

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın Genetiği ve Sitokin Gen Polimorfizmi

Sevginar Sönmez, Esra Uzaslan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

Özet

Kronik bronşit ve amfizemi içermekte olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı benign bir hastalıktır, fakat kötü prognozu ve yüksek mortalite hızı bazı malign hastalıklar ile benzerdir. Sigara içimi kabul edilen en önemli risk faktörüdür. Bununla birlikte, sigara içenlerin sadece % 10-15'de KOAH ile uyumlu ciddi solunum fonksiyon bozukluğu gelişir. KOAH gelişiminde genetik faktörlerin önemli rol oynadığına inanılmaktadır. α -1 antitripsin gen mutasyonunun KOAH ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır, fakat hastaların sadece %1'de bulunmaktadır. Bu, başka genlerin de KOAH gelişiminde önemli olduğunu düşündürmektedir. TNF gen kompleksi, TGF- β 1, IL-10, IL-11 gibi sitokin gen polimorfizmi son yıllarda araştırılmaktadır.

Archives of Lung: 2006; 75-78

Anahtar Kelimeler: α -1 antitripsin, TNF

Summary

Cytokine Gene Polymorphism and Genetics of Chronic Obstruktive Lung Diseases

Chronic obstructive pulmonary disease, which includes chronic pulmonary emphysema and chronic bronchitis, is basically benign disease, but the prognosis is so poor that its mortality rate is similar to that of some malignant disease. It is generally accepted that cigarette smoking is the most important risk factor of COPD. Nevertheless, only 10-15% of smokers develop the severe impairment of pulmonary function associated with COPD. Genetic factors are believed to play a role in the individual susceptibility to COPD. Mutations in the α 1 antitrypsin gene have been demonstrated to be associated with COPD but these mutations are only found in about 1% of patient. Thus, additional genes play a crucial role in the predisposition to COPD. A number of cytokine gene polymorphisms have been investigated in the last few years, including TNF gene complex, TGF- β 1, IL-10, IL-11.

Archives of Lung: 2006; 7: 75-78

Key Words: α -1 antitrypsin, TNF

Giriş

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), zararlı partikül ve gazların kronik inhalasyonu sonucu akciğerlerde oluşan anormal inflamatuvar yanıtın neden olduğu, ilerleyici hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalıktır. Akciğerlerde oluşan kronik inflamasyon; büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankimini etkilemekte ve sonuçta kronik bronşit, amfizem ve yerleşik hava akımı obstrüksiyonu gelişimine yol açmaktadır. Genetik olarak duyarlı kişilerin uygun çevresel risk faktörleri ile uzun süre karşılaşması, hastalık gelişimine neden olmaktadır. Günümüzde sigara içme salgınının yaygınlaşmasına paralel olarak, KOAH da tüm dünyada giderek ivme kazanan bir salgın haline gelmektedir (1). KOAH dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nede-

nidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre bugün dünyada 600 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır ve her yıl 2.3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir (2). KOAH ve diğer hava yolu hastalıklarıyla ilgili mortalite hızları, ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Avrupa ülkelerinde KOAH, astım ve pnömoniden oluşan hastalık grubu ölüm nedenleri içinde 3. sırayı alırken, ABD'de KOAH tek başına 4. ölüm nedeni olarak izlenmektedir (3). Bugün dünyada en sık rastlanan ölüm nedenleri içinde 6. sırada yer alan KOAH'ın, 2020 yılında 3. ölüm nedeni haline gelmesi beklenmektedir (4). ABD'de 1966-1986 yılları arasında diğer tüm akciğer hastalıklarından (kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar dahil) kaynaklanan ölümlerde %22 azalma görülürken, yaşa göre düzenlenmiş ölüm hızları KOAH 'ta %71 artmıştır. Bu özellikleri ile KOAH, çoğu gelişmiş ülkede modern bir veba özelliği ta-

şımakta ve üçüncü dünya ülkelerinde en hızla artan hastalıklar arasında yer almaktadır. Ülkemizde kesin rakamlar bilinmemekle birlikte yaklaşık 2.5-3 milyon KOAH hastasının olduğu tahmin edilmektedir (5).

Böylesine büyük bir toplumsal sağlık sorunu oluşturan KOAH, genellikle birden çok risk faktörünün etkileşimi ile ortaya çıkar. Bugünün epidemiyolojik verilerini gelecekte çok aşağı değerlere çekebilmek için hastalığın tedavisi kadar, sorumlu risk faktörlerinin de bilinerek engellenmesi önemlidir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bilgilerin çoğu sebep sonuç ilişkisinden çok, etkenlerin birlikteliklerini tanımlar. Bu nedenle pek çok risk faktöründen hangisinin ne derece sorumlu olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. KOAH gelişiminden sorumlu risk faktörleri kişiye ait faktörleri ve çevresel etkenleri içerir. Kesin olarak kanıtlanmış risk faktörleri α 1-antitripsin yetmezliğine neden olan genetik anormallik, sigara içimi ve mesleki ajanlara maruz kalmadır.

Bu risk faktörleri arasındaki etkileşimleri araştırmak, KOAH'da halen devam eden araştırmalar için önemli bir alan oluşturmaktadır. Sigara öyküsü benzer olan kişiler arasında genetik yatkınlığa ve/veya yaşam tarzlarına bağlı olarak KOAH gelişme riski farklı olabilir.

Son yıllarda, KOAH gelişiminde ailesel ve genetik faktörlerin rolü konusunda ciddi tartışmalar sürdürülmektedir (6). Genetik duyarlılığın KOAH da önemli bir risk faktörü olduğunu düşündüren kanıtlar şunlardır:

a. KOAH'lı hastaların akrabalarında, kontrol grubuna göre KOAH ve kronik bronşit insidansı yüksektir.

b. Akciğer fonksiyonları yönünden anne-babalarla çocukları ve kardeşler arasında anlamlı ilişkiler vardır.

c. Genetik yakınlık azaldıkça hastalık prevalansı ve akciğer fonksiyonları arasındaki korelasyon azalmaktadır.

d. Dizigot ikizlere göre monozigot ikizlerde hastalık ve akciğer fonksiyonları yönünden daha büyük benzerlik vardır. Sigara içenlerin sadece bir kısmında KOAH gelişimine neden olan bireysel özelliklerin niteliği büyük oranda bilinmemektedir. Fakat, ailevi faktörlerin KOAH gelişme riskini artırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Hastalığın bazı ailelerde daha sık görülmesinde, paylaşılan eve ait iç ortam hava kirliliğinin rolü olabilir. Nitekim, sigara içen anne ve babaların çocuklarında solunumsal semptomların ve solunum hastalıklarının daha sık görüldüğü bilinmektedir. Evlerde yemek pişirmede kullanılan doğal gaz, ısınmada kullanılan odun sobaları, yetersiz havalandırılan evler ve solunumsal enfeksiyonlar hastalığın ailevi birikimine katkıda bulunabilir. Fakat monozigot ve dizigot ikizlerin aile bireylerinde yapılan çalışmalarda, kişisel veya ailenin sigara içme özelliğinden ve diğer iç ortam hava kirliliğinden bağımsız olarak kronik bronşit gelişimi için genetik eğilimin bulunduğu ileri sürülmüştür. Erken başlangıçlı KOAH 'a sahip hastaların birinci dereceden akrabalarında akciğer fonksiyonlarının daha düşük olduğu bildirilmektedir (7).

Hollanda hipotezine göre, KOAH'ın bazı ailelerde daha sık görülmesinde, atopik durumu belirleyen genler sorumlu olabilir. Ancak, ailevi geçişin genetik mekanizmaları henüz bilinmemektedir. Günümüzde, alfa-1 antitripsin eksikliği bulunan hastalarda ve kistik fibroziste kalıtsal risk iyi bilinmektedir. Fakat bu iki hastalık dışında ailevi risk henüz ayrıntıları ile tanımlanamamıştır.

Sigara içiciliğinin KOAH gelişmesinde majör risk faktörü olmasına rağmen, yoğun sigara içicilerin sadece %10-20'sinde KOAH gelişmesi, bazı genetik risk faktörlerinin de etkili olduğunu düşündürür. Ancak diğer kişisel risk faktörleri ve çevresel etkenlerle birlikte bazı genetik bozukluklar, patogenezdaki yolları etkileyerek KOAH'a neden olur. Bugüne kadar kesin olarak ispatlanmış tek genetik risk faktörü herediter α 1-antitripsin yetmezliğidir. KOAH hastalarının tahminen sadece %1-2'sinde ciddi α 1-antitripsin yetmezliği vardır. Bu durum resesif geçişli olup erken yaşlarda ve hızla gelişen panlobuler amfizemden sorumludur. Bireyler arasında amfizemin şiddeti bakımından önemli farklar vardır. Kuzey Avrupa kökenli kişilerde daha sık görülmektedir. Asya ve Afrika kökenlilerde ise nadirdir. Proteolitik enzimlerin majör inhibitörü olan AAT, nötrofil elastazın akciğer dokusu üzerine yıkıcı etkisini engeller. Eksikliği durumunda alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir. Proteaz inhibitörü olan AAT yetmezliği ile birlikte görülen bronşektaziler de bildirilmiştir. Karaciğerde hepatositlerden sentezlenen AAT'nin eksikliği, 14. kromozom üzerinde bulunan son derece pleomorfik bir gendeki mutasyonlara bağlıdır. Bu genin %75'ten çok alleli bilinmektedir. Normal AAT alleli M tipi olup, Avrupa verilerine göre toplumun (beyaz ırkta) %90-95 homozigot PiM (PiMM) özelliktedir. S alleli %2-3 oranında görülmekte olup, AAT düzeyinin hafifçe düşmesine neden olur. Sadece %1 oranında rastlanan Z alleli (PiZZ) amfizem gelişiminde halen, bilinen tek genetik risk faktördür. Öyle ki, ciddi AAT yetmezliği olan kişilerin %95'inden çoğu bu fenotipe sahiptir. Bu kişilerin yarısından fazlası akciğer hastalığından kaybedilmektedir. Kuzey Amerika toplumunda 1/1600, Avrupalı'larda ise 1/4000 oranında rastlanır.

PiZ ve PiZ fenotipindeki bireylerde serum AAT düzeyi, normal değerlerin %15-16'sı kadardır. Oysa ki AAT 'nin koruyucu etki sağlayabilmesi için normal serum düzeyinin (150-350 mg/dL) en az %35'i kadar bulunması gerekir. Ara grupları oluşturan PiSZ heterozigotlarda ise orta derecede risk söz konusudur. PiZZ grubu hastalarda daha belirgin amfizem bulguları vardır; ancak genellikle bilinenin aksine bazal amfizem bulgusu bu hastalığın mutlak bulgusu değildir; görüldüğünde tanıyı güçlü şekilde destekler. Sigara içen PiZ bireylerde, içmeyenlere göre daha erken yaşlarda ve daha ciddi solunum yetmezliği gelişir. PiM homozigotlara göre Pi heterozigot okul çocuklarında çevresel sigara dumanının akciğer fonksiyonlarına zararlı etkisi daha fazla olmaktadır.

Serum AAT düzeyleri normal de olsa AAT geninin yan bölgelerindeki DNA polimorfizmi amfizem gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Homozigot ZZ fenotipindeki ciddi KOAH'lı hastaların sigara içen kardeşlerin de, AAT yetmezliği olmasa da ciddi hava akım obstrüksiyonu görülmüş ve belirgin ailesel risk tespit edilmiştir (5).

Araştırmalar, sonuçları henüz tartışmalı da olsa diğer bazı genlerin de KOAH gelişiminde etkili olabileceğini göstermektedir. KOAH'ın genetiğini araştıran çalışmalar son yıllarda sitokin genlerinin polimorfizminde odaklanmıştır. En çok tümör nekroz faktör alfa (TNF)- α geni üzerinde çalışmalar yapılmıştır.

İnflamatuar olaylarda TNF- α önemli rol alan bir sitokindir. Hücre kaynağı aktive makrofaj ve endotel hücrelidir ve

birçok fonksiyonu mevcuttur: Ateş yapıcı etkinlik, akut faz proteinlerinin sentezi için hepatosit aktivasyonu, inflamasyon mediatörü, kaşeksi, IL-1, IL-6, IL-8 indüksiyonu, nötrofil adezyonunun artması, angiogenezis, T ve B hücre aktivasyonu fonksiyonlarından bazılarıdır (8).

TNF- α , transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'yi aktive ederek, epitelyal hücrelerde ve makrofajlarda IL-8 genini aktive etmektedir. KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde TNF- α yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (9). Özellikle kilo kaybı olan KOAH'lı hastalarda TNF- α 'nın hem serum düzeyinin hem de periferik monositlerde üretimini arttığı gösterilmiştir (10).

TNF- α düzeyini yükseltecek şekilde sonuçlanan TNF- α gen polimorfizmi KOAH için risk faktörü olabilir. Bu sitokini kodlayan gen 6. kromozomda major histokompatibilite kompleksi bölge III'de bulunmaktadır. Bu gene ait birkaç biallelik polimorfizm bilinmektedir. Bunlar TNF- α -308 G/A, TNF- α -376 G/A, TNF- α -238 G/A gen polimorfizmleridir (2).

Hastalıklar ile TNF- α gen polimorfizmi ilişkisi değişik araştırmalarda analiz edilmiştir. TNF- α -308A alleli ile bazı inflamatuvar hastalıklar, astma ve sarkoidoz ile ilişkili bulunmuştur (11, 12).

TNF- α gen polimorfizmi KOAH gelişiminde önemlidir. Japon halkında KOAH'da TNF- α -308 G/A polimorfizmi bildirilmiştir (13,14). Sakao ve arkadaşları, 106 sigara ile ilişkili KOAH'lı hasta ve iki kontrol grubu oluşturarak bir çalışma yapmışlardır. Birinci kontrol grubu olarak sigara içen veya sigarayı bırakmış kişiler arasından 110 kişi seçmişler, ikinci kontrol grubu olarak sigara öyküsü bilinmeyen 129 kan donörü kişileri almışlardır. Kontrol gruplarına göre KOAH'lılarda TNF- α -308 G/A polimorfizminin artmış TNF- α sitokin seviyesi ile bağlantılı olduğunu, bunun da KOAH gelişimi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (13). Sakao bir diğer araştırmasında, aynı allelin KOAH'lılarda amfizematoz değişikliklerden sorumlu olabileceğini vurgulamıştır (14). TNF- α -308 G/A polimorfizminin daha ciddi amfizem ile ilişkili olduğunu, TNF'nin epitel hücrelerinin apoptozisini indüklediğini ve patogeneizde önemli rol aldığını belirtmiştir. Tayvan populasyonunda yapılan çalışmalarda TNF- α gen polimorfizminin KOAH ile ilişkili olduğu saptanmıştır (15).

Kafkasyalılarda yapılan çalışmalar (16,17) aynı sonucu vermemiştir ve Patuzzo ve arkadaşları, KOAH'da TNF gen kompleksinin major rol oynamadığını bildirmişlerdir (16). KOAH'lı 66 ve 23 dissemine bronşektazili hasta grubunu, 98 sağlıklı kontrol ve 45 nonobstrüktif akciğer hastalıklı gruplarla karşılaştırmışlar ve gen kompleksinde anlamlı fark saptamamışlardır. Fakat TNF gen kompleksi mutasyonunun diğer gen mutasyonları ile ilişkili olabileceğini bunun da KOAH için risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir. Ferrarotti de yaptığı çalışmada, TNF genlerinde KOAH'lı ve kontrol grubunda bir fark saptamamış; fakat çalışmaya fenotip olarak çok dar spektumlu hasta populasyonu alındığını göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmiştir (17).

Keatings, homozigot A allelinin KOAH' da kötü prognoz ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır (18). Homozigot A alleli kişilerin kontrol grubuna göre daha ağır hava yolu obstrüksiyonuna sahip oldukları ve mortalitenin daha fazla olduğunu saptamıştır.

Küçükaycan ve arkadaşları, 169 KOAH'lı ve 358 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre özellikle amfizem ağırlıklı KOAH'ın TNF- α +489G/A gen polimorfizmi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. TNF- α -376G/A,-308G/A ve -238G/A gen polimorfizmlerinde ise hasta ve kontrol grupları arasında fark saptamamışlardır (19).

Çalışma sonuçlarının bazılarının pozitif, bazılarının negatif olması etnik farklılığın prevalansı etkilemesiyle ilişkili olabilir. TNF- α -308A alleli beyaz populasyonda % 10-17, Asya populasyonunda % 5- 8 arasında değişmektedir. Alternatif olarak allel, KOAH yatkinliğini arttıran diğer genler ile bağlantılı olabilir denmektedir (19).

IL8 inflamatuvar hücrelerin kemotaksisinde önemli rol oynamaktadır. IL8 gen polimorfizmi ve KOAH'ın genetik predispozisyonu arasında bağlantı saptanmamış (20). Avustralyada Matheson ve arkadaşları, 1232 hasta grubunda yaptıkları çalışmada IL8 -251 polimorfizmi ile hava yolu hastalığı arasında ilişki saptamamışlar; fakat TNF- α 'nın KOAH'ın fenotipleriyle ilişkili olduğunu ve pulmoner inflamasyonda önemli olabileceğini bildirmişler (21). Almanya'da Stemmler ve arkadaşları, IL8RA 31R ve 335C allel genlerinin KOAH'lı hastalarda anlamlı derecede artmış olduğunu bulmuşlar ve bu gen polimorfizminin KOAH patogenezinde rol alabileceğini belirtmişler (22).

Transforming growth faktör- β 1 (TGF- β 1), hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve inflamasyonda değişik etkileri olan bir sitokindir. Bu etkilerden bazıları KOAH gelişimini engelleyici niteliktedir. TGF- β 1 amfizem gelişimine neden olan matriks metalloproteinaz enzimini inhibe eder. Aynı zamanda elastin formasyonunda rol oynar ki elastin tamir mekanizmalarında önemlidir. KOAH ve TGF- β 1 gen polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Wu ve arkadaşları, TGF- β 1 geninde 10. kodunda prolin allelin KOAH'lılarda normal populasyona göre daha az saptandığını gösterdiler. Bu allel yüksek konsantrasyonlarda TGF- β 1 seviyesi ile ilişkili ve bu çalışmada TGF- β 1'in KOAH gelişiminde protektif rol oynadığı vurgulanmıştır (23). TGF- β 1 promotör bölgesindeki tek nükleotid polimorfizminin KOAH ile ilişkili olduğu ve -800A/-509 haplotipinin KOAH'a yatkinliği arttıran bir faktör olabileceği başka bir çalışmada belirtilmiştir (24).

IL-10 Th2 hücreleri, monosit, makrofaj ve B hücrelerinden sentezlenen bir sitokindir. Görevleri; IL-2 ve INF sentezinin inhibisyonu, reaktif nitrik oksit yapımının supresyonu, B hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunun indüksiyonu, IL-1, IL-6, IL-8 sentezinin inhibisyonudur. Çin halkında IL-10 gen polimorfizmi Hu ve arkadaşları tarafından incelenmiş ve KOAH ile IL-10 -819C/T ilişkili bulunmuştur (25). Almanya'da IL10-1082A/G genotipinin KOAH 'lılarda daha sık olduğu bildirilmiştir (26).

IL-1 inflamasyon mediatörüdür. IL-1 beta, IL-1 reseptör antagonisti polimorfizmini inceleyen araştırmada KOAH ile bunlar arasında bir ilişki bulunamamıştır (27); fakat Masanori ve arkadaşları IL-1 beta -511'in KOAH yatkinliği ile ilişkili olduğunu belirtmişler (28). Başka bir çalışmada da, IL-1 beta'nın KOAH patogenezinde rol oynadığı belirtilmiştir (29).

IL-11 antiinflamatuvar bir sitokindir. IL-11 gen polimorfizminin KOAH gelişiminde rol oynayabileceği Klein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirtilmiştir. 153 KOAH'lı

hasta grubu ve 463 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları analizde IL-11A2 mikrosatelit allel sıklığının homozigot IL-11A2 kişilerde oldukça düşük olduğunu ve KOAH ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (30).

IL13-1055'in TT genotipi ile yapılan çalışmalarda KOAH ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır (31,32). IL13 1103C/T tek nükleotid polimorfizminin KOAH'a yakınlığı ile ilişkili bulunmuştur (33).

Sonuç olarak KOAH'ın genetik temelleri konusunda yapılan çalışmalardan elde edilen ilk veriler, hastalık patogenezinin birçok genin katıldığını düşündürmektedir. α -1 antitripsin gen mutasyonunun KOAH ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır, fakat hastaların sadece %1'de bulunmaktadır. Bu, başka genlerin de KOAH gelişiminde önemli olduğunu düşündürmektedir. TNF gen kompleksi, TGF- β 1, IL-10, IL-11 gibi sitokin gen polimorfizmi son yıllarda araştırılmaktadır. Halen bu genlerin rolleri tam olarak ortaya konmamış olup tartışmalar ve araştırmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

- Kocabaş A; KOAH: Epidemiyoloji ve Doğal Gelişim. In: Umut S, Erdinç E (eds). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara. Toraks Derneği Yayınları; 2000:8-25.
- Busset AS. Risk factors for COPD. Eur Respir Rev 1996; 6:253-8.
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Crit Care Med 1995; 152: 77-120.
- Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. Lancet 1997; 359: 1498-504.
- Samurkaşoğlu B: Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: Saryal S.B, Acıcan T (eds). Güncel Bilgiler Işığında KOAH. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi. 2003: 9-19.
- Fraser RS, Müller NL, Colman NC, Pare PD. Fraser and Pare's Disease of the Chest. 4th edit, Vol III. Philadelphia: wb Saunders, 1999:2168-264.
- Rijken B, Britton J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Monograph 1998; 3: 41-72.
- Kılıçturgay K. Sitokinler. In: Kılıçturgay (ed). İmmünolojiye Giriş. Bursa. Nobel Tıp Kitabevi. 1994: 72-83.
- Keatings Vm, Collins PD, Scott PD, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patient with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. Am J Res Crit Care Med 1996; 152: 1646-52.
- Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor- α levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Res Crit Care Med 1994;150: 1453-5.
- Moffat MF, Cookson OCM. Tumor necrosis factor haplotypes and asthma. Hum Mol Genet 1997;6: 551-4.
- Seitzer U, Swider C, Stuber F. Tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism in sarcoidosis. Cytokine 1997;9: 787-90.
- Sakao S, Tatsumi K, Igari H, Shino Y, Shirasava H, Kuriyama T. Association of Tumor Necrosis Factor- α Gene Promoter Polymorphism with the Presence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2001. Vol 163. pp 420-2.
- Sakao S, Tatsumi K, Igari I, Watanabe R. Association of Tumor Necrosis Factor- α Gene Promoter Polymorphism With Low Attenuation Areas on High-Resolution CT in Patients with COPD. Chest 2002;122: 416-20.
- Huang SL, Su CH, Chang SC: Tumor necrosis factor- α gene polymorphism in chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med 1997;156: 1436-9.
- Patuzzo C, Gile L.S, Zorzetto M, Trabetti E, Malerba G, Pignatti P.F, Luisetti M. Tumor Necrosis Factor Gene Complex in COPD and Disseminate Bronchiectasis. CHEST 2000; 117: 1353-8.
- Ferraroti I, Zorzetto M, Beccaria M, Gile LS. Tumor necrosis factor family genes in a phenotype of COPD associated with emphysema. Eur Resp J 2003;21: 444-9.
- Keating V.M, Cave S, Henry M, Morgan K, O'Connor C.M, FitzGerald M, Kalsheker N. A Polymorphism in the Tumor Necrosis Factor- α Gene Promoter Region may Predispose to a Poor prognosis in COPD. CHEST 2000; 118: 971-5.
- Küçükaycan M, Krugten M, Pennings H.J, Huizinga T, Buurman W, Dentener M, Wouters E. Tumor Necrosis Factor- α + 489G/A gene polymorphism is associated with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res 2002, 3:29.
- Arinir U, Klein W, Rohde G, Stemmler S, Epplen JT, Schultze-Werninghaus G. Polymorphisms in the interleukin-8 gene in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Electrophoresis. 2005 Aug;26(15):2888-91.
- Matheson MC, Abeyseena C, Raven JM, Skoric B, Johns DP, Abramson MJ, Walters EH. How have we been managing chronic obstructive pulmonary disease in Australia? Intern Med J. 2006 Feb;36(2):92-9.
- Stemmler S, Arinir U, Klein W, Rohde G, Hoffjan S, Wirkus N, Reinitz- Rademacher K, Bufer A, Schultze-Werninghaus G, Epplen JT. Association of interleukin-8 receptor alpha polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Genes Immun. 2005 May;6(3):225-30.
- Wu L, Chau J, Young R P, Pokomy V. Transforming growth factor- β 1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2004;59: 126-9.
- Su ZG, Wen FQ, Feng YL, Xiao M, Wu XL. Transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms associated with chronic obstructive pulmonary disease in Chinese population. Acta Pharmacol Sin. 2005 Jun;26(6):714-20.
- Hu RC, Xu YJ, Zhang ZX, Xie JG. Polymorphism of interleukin-10 gene promoter and its association with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Chinese Han people. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2003 Dec;20(6):504-7.
- Seifart C, Dempfle A, Plagens A, Seifart U, Clostermann U, Muller B, Vogelmeier C, von Wichert P. TNF-alpha-, TNF-beta, IL-6-, and IL-10-promoter polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Tissue Antigens. 2005 Jan;65(1):93-100.
- Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, Matsui H, Miyao M, Hosoi T, Takahashi H, Fukuchi Y, Ouchi Y. Neither IL-1beta, IL-1 receptor antagonist, nor TNF-alpha polymorphisms are associated with susceptibility to COPD. Respir Med. 2000 Sep;94(9):847-51.
- Asada M, Yamaya M, Ebihara S, Yasuda H, Tomita N, Kubo H, Sasaki H. Interleukin-1beta gene polymorphisms associated with COPD. Chest. 2005 Aug;128(2):1072-3.
- Hegab AE, Sakamoto T, Saitoh W, Nomura A, Ishii Y, Morishima Y, Iizuka T, Kiyamoto T, Matsuno Y, Massoud HH, Massoud HM, Hassanein KM, Sekizawa K. Polymorphisms of TNFalpha, IL1beta, and IL1RN genes in chronic obstructive pulmonary disease. Biochem Biophys Res Commun. 2005 Apr 22;329(4):1246-52.
- Klein W, Rohde G, Arinir U, Hegadorn M, Dürig N, Werninghaus G.S, Epplen J. A Promoter Polymorphism in the Interleukin 11 gene is Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Electrophoresis 2004, 25, 804-8.
- Jiang L, He B, Zhao MW, Ning LD, Li XY, Yao WZ. Association of gene polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-13 with chronic obstructive pulmonary disease in Han nationality in Beijing. Chin Med J (Engl). 2005 Apr 5;118(7):541-7.
- He B, Zhao MW, Ning LD, Jiang L, Yao WZ. The study of interleukin-13 gene promoter polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2004 Aug;27(8):529-32.
- Hu RC, Xu YJ, Zhang ZX. Study on the correlation of interleukin-13 polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Chinese Han population Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2004 Jul;25(7):607-11.