coding sequences from man and rabbit for IL-4. Multiple sequence alignments for both molecules showed the highest scores of similarities in sequences from rabbit and man. Mononucleotide polymorphisms predominated in non-coding regions of IL-4.

Conclusions: the results reported here support the usefulness of rabbit as a model for human diseases related to allergies, based on the similarities for both species in terms of the two molecules that are considered key in hypersensitivity phenomena.

Key words: BIOINFORMATICS; HYPERSENSITIVITY; ALLERGY; INTERLEUKIN 4; LABORATORY ANIMALS.

Descriptors: COMPUTATIONAL BIOLOGY; HYPERSENSITIVITY; INTERLEUKIN-4; ANIMALS, LABORATORY.

INTRODUCCIÓN

La utilización de modelos animales ha sido esencial para el avance de las ciencias médicas, pues permiten comprender las bases biológicas de los procesos de la vida, determinar y diseccionar una función anormal, identificar dianas de acción farmacológica y estimar el efecto de un tratamiento específico. (1, 2) En el caso de las terapias, los animales de laboratorio constituyen una plataforma para refinar el empleo de los fármacos desde las etapas iniciales de los estudios preclínicos. (3)

Las alergias son un importante y creciente problema de salud, que ha escalado en su magnitud hasta ubicarse incluso entre las primeras causas de muerte. (4) Tanto los eventos que tienen lugar a nivel celular y molecular, como las posibilidades de su corrección farmacológica, han sido abordados por medio de modelos animales, entre ellos el ratón, la rata, el cobayo, el conejo, el cerdo, el perro y el carnero. (3, 5) La selección del biomodelo para el problema a estudiar depende de múltiples factores e influye luego en la posibilidad de extrapolación al humano de los resultados obtenidos.

Las tecnologías ómicas pueden ser de utilidad para escoger el animal a usar, en la modelación del evento en cuestión y en la mejor interpretación y comprensión de los datos resultantes. La bioinformática no solo es aplicable al diseño de medicamentos y la simulación de efectos biológicos, (2) sino también en la comparación inter-especies de las moléculas implicadas en los fenómenos estudiados. También, y no menos importante, contribuye significativamente al principio de las 3R de la experimentación animal: reemplazar, reducir y refinar el empleo de otras especies biológicas. (6)

En el presente trabajo se comparan dos moléculas claves en los fenómenos alérgicos, por medio de herramientas bioinformáticas, entre el hombre y otras especies animales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionaron como referencia las moléculas humanas interleucina 4 (IL-4, HGNC:6014) y el receptor de alta afinidad para la porción Fc de la inmunoglobulina E (FcεR1a, HGNC:3609), así como las especies: hombre (*Homo sapiens*), ratón (*Mus*

musculus), rata (*Rattus norvegicus*) y conejo (*Oryctolagus cuniculus*). Los datos de cada gen para el humano se obtuvieron de la base de datos Gene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>).

La comparación a nivel genómico de los genes de las moléculas seleccionadas entre el humano y los modelos animales se hizo por medio de Ensembl (<http://www.ensembl.org>), en su edición 38; (7) se editaron los gráficos individuales generados para la mejor apreciación de las similitudes y diferencias entre especies. La alineación múltiple de las secuencias se realizó con la herramienta MUSCLE (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/muscle/>), versión 3.8.31; las matrices de identidad se generaron por esa propia herramienta a partir de Clustal2.1.

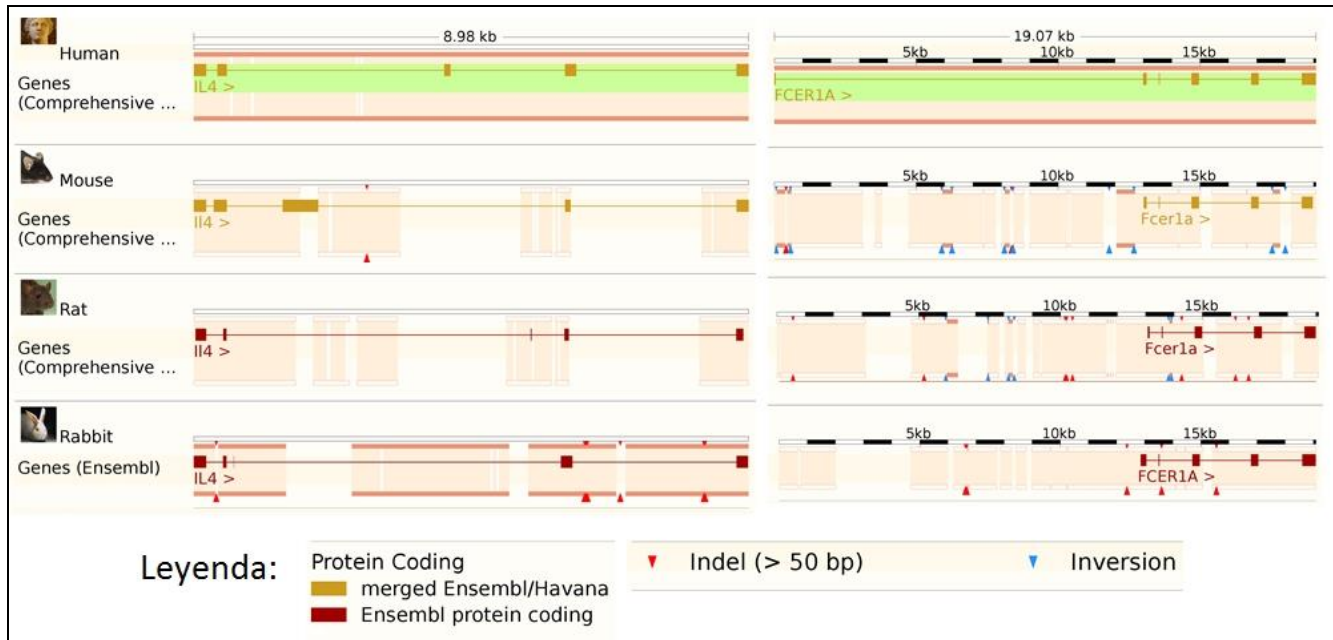
Para la representación gráfica de las alineaciones de secuencia y la existencia de polimorfismos se usó UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu>), edición 38, de diciembre de 2013 (GRCh38). (8)

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La importancia del uso de los biomodelos de laboratorio ha sido extensamente justificada, al igual que la necesidad de un trato ético y la reducción en el número de animales. (1, 6) Las manipulaciones genéticas dan lugar a modelos más refinados, como también las modelaciones computacionales pueden acelerar el camino en el conocimiento de los mecanismos por los que se producen las enfermedades y cómo controlarlas. (9) En el presente trabajo se ejemplifica la utilidad de algunas herramientas computacionales en la comprensión de los procesos básicos en las alergias, particularmente para justificar la selección de uno u otro modelo animal en los estudios preclínicos.

En el caso del humano el gen de la IL-4 se localiza en el brazo largo del cromosoma 5, particularmente en 5q31.1. La disposición y estructura en el genoma, del gen para las cuatro especies seleccionadas, pueden ser apreciadas en el bloque de la izquierda de la **imagen 1**, donde se observa una mayor similitud en términos de composición y ubicación de las secuencias codificadoras entre el hombre y el conejo, a pesar de encontrarse en este último caso un número superior de inserciones/deleciones.

IMAGEN 1. Disposición genómica de los genes de la IL-4 (izquierda) y FcεR1a (derecha). La imagen ha sido editada a partir de los resultados originales obtenidos en Ensembl



La IL-4 tiene varias funciones que la vinculan con los fenómenos alérgicos: polarización de los linfocitos T hacia el perfil Th2, migración de estas células y los eosinófilos hacia los sitios de inflamación, desarrollo de células dendríticas mieloides y, muy especialmente, la inducción del cambio de clase en los linfocitos B hacia la síntesis de IgE. (10)

Su papel en diversas enfermedades humanas, como el asma, las parasitosis y la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, ha sido corroborado en modelos animales y ha sido objeto de estudio desde su descubrimiento en 1982. (11) Se ha evaluado su influencia en la evolución del carcinoma hepatocelular relacionado con el virus de la hepatitis B, (12) así como en los tumores epiteliales y sus potencialidades en la terapia de las metástasis, debido a la sobreexpresión de su receptor en el cáncer de ese origen. (13) Ello hace que sea una diana muy atractiva y objeto de intensa investigación en el desarrollo de fármacos para diversas afecciones. (14)

En el caso del conejo, se han reportado niveles anormales de IL-4 en un modelo de esta especie para la púrpura de Schölein-Henoch que afecta a los humanos; (15) se ha insistido en el valor del conejo como modelo de la esta enfermedad. (5) Las semejanzas de la patología pulmonar provocada por la tuberculosis entre el conejo y el hombre, y el papel de la IL-4 en el desarrollo de cavidades pulmonares, han sido igualmente reportadas. (16)

El análisis exhaustivo de las secuencias de la IL-4 y otras citocinas del perfil Th2 del conejo y su comparación con el humano y otras especies animales ha identificado la conservación entre ellas, incluidas las regiones no codificadoras, lo que ha

sido relacionado con la importancia de los mecanismos de regulación genética de los productos de estos genes. (16) La IL-4 parece estar muy conservada en la evolución de los vertebrados, pues se han encontrado genes de su familia, al igual que otros del perfil de citocinas Th2, desde los peces óseos. (17)

El gen de la molécula humana FcεR1a ha sido ubicado en el brazo largo del cromosoma 1, específicamente en 1q23.2. El bloque de la derecha de la **imagen 1** muestra que la estructura y la localización de las secuencias codificadoras en el genoma son muy similares entre los modelos animales aquí incluidos, si bien en el conejo es menor el número de inserciones/delecciones y no se aprecian inversiones.

FcεR1a se une con alta afinidad de la inmunoglobulina E (IgE), evento primario que da lugar a la transducción de señales al interior de la célula (18) y es crítico para las respuestas de hipersensibilidad de tipo I. (19) La interacción entre la IgE y su receptor es una de las dianas más atractivas para el tratamiento de las alergias, para lo que se han ensayado anticuerpos monoclonales, (18) de los cuales el omalizumab se encuentra ya disponible para la práctica clínica en el asma severa y otras condiciones. (19) Otros reportados son ligelizumab, MEDI4212 y quilizumab. (10)

Los detalles de la secuencia y otras anotaciones de FcεR1a en el conejo y sus ortólogos, incluido el humano, están disponibles en bases de datos como Gene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100349846>), Ensembl (http://www.ensembl.org/Oryctolagus_cuniculus/Gene/Summary?db=core;g=ENSOCUG0000022947;r=13:33924333-33932430;t=ENSOCUT)

00000021281) y KEGG (http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?ocu:100349846). También ha sido estudiada la genética de la IgE del conejo en comparación con el humano. (15)

La importancia de las regiones no codificadoras para FcεR1a puede ejemplificarse en la influencia de los factores de transcripción PU.1 y GATA1 sobre el promotor del receptor, lo que convierte esta interacción en una diana atractiva para los trastornos alérgicos relacionados con FcεR1a. (20)

Para dilucidar mejor las similitudes de secuencia entre todas las especies estudiadas, se ejecutaron alineaciones múltiples para ambas moléculas. En la **tabla 1** se observa que el conejo obtuvo los más altos porcentos con relación a las secuencias humanas, tanto para IL-4 como para FcεR1a. Así pueden considerarse estos resultados como parte de los argumentos que justifican la utilización del conejo como modelo de diversas afecciones humanas: queratitis, (21) osteoartritis, (22) alergias alimentarias, (23) entre otras muchas.

TABLA 1. Matriz de identidad (%) entre secuencias, generada por Clustal2.1 en la herramienta MUSCLE

	IL-4				FcεR1a			
	Conejo	Hombre	Ratón	Rata	Conejo	Hombre	Ratón	Rata
Conejo	100	64,89	55,14	54,15	100	71,14	60,34	59,35
Hombre	64,89	100	61,37	62,97	71,14	100	62,70	63,23
Ratón	55,14	61,37	100	83,27	60,34	62,70	100	81,90
Rata	54,15	62,97	83,27	100	59,35	63,23	81,90	100

Una perspectiva más gráfica de la similitud entre especies se obtuvo para la IL-4 con *UCSC Genome Browser* (**imagen 2**); en esta herramienta no fue posible disponer de un análisis similar para FcεR1a. Además de la ubicación en el cromosoma 5, puede verse que las similitudes con el conejo cubren regiones más amplias, tanto codificadoras como no codificadoras. También es de destacar que los polimorfismos mononucleotídicos (SNP, de *single nucleotide polymorphism*) predominan en áreas no codificadoras.

Los polimorfismos en el gen de la IL-4 han sido relacionados con la ocurrencia de dermatitis atópica. (24) La producción descontrolada de IL-4 es una de las causas que se invocan para explicar la elevación de la IgE en los síndromes que cursan con su síntesis incrementada. (25) Sin embargo, en una muestra de pacientes asmáticos iraníes los polimorfismos en la IL-4 no mostraron efectos consistentes para esta alergia. (26) La variante -590C>T, por su parte, se asocia con mayor riesgo de carcinoma hepatocelular por el virus de la hepatitis C, particularmente en poblaciones asiáticas. (27) Ese mismo polimorfismo, sin embargo, no mostró relación con el cáncer gástrico en sujetos de ascendencia asiática o caucásica. (28)

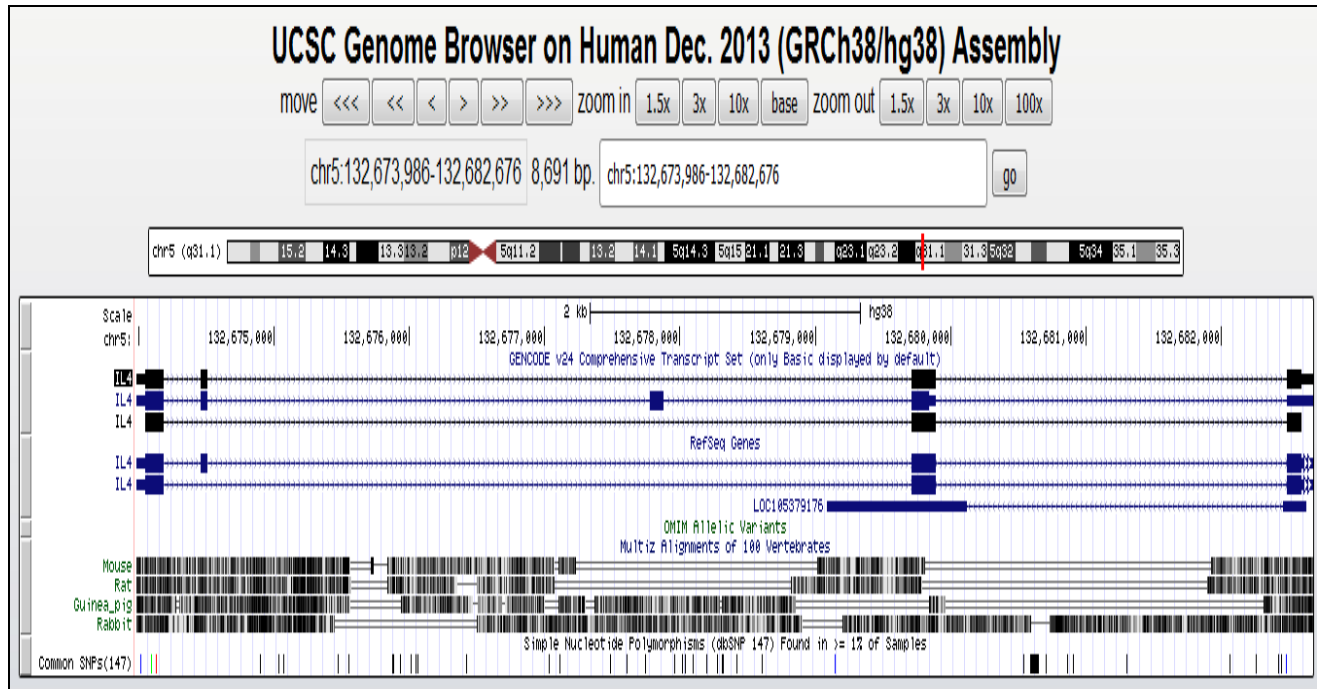
Los SNP deben también tenerse en cuenta para los fármacos en uso o en desarrollo que tienen como diana a esta molécula, entre los que están los anticuerpos monoclonales pascolizumab y VAK694, vacunas anti-IL-4 y oligonucleótidos antisentido. (10, 29) Pascolizumab no reportó beneficios clínicos en asmáticos no controlados, a pesar de sus buenos

resultados en los ensayos con primates no humanos. (29) Dupilumab, en cambio, es otro monoclonal que ha mostrado efectos positivos en el control del asma, la mejoría de los síntomas respiratorios y de la función pulmonar. (30)

Aunque no fueron evaluados los polimorfismos para FcεR1a por no estar disponible en *UCSC Genome Browser*, siempre que sea posible deben ser también tenidos en cuenta, pues se han descrito varios con influencia en sus funciones. Por ejemplo, rs2427837 y rs2251746 se consideran un factor de riesgo para los niveles incrementados de IgE; (31) el mismo efecto tiene rs3760687, aunque de magnitud moderada. (32) Algunos estudios han extendido tal influencia sobre la IgE para asociarlo con el asma bronquial. (33) La explicación para tales resultados podría relacionarse con el aclaramiento plasmático por la internalización que se produce tras la interacción entre el anticuerpo y su receptor en la superficie de las células sanguíneas. (34)

En pacientes chinos el SNP rs2298804 de FcεR1a parece ser un factor protector para el lupus eritematoso sistémico, la proteinuria, la fiebre y la hipocomplementemia, pero incrementa el riesgo para la fotosensibilidad y las vasculitis. (35) También en pobladores de ese país asiático la presencia de rs2298805 se asocia con urticaria crónica espontánea e, incluso, repercute en la eficacia terapéutica de los anti-histamínicos que se emplean para esa afección. (36) De manera similar, rs10156191 afecta la respuesta a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. (37)

IMAGEN 2. Disposición genómica y alineación múltiple del gen de la IL-4, obtenida con UCSC Genome Browser. La última línea contiene la distribución de los polimorfismos (SNP)



No se pretende reducir la complejidad de los eventos biológicos, que implican numerosas estirpes celulares y mediadores químicos, a las similitudes estructurales a nivel génico y genómico de dos moléculas, sino mostrar las posibilidades de las tecnologías ómicas, como herramientas al servicio de la experimentación y sus potencialidades para aportar a los reclamos de un modelo integracionista, que reconozca al ser vivo en toda su complejidad. (1) De hecho, tanto la IL-4 como FcεR1a se integran en su influencia sobre los niveles séricos totales de la IgE, de acuerdo con estudios de asociación de genoma completo que han identificado ambas regiones genómicas, 1q23 y 5q31, con las concentraciones de este anticuerpo. (38, 39)

El conejo, con los resultados de mayor similitud para las dos moléculas estudiadas, ha sido utilizado para modelar diversas afecciones y condiciones que afectan al humano y que tienen como base fenómenos atópicos. Para la rinitis alérgica se incrementaron los niveles de IgE sérica tras la inmunización con ovoalbúmina intranasal e intraperitoneal. (40) Para esa misma condición ha sido un biomodelo, empleado en la evaluación del efecto antiinflamatorio de la fototerapia. (41) La respuesta de IgE contra una proteína del frijol de soya en varios animales, incluido el conejo, ha permitido caracterizar los antígenos con potencial alergénico y compararlos con la respuesta en el humano. (42)

Para el caso de la IL-4, su secuencia nucleotídica en el conejo ha sido caracterizada desde inicios del presente siglo y las variaciones encontradas se presumen que no afectan la función molecular. (43) Igualmente ha sido reportada la conservación de los residuos de cisteína y la identificación de un mismo sitio potencial de N-glicosilación para esta citocina en los lagomorfos. (44) Como modelo de la púrpura de Schönlein-Henoch, en el conejo se han encontrado recientemente niveles anormales de IL-4, además de simular los síntomas, la patología y otras alteraciones inmunitarias. (45) La elevación de las concentraciones séricas de IL-4 es una característica compartida por el conejo y la rata, como modelos de esta variante de púrpura. (5)

CONCLUSIONES

Los resultados presentados aquí apoyan la utilidad del conejo como modelo de enfermedades humanas relacionadas con las alergias, a partir de las similitudes para ambas especies de organismos entre dos de las moléculas centrales en los fenómenos de hipersensibilidad. La integración de las herramientas bioinformáticas, las tecnologías genómicas, la biología de sistemas y otras disciplinas emergentes aportarán mucho a la comprensión más acabada de los procesos relacionados con la vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Cardozo de Martínez CA, Mrad de Osorio A. Ética en investigación con animales: Una actitud responsable y respetuosa del investigador con rigor y calidad científica. *Revista Latinoamericana de Bioética* [revista en internet]. 2015, Julio-Diciembre [citado 7 de diciembre 2016]; 8(15): 46-71. Disponible en: <http://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rlbi/article/view/1107>.
2. Romero-Fernandez W, Batista-Castro Z, De Lucca M, Ruano A, García-Barceló M, Rivera-Cervantes M, et al. El 1, 2, 3 de la experimentación con animales de laboratorio. *Rev Peru Med Exp Salud Pública Bioética* [revista en internet]. 2016 [citado 7 de diciembre 2016]; 33(2): 288-99. Disponible en: <http://www.rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2169>.
3. Van Gramberg JL, de Veer MJ, O'Hehir RE, Meeusen EN, Bischof RJ. Use of animal models to investigate major allergens associated with food allergy. *J Allergy (Cairo) Bioética* [revista en internet]. 2013 [citado 7 de diciembre 2016]; 2013: 635695. Disponible en: http://www.hindawi.com/journals/ja/2013/635695/?utm_medium=referral&utm_source=pulsenews.
4. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy November* [revista en internet]. 2013 [citado 7 de diciembre 2016]; 68(11): 1353-1361. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12272/full>.
5. Li Y, Feng X, Huang L, Zhu H, Xu Y, Sui X, et al. Hematologic and immunological characteristics of Henoch-Schonlein purpura in rat and rabbit models induced with ovalbumin based on type III hypersensitivity. *Scientific Reports* [revista en internet]. 2015 [citado 7 de diciembre 2016]; 5: 8862. Disponible en: <http://www.nature.com/srep/2015/150309/srep08862/full/srep08862.html>.
6. Confederación de Sociedades Científicas de España. Documento COSCE sobre el uso de animales en investigación científica. *Cuadernos de Bioética XXVI 2015/2*. Disponible en: <http://aebioetica.org/revistas/2015/26/87/327.pdf>.
7. Yates A, Akanni W, Amode MR, Barrell D, Billis K, Carvalho-Silva D, et al. Ensembl 2016. *Nucleic Acids Res* [revista en internet]. 2016 [citado 7 de diciembre 2016]; 44(D1). Disponible en: <http://nar.oxfordjournals.org/content/44/D1/D710.full>.
8. Speir ML, Zweig AS, Rosenbloom KR, Raney BJ, Paten B, Nejad P, et al. The UCSC Genome Browser database: 2016 update. *Nucleic Acids Res* [revista en internet]. 2013 [citado 7 de diciembre 2016]; 44(D1): D717-25. Disponible en: <http://nar.oxfordjournals.org/content/44/D1/D717.long>.
9. Rodríguez Yunta E. Ética de la investigación en modelos animales de enfermedades humanas. *Acta bioeth* [revista en internet]. 2007, Jun [citado 14 de diciembre 2016]; 13(1): 25-40. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2007000100004&lng=es.
10. Tan HT, Sugita K, Akdis CA. Novel Biologicals for the Treatment of Allergic Diseases and Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* [revista en internet]. 2016, Oct [citado 7 de diciembre 2016]; 16(10): 70. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11882-016-0650-5>.
11. Paul WE. History of interleukin-4. *Cytokine* [revista en internet]. 2015, Sep [citado 7 de diciembre 2016]; 75(1): 3-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC25814340/>.
12. Saxena R, Kaur J. Th1/Th2 cytokines and their genotypes as predictors of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* [revista en internet]. 2015, Jun [citado 7 de diciembre 2016]; 7(11): 1572-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC26085916/>.
13. Bankaitis KV, Fingleton B. Targeting IL4/IL4R for the treatment of epithelial cancer metastasis. *Clin Exp Metastasis* [revista en internet]. 2015, Dic [citado 7 de diciembre 2016]; 32(8): 847-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC26385103/>.
14. Kau AL, Korenblat PE. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [revista en internet]. 2014, Dic [citado 7 de diciembre 2016]; 14(6): 570-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC25159182/>.
15. Gertz EM, Schäffer AA, Agarwala R, Bonnet-Garnier A, Rogel-Gaillard C, Hayes H, et al. Accuracy and coverage assessment of *Oryctolagus cuniculus* (rabbit) genes encoding immunoglobulins in the whole genome sequence assembly (OryCun2.0) and localization of the IGH locus to chromosome 20. *Immunogenetics* [revista en internet]. 2013, Oct [citado 7 de diciembre 2016]; 65(10): 749-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3780782/>.
16. Gertz EM, Agarwala R, Mage RG, Schäffer AA. Comparative analysis of genome sequences of the Th2 cytokine region of rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) with those of nine different species. *Immunol Immunogenet Insights* [revista en internet]. 2011 [citado 7 de diciembre 2016]; 3: 59-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3519392/>.

17. Yamaguchi T, Takizawa F, Fischer U, Dijkstra JM. Along the Axis between Type 1 and Type 2 Immunity; Principles Conserved in Evolution from Fish to Mammals. *Biology (Basel)* [revista en internet]. 2015, Nov [citado 7 de diciembre 2016]; 4(4): 814-59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC26593954/>.
18. Hong JY, Bae JH, Lee KE, Kim M, Kim MH, Kang HJ, et al. Antibody to FcεRIα Suppresses Immunoglobulin E Binding to High-Affinity Receptor I in Allergic Inflammation. *Yonsei Med J* [revista en internet]. 2016, Nov [citado 7 de diciembre 2016]; 57(6): 1412-9. Disponible en: <http://www.eymj.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2016.57.6.1412>.
19. Sutton BJ, Davies AM. Structure and dynamics of IgE-receptor interactions: FcεRI and CD23/FcεRII. *Immunol Rev* [revista en internet]. 2015, Nov [citado 7 de diciembre 2016]; 268(1): 222-35. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imr.12340/full>
20. Inage E, Kasakura K, Yashiro T, Suzuki R, Baba Y, Nakano N, et al. Critical Roles for PU.1, GATA1, and GATA2 in the expression of human FcεRI on mast cells: PU.1 and GATA1 transactivate FCER1A, and GATA2 transactivates FCER1A and MS4A2. *J Immunol* [revista en internet]. 2014, abr [citado 7 de diciembre 2016]; 192(8): 3936-46. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/192/8/3936.full>.
21. Pinnock A, Shivshetty N, Roy S, Rimmer S, Douglas I, MacNeil S, et al. Ex vivo rabbit and human corneas as models for bacterial and fungal keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [revista en internet]. 2016, Nov [citado 7 de diciembre 2016]; 2016. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00417-016-3546-0>.
22. Riester SM, Denbeigh JM, Lin Y, Jones DL, de Mooij T, Lewallen EA, et al. Safety Studies for Use of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stromal/Stem Cells in a Rabbit Model for Osteoarthritis to Support a Phase I Clinical Trial. *Stem Cells Transl Med* [revista en internet]. 2016, Oct [citado 7 de diciembre 2016]. Disponible en: <http://stemcellstm.alphamedpress.org/content/early/2016/10/26/sctm.2016-0097.long>.
23. Vinuesa MN, Bassan ND, Chaparro S, Martínez A, Batle R, Giacomozzi F, et al. [Sensitization and oral challenge with ovalbumin in an animal model of food allergy]. *Rev Alerg Mex* [revista en internet]. 2011, Apr-Jun [citado 7 de diciembre 2016]; 59(2): 65-71. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/24007961>.
24. Shang H, Cao XL, Wan YJ, Meng J, Guo LH. IL-4 Gene Polymorphism May Contribute to an Increased Risk of Atopic Dermatitis in Children. *Dis Markers* [revista en internet]. 2016 [citado 7 de diciembre 2016]; 2016: 1021942. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2016/1021942/>.
25. Lawrence MG. Patterns of Allergic Sensitization in High IgE Syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep* [revista en internet]. 2015, Dic [citado 7 de diciembre 2016]; 15(12): 70. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11882-015-0574-5>.
26. Alizadeh-Navaei R, Rafiei A, Hedayatzadeh-Omran A, Mohammadzadeh I2, Arabi M. *Ann Med Health Sci Res* [revista en internet]. 2014, Nov [citado 7 de diciembre 2016]; 4(6): 837-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC25506473/>.
27. Wu Z, Qin W, Zeng J, Huang C, Lu Y, Li S. Association Between IL-4 Polymorphisms and Risk of Liver Disease: An Updated Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* [revista en internet]. 2015 [citado 7 de diciembre 2016]; 94(35): e1435. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC26334904/>.
28. Wang T, Tian L, Gao M, Song H, Wei Y, Xue Y. Interleukin (IL)-4 -590C>T polymorphism is not associated with the susceptibility of gastric cancer: An updated meta-analysis. *Ann Med Surg* [revista en internet]. 2016, May [citado 7 de diciembre 2016]; 9: 1-5. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2049-0801\(16\)30054-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2049-0801(16)30054-1).
29. Quirce S, Bobolea I, Domínguez-Ortega J, Barranco P. Futuras terapias biológicas en el asma. *Arch Bronconeumol* [revista en internet]. 2014 [citado 7 de diciembre 2016]; 50(8): 355-61. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es/futuras-terapias-biologicas-el-asma/articulo/S0300289614000751>
30. Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy* [revista en internet]. 2014 [citado 7 de diciembre 2016]; 7: 123-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC25214796/>.
31. Zhou J, Zhou Y, Lin LH, Wang J, Peng X, Li J, et al. Association of polymorphisms in the promoter region of FCER1A gene with atopic dermatitis, chronic urticaria, asthma, and serum lation. *Hum Immunol* [revista en internet]. 2012, Mar [citado 7 de diciembre 2016]; 73(3): 301-5. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0198-8859\(11\)00585-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0198-8859(11)00585-4).

32. Sharma V, Michel S, Gaertner V, Franke A, Vogelberg C, von Berg A, et al. A role of FCER1A and FCER2 polymorphisms in IgE regulation. *Allergy [revista en internet]*. 2014 [citado 7 de diciembre 2016]; 69(2): 231-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12336>.
33. Potaczek DP, Michel S, Sharma V, Zeilinger S, Vogelberg C, von Berg A, et al. Different FCER1A polymorphisms influence IgE levels in asthmatics and non-asthmatics. *Pediatr Allergy Immunol [revista en internet]*. 2013, Ago [citado 7 de diciembre 2016]; 24(5): 441-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12083>.
34. Greer AM, Wu N, Putnam AL, Woodruff PG, Wolters P, Kinet JP, et al. Serum IgE clearance is facilitated by human FcεRI internalization. *J Clin Invest [revista en internet]*. 2014, Mar [citado 7 de diciembre 2016]; 124(3):1187-98. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1172/JCI68964>.
35. Yang J, Lu MM, Lu YW, Feng CC, Leng RX, Pan HF, et al. Sex-specific differences in the relationship between the single-nucleotide polymorphism rs2298804 of FCER1A and the susceptibility to systemic lupus erythematosus in a Chinese Han population. *Clin Exp Dermatol [revista en internet]*. 2013 [citado 7 de diciembre 2016]; 38(4): 410-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ced.12035>.
36. Guo A1, Zhu W, Zhang C, Wen S, Chen X, Chen M, et al. Association of FCER1A genetic polymorphisms with risk for chronic spontaneous urticaria and efficacy of nonsedating H1-antihistamines in Chinese patients. *Arch Dermatol Res [revista en internet]*. 2015 [citado 7 de diciembre 2016]; 307(2): 183-90. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00403-014-1525-z>.
37. Amo G, Cornejo-García JA, García-Menaya JM3, Cordobes C, Torres MJ4, Esguevillas G, et al. FCERI and Histamine Metabolism Gene Variability in Selective Responders to NSAIDS. *Front Pharmacol [revista en internet]*. 2016 [citado 7 de diciembre 2016]; 7: 353. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC47746735/>.
38. Potaczek DP, Kabesch M. Current concepts of IgE regulation and impact of genetic determinants. *Clin Exp Allergy [revista en internet]*. 2012, Jun [citado 7 de diciembre 2016]; 42(6): 852-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03953.x>.
39. Vychodilova L, Matiasovic J, Bobrova O, Futas J, Klumplerova M, Stejskalova K, et al. Immunogenomic analysis of insect bite hypersensitivity in a model horse population. *Vet Immunol Immunopathol [revista en internet]*. 2013, Abr [citado 7 de diciembre 2016]; 152(3-4): 260-8. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165-2427\(12\)00450-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165-2427(12)00450-3).
40. Güneş MS, Külahlı I, Kökoğlu K, Vural A, Avci D, Güleç S, et al. Evaluation of the effect of intranasal infiltrated botulinum toxin-A on a model of allergic rhinitis in rabbits: An Experimental Study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol [revista en internet]*. 2016, Abr [citado 7 de diciembre 2016]; 83: 51-6. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587616000239>.
41. Yurttas V, Şerefican M, Erkoçoğlu M, Terzi EH, Kükner A, Oral M. Histopathological effects of intranasal phototherapy and nasal corticosteroids in allergic rhinitis in a rabbit model. *J Photochem Photobiol B [revista en internet]*. 2015, Ago [citado 7 de diciembre 2016]; 149: 289-91. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1011134415002006>.
42. Taliercio E, Loveless TM, Turano MJ, Kim SW. Identification of epitopes of the β subunit of soybean β-conglycinin that are antigenic in pigs, dogs, rabbits and fish. *J Sci Food Agric [revista en internet]*. 2014, Ago [citado 7 de diciembre 2016]; 94(11): 2289-94. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsfa.6556/full>.
43. Perkins HD, van Leeuwen BH, Hardy CM, Kerr PJ. The complete cDNA sequences of IL-2, IL-4, IL-6 AND IL-10 from the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Cytokine [revista en internet]*. 2000, Jun [citado 7 de diciembre 2016]; 12(6): 555-65. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104346669906580>.
44. Neves F, Abrantes J, Almeida T, de Matos AL, Costa PP, Esteves PJ. Genetic characterization of interleukins (IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-12A, IL-12B, IL-15 and IL-18) with relevant biological roles in lagomorphs. *Innate Immun [revista en internet]*. 2015, Nov [citado 7 de diciembre 2016]; 21(8): 787-801. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609935/>.
45. Li Y, Sui X, Zhu H, Xu Y, Huang L, Xu Y, et al. Histopathological and immunological changes during the acute and recovery phase in Henoch-Schönlein purpura rabbit model. *Arch Dermatol Res [revista en internet]*. 2016, Oct [citado 7 de diciembre 2016]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00403-016-1694-z>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.