

# Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Genetik Risk Faktörleri

## *Genetic Risk Factors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

Levent Cem Mutlu<sup>1</sup>, Gazi Gülbaş<sup>2</sup>, Hakan Günen<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Tekirdağ

<sup>2</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Malatya

<sup>3</sup> Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

### ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) oluşumunda genetik faktörlerin rolünün önemli olduğu fikri genel olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, yarım asırdan uzun süredir yapılan birçok çalışmadan  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliğinin tek başına KOA'ya yol açabileceği bilgisi dışında kesin bir sonuç elde edilememiştir. Elimizdeki veriler ışığında, birçok gen bozuklukları arasındaki etkileşimlerin üstüne eklenen sigara dumanı gibi çevresel faktörlerin KOA oluşumundan sorumlu olduğu söylenebilir. Şüphesiz gelecekte de KOA oluşumunda genetik risk faktörleri, üzerinde en fazla çalışılan konulardan biri olmaya devam edecektir.

**Anahtar kelimeler:** KOA, risk faktörleri, genetik

### ABSTRACT

The role of genetic factors in development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is accepted in general. However, other than  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency which alone can lead to COPD, the studies performed longer than half a century did not yield any certain result on the genetics of COPD. Regarding the data available, it can be said that addition of environmental factors like cigarette smoking on interrelations between genetic abnormalities are responsible for COPD development. No doubt that the role of genetics on COPD development will continue to be one of the important research issues in future too.

**Keywords:** COPD, risk factors, genetic

### GİRİŞ

KOA, günümüzün en önemli küresel çaptaki sağlık sorunlarından biridir. Hastalığın giderek artan prevalansı ile morbidite ve mortalitesi, hem ekonomik hem de sosyal yük oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 80 milyon kişinin orta ve ağır KOA'lı olduğu tahmin edilmekte ve her yıl 3 milyon civarında insan KOA nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu verilerin çoğu gelişmiş ülkelere ait olmakla birlikte, KOA'ya bağlı ölümlerin %90'undan fazlası orta ve düşük gelir düzeyli ülkelerde gerçekleşmektedir.<sup>1</sup> Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, mortalitesi giderek artmakta olan KOA'nın, 2002 yılında 4. ölüm nedeni iken, 2030 yılında 3. ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir. Ne var ki bu kadar yaygın bir hastalık olan

KOA hastalar tarafından yeterince bilinmemektedir. Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir epidemiyolojik çalışma, KOA'lı hastaların %10'undan azında hastalığa tanı konulmuş olduğunu göstermiştir.<sup>2</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise bu oran %14-46 arasında değişmektedir.<sup>3</sup> Benzer bir durum KOA oluşumunda rol oynayan risk faktörleri - özellikle de genetik risk faktörleri- için de geçerlidir.

KOA vakalarının %70-80'inden doğrudan sigaranın sorumlu olduğu yaklaşık 50 yıldır bilinmektedir. Eski veriler tüm sigara içicilerinin ancak %10-15'inde KOA oluştuğunu bildirirse de, yeni veriler bu oranın eski verilere göre yaklaşık 2 kat fazla olduğunu ve yaşla birlikte belirgin şekilde arttığını göstermiştir.<sup>2-4</sup> Tüm bu bulgular, KOA oluşumunda etkili çevresel faktörlere duyarlılığı artırabilecek henüz tam olarak aydınlatılmamış genetik faktörlerin varlığı fikrini yani epi-

**Alındığı tarih:** 19 Aralık 2010; **Kabul tarihi:** 15 Temmuz 2011

**Yazışma adresi (Address for correspondence):** Dr. Levent Cem Mutlu, Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD, Merkez Tekirdağ; *E-posta:* cemmumlu68@yahoo.co.uk

© 2012 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2012;14(1):1-5 doi: 10.5505/solunum.2012.43799

Solunum Dergisi'ne [www.solunum.org.tr](http://www.solunum.org.tr) adresinden ulaşabilirsiniz.

genetik etkileşimleri akla getirmektedir.<sup>5</sup> Yapılan bir çalışmada KOAH'lı hastaların kardeşlerinde kontrol grubuna göre KOAH gelişme riskinin 2-3 kat daha fazla olduğu bulunmuştur.<sup>6</sup> Redline ve arkadaşları da, solunumsal semptomlarına göre seçmeden ikizlerin spirometrik fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, 1. saniyedeki zorlu ekspiruar hacim (FEV<sub>1</sub>) değerleri arasındaki ilişkinin tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerinden daha yüksek bulunması, pulmoner fonksiyonlar üzerinde genetik faktörlerin etkisini desteklemiştir.<sup>7</sup> Yine bir başka çalışmada, kronik bronşitli hastaların ailelerinde hiç sigara içmemiş bireylerin akciğer fonksiyonlarının olumsuz şekilde etkilendiği tespit edilmiştir.<sup>8</sup> 1970'lerde yapılan bir çalışmanın sonuçlarıysa, KOAH'lı hastaların birinci dereceden akrabalarında hava akımı kısıtlanmasının kontrol grubuna göre fazla olduğunu ortaya koymuştur.<sup>9</sup>

Geçen 40-50 yıllık zamana ve genetik faktörlerle ilgili pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen, KOAH oluşumunda hâlâ en iyi bilinen genetik risk faktörü  $\alpha$ -1 anti tripsin (AT) eksikliğidir. Ancak ağır  $\alpha$ -1 AT eksikliği, KOAH'lı hastaların sadece %1 gibi küçük bir kısmında risk faktörü olarak rol oynamaktadır.<sup>10</sup> Bu sebeple hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin rolü, KOAH ile ilgili çalışma konuları arasında en popüler olanlarından biri olup, yakın gelecekte de bu alanda daha fazla çalışma yapılacaktır.

KOAH oluşumunda suçlanan genetik risk faktörleri dört ana başlık altında toplanabilir:

- 1- Proteaz ve antiproteaz enzimlerini düzenleyen gen bozuklukları
- 2- Antioksidan gen bozuklukları
- 3- Mukosiliyer klirensi düzenleyen gen bozuklukları
- 4- Enflamatuar mediatörlerin gen bozuklukları

### Proteaz ve Antiproteaz Enzimleri Düzenleyen Gen Bozuklukları

**a)  $\alpha$ -1 AT eksikliği:**  $\alpha$ -1 AT eksikliği, 1963'ten beri tek başına KOAH'a neden olduğu bilinen en önemli genetik risk faktörüdür.  $\alpha$ -1 AT, serin proteazları (nötrofil elastaz, katepsin G ve proteinaz 3) geri dönüşsüz olarak inhibe ederek nötrofil elastazın akciğer dokusu üzerine tahrip edici etkisini engelleyen bir antiproteazdır.  $\alpha$ -1 AT geni 14. kromozomun uzun koluna yerleşmiştir.<sup>11</sup> Jel elektroforezindeki hareket hızlarına göre, 4 ana  $\alpha$ -1 AT formu (F:fast, M:medium, S:slow, Z:very slow) vardır ve 90'dan fazla fenotipi tarif edilmiştir. Toplumun %90'ından fazlasında normal  $\alpha$ -1 AT seviyesi ile neticelenen M varyantı hâkimdir.<sup>12,13</sup>  $\alpha$ -1 AT eksikliği, genotip ve serum  $\alpha$ -1 AT seviyesine göre sınıflandırılır. Z form  $\alpha$ -1 AT'nin ağır eksikliği, erken yaşta amfizem gelişiminin yanı sıra, siroz, bronşiyektazi ve cilt hastalıkları ile de ilişkilidir.<sup>10</sup>

$\alpha$ -1 AT eksikliğinin toplum genelinde ve KOAH'lı hastalarda ne sıklıkta görüldüğü ırktan ırka ve bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık karşılaşılan bir genetik bozukluk olmakla birlikte,

dünya genelinde nüfusun yaklaşık %3'ünün taşıyıcı olduğu, 1/1000 ile 1/10.000 arası bir oranda kişinin de hafiften ağıra kadar değişen geniş bir aralıkta erken yaşta panasiner tipte amfizeme yol açan formlarını içeren genetik mutasyona sahip olduğu tahmin edilmektedir. Bu genetik mutasyonun risk faktörü bulunmayan, genç hastalarda ortaya çıkan amfizem tipinin KOAH'larda mutlaka akla gelmesi gerekir. Sigara içimiye bu tip hastalarda KOAH'ın ortaya çıkma yaşını çok daha erkenlere çekmektedir.

Sandford ve arkadaşlarının yaptığı beş yıllık bir kohort çalışmasında, MZ varyantının FEV<sub>1</sub> değeri hızlı düşen grupta daha sık olduğu tespit edilmiştir.<sup>14</sup> Buna karşın Silva ve arkadaşlarının yaptıkları benzer bir çalışmada, MZ varyantının hızlı FEV<sub>1</sub> düşüşü ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.<sup>15</sup> Farklı çalışmalarda sonuçların birbiriyle pek tutarlı olmaması, MZ varyantının sadece bazı alt gruplarda KOAH gelişimi için bir risk yarattığına işaret etmektedir.

**b) Serpine 2:** Serpine 2 geninin erken ve geç gelişen KOAH etiyojisinde rol oynayabileceği ilk defa DeMeo ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür.<sup>16</sup> Serpine 2 geninin sigara dumanı gibi çevresel faktörlere karşı enflamatuar yanıtı etkileyerek KOAH gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.

**c)  $\alpha$ <sub>1</sub>-antikimotripsin:**  $\alpha$ <sub>1</sub>-antikimotripsin ( $\alpha$ <sub>1</sub>-ACT) hepatosit ve alveolar makrofajlar tarafından salgılanan bir proteaz inhibitörüdür. Pek çok polimorfizmi bildirilmiştir.  $\alpha$ <sub>1</sub>-ACT yetmezliğine yol açan Ala varyantının KOAH gelişimi ile ilgili olabileceğini gösteren ve göstermeyen, farklı popülasyonlarda yapılmış çalışmalar vardır.<sup>17,18</sup>

**d) Matris metalloproteinazlar:** Makrofajlardan salınan matris metalloproteinazlar (MMP) elastinin harabiyetine ve amfizeme yol açarlar. MMP1 ve MMP12 genlerindeki polimorfizmler FEV<sub>1</sub>'deki hızlı düşüşle ilişkilidir. Vernooy ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışma, KOAH hastalarında MMP8 ve MMP9 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu, buna karşılık MMP1 düzeyinin iki grupta benzer olduğunu göstermiştir.<sup>19</sup> Yapılan bir meta-analizde ise, MMP9-1562C/T polimorfizminin KOAH riskini artırdığı (OR=1,45) ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ortaya çıkarılmıştır.<sup>20</sup>

Benzer şekilde MMP'nin doku inhibitörlerinden (TIMP1-4) TIPM2'nin polimorfizminin KOAH'la ilişkili olduğu tespit edilmiştir.<sup>21</sup> Yine başka bir çalışmada KOAH'lı hastaların serum TIPM1 konsantrasyonları ile FEV<sub>1</sub> değerleri arasında ters orantı olduğu saptanmıştır.<sup>22</sup>

**e)  $\alpha$ <sub>2</sub>-makroglobülin:**  $\alpha$ <sub>2</sub>-makroglobülin ( $\alpha$ <sub>2</sub>-MG) geni 12. kromozom üzerinde yerleşmiştir. Hepatosit ve alveolar makrofajlardan sentez edilen  $\alpha$ <sub>2</sub>-MG eksikliği nadirdir. Konjenital eksikliği, 20-30 kat artmış KOAH gelişme riski ile ilişkilidir.<sup>23</sup>

**f) Sekretuar lökosit proteinaz inhibitörü:** Sekretuar lökosit proteinaz inhibitörü (SLPI) hava yollarının en potent anti-proteazı olarak kabul edilmektedir ve hava yolu epitel hücreleri tarafından salgılanmaktadır.<sup>24</sup> Çok güçlü antibakteriyel ve antiviral etkiye sahiptir. Yapılan bir çalışmada, sık atak geçiren KOAH'lı hastaların balgamında SLPI konsantrasyonunun düşük olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar SLPI'nin antibakteriyel ve antiviral fonksiyonlarındaki azalmanın sık atak geçirmeye ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.<sup>25</sup>

### Antioksidan Gen Bozuklukları

KOAH'ta, sigaraya bağlı hava yolu hasarından öncelikle oksidanların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sigara içilmesi hava yolu epitelinde bulunan antioksidanlarla ilişkili genlerin ekspresyonunda belirgin artışa yol açar ama bu cevap kişiden kişiye değişiklik gösterir.

**a) Mikrozomal epoksid hidrolaz:** Mikrozomal epoksid hidrolaz (EPHX1), sigara dumanındaki reaktif epoksitlerin detoksifikasyonunu katalize eden önemli bir antioksidan enzimdir. Başlıca bronş epitel hücreleri ve hepatositler olmak üzere farklı hücrelerden sentez edilir.<sup>26</sup> Enzim fonksiyonunu etkileyen iki polimorfizm tanımlanmıştır. Ekson 3'teki (Tyr113His) polimorfizm enzim aktivitesini azaltır, ekson 4'teki (His139Arg) polimorfizm ise enzim aktivitesini artırır.<sup>27</sup> Yapılan bir çalışmada, yavaş EPHX fenotipi kontrol grubunda %6, KOAH ve amfizemli hastalarda ise sırasıyla %19 ve %22 oranlarında bulunmuştur.<sup>28</sup>

**b) Glutasyon S-transferazlar (M1,P1,T1):** Glutasyon S-transferazlar (GST'ler) sigara dumanında bulunan aromatik hidrokarbonların detoksisifiye edilmesinde önemli rol oynayan enzimlerdir. GST M1 geninin homozigot delesyonu beyaz ırkta yaklaşık %50 oranında bulunmaktadır.<sup>29</sup> Homozigot yetersizliği akciğer kanserli hastalardaki amfizemle ve ağır sigara içicilerindeki kronik bronşitle ilişkili bulunmuştur.<sup>30</sup> Korelilerde yapılan bir çalışmada ise, GST M1 delesyonu ile KOAH arasında bir ilişki bulunmamıştır.<sup>31</sup> GST P1 geni, M1 ile karşılaştırıldığında alveol, alveolar makrofajlar ve respiratuar bronşiyollerde daha fazla bulunmaktadır. Japonya'da yapılan bir çalışmada vahşi tip GST P1 alleli KOAH'lı erkeklerde sigara içen kontrol grubuna göre daha sık bulunmuştur (OR=3,5).<sup>32</sup> Buna karşılık aynı sonuca Kore'de yapılan çalışmada varılmadığı gibi, aynı toplulukta GST T1 delesyonu ile KOAH arasında da bir ilişki saptanmamıştır.<sup>31,33</sup> Smolonska ve arkadaşları meta-analizlerinde, GST M1 allelinin, beyaz ırk için artmış KOAH riski ile ilişkili ama Asyalılarla ilişkisiz olduğu sonucuna varmışlardır. Yine aynı analizde, beyaz ırk ve Asyalılarda GST T1 alleli ile KOAH riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Buna karşılık GST P1(I105V) polimorfizminin riski azaltıcı yönde etkiye sahip olduğu saptanmıştır.<sup>20</sup>

**c) Süperoksit dismutaz:** Süperoksit dismutazlar (SOD), sigara dumanındaki toksik anyonları hidrojen peroksite dönüştürürler. SOD ailesi intrasellüler (SOD1), mitokondriyal (SOD2) ve ekstrasellüler (SOD3) olmak üzere üç enzimden oluşmaktadır. SOD3 genindeki polimorfizm %2 olarak bildirilmiştir.<sup>34</sup> Dahl ve arkadaşları, yeni bir çalışmada, SOD3'deki iki varyantın KOAH'ta hastaneye yatış ve mortalite ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>35</sup> Önemli rollerine rağmen, henüz bu enzimlerin genleri ile KOAH arasındaki ilişki üzerine yapılmış geniş kapsamlı çalışma yoktur.

**d) Hem oksijenaz 1:** Hem oksijenaz 1 (HMOX 1) hemini bilverdine dönüşümüne aracılık eder. HMOX 1'in hem ve non-heme aracılıklı oksidatif hasara karşı hücrel koruyuculuk sağladığı bulunmuştur.<sup>36</sup> Japonya'da 100 amfizemli ve 101 kontrol ile yapılan bir çalışmada, HMOX 1 gen polimorfizminin amfizemle ilişkili olduğu tespit edilmiştir.<sup>37</sup>

### Mukosilyer Klirensi Regüle Eden Gen Bozuklukları

**a) Kistik fibrozis transmembran düzenleyicisi:** Kistik fibrozis transmembran düzenleyicisi hava yolu sekresyonlarının kontrolü için gereklidir. Kistik fibrozise yol açan en önemli varyantı DF508'dir. Enzimdeki mutasyon dissemine bronşiyektazi ve bronşiyal hipersekresyonu olan hastalarda gösterilmiştir. Ancak kronik bronşitli hastalarda DF508 düzeyi artmamıştır.<sup>38,39</sup>

**b) Müsinler:** Müsinler mukusun vizkoelastik yapısını veren glikoprotein yapısında maddelerdir. Hava yollarının korunması için gereklidirler. KOAH'lı hastalarda müsin regülasyonu hakkında pek fazla bilgi yoktur.

### Enflamatuar Mediyatörlerin Gen Bozuklukları

**a) Vitamin D bağlayan protein:** Vitamin D bağlayan protein (VDBP), karaciğer tarafından salgılanan ve D vitamini bağlama yeteneği olan bir proteindir. VDBP, makrofaj aktivasyonunda ve C5a kemoaktivitesinin artışında rol oynar.<sup>40,41</sup> Dolayısıyla enflamatuar cevapta artışa ve kişinin antioksidan yanıtında azalmaya yol açabilir. Yapılan bir çalışmada bronkoalveolar lavaj sıvısında aktif VDBP düzeyleri, KOAH'lı ve asemptomatik sigara içicilerinde, sigara içmeyenlere oranla daha yüksek bulunmuştur.<sup>39</sup> Yapılan çeşitli çalışmalarda Gc2 allelinin KOAH gelişimi için koruyucu, Gc1F allelinin ise KOAH için risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür.<sup>42</sup>

**b) Tümör nekrozis faktör:** Tümör nekrozis faktörler (TNF) pek çok enflamatuar mediyatörün üretimini ve salgılanmasını sağlayan, sistemik enflamatuar yanıtta sorumlu anahtar sitokinlerdir. TNF- $\alpha$ , KOAH'lı hastaların balgamında yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. TNF- $\alpha$  genlerinde çok sayıda polimorfizm ve bunun sonucunda sentez düzeyinde değişiklikler görülür. Genin promoter bölgesinin -308 pozisyo-

nundaki polimorfizmde, TNF- $\alpha$  sentezinin arttığı gösterilmiştir.<sup>43</sup> TNF- $\alpha$ -308 allelinin KOAH'la ilişkisini araştırmak için pek çok çalışma yapılmıştır ancak bu çalışmalar birbiriyle çelişkili sonuçlar vermiştir. TNF- $\beta$  genine ait polimorfizm ve akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı araştıran çalışmalarda ise bir ilişki bulunmamıştır.<sup>32</sup>

**c) İnterlökinler:** İnterlökin-13'ün astım ve KOAH gelişiminde rol oynadığını düşündüren çalışmalar vardır. IL-13'ün promoter polimorfizmi C-1055T KOAH'lı hastalarda, sigara içen ve sağlıklı popülasyona göre daha sık bulunmuştur.<sup>44</sup>

İnterlökin 1 ailesi; IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-1 reseptör antagönistinden (IL-1RN) oluşmaktadır. IL-1RN polimorfizminin KOAH riskini artırdığı ileri sürülmektedir.<sup>20</sup>

**d) Transforme edici büyüme faktörü- $\beta$ 1:** Transforme edici büyüme faktörü (TGF)- $\beta$ 1, epitel hücreleri ve makrofajlar tarafından sentez edilmektedir ve enflamatuvar cevapta önemli görev üstlenen bir sitokindir. TGF- $\beta$ 1 genindeki varyantların sigara içen KOAH'lıların patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, bazı TGF- $\beta$ 1 polimorfizmlerinin de KOAH'a karşı koruyucu etki gösterebileceği ileri sürülmüştür.<sup>20</sup>

## SONUÇ

Her geçen gün artan küresel bir sağlık sorunu olan KOAH ve oluşumunda rol oynayan risk faktörleri önemlerini ve gizemlerini korumaktadır. Yaklaşık yarım asırdır KOAH'ta genetiğin rolü üzerine pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen,  $\alpha$ -1 AT eksikliği dışında tek başına KOAH'a yol açabilen genetik bir mutasyon henüz tanımlanamamıştır. Yapılan çalışmaların önemli bir kısmında hasta sayısının oldukça az olması ve farklı yöntemlerle elde edilen sonuçların ciddi farklılıklar göstermesi, bu çalışmaların zayıf noktalarını oluşturmaktadır. Gelecekte bu alanda standardize edilmiş yöntemlerle ve daha fazla sayıda hastayla çalışmaların yapılması, daha rasyonel bir yaklaşım olacaktır. KOAH oluşumunda tek bir genin değil birçok genin birbiriyle etkileşimlerinin ve başta sigara dumanı olmak üzere bu genetik bozukluklara eklenen çevresel faktörlerin sorumlu olduğunu düşünmek en akılcı değerlendirme gibi görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html> (24.03.2010)
2. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008;19:499-504.
3. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.

4. Oulette DR. The answer is fifteen percent: what is the question? *Chest* 2004;125:3-5.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Definition. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2006;1-6.
6. Kueppers F, Miller RD, Gordon H, Hepper NG, Offord K. Familial prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a matched pair study. *Am J Med* 1977;63:336-342.
7. Redline S, Tishler PV, Rosner B, Lewitter FI, Vandenburgh M, Weiss ST, et al. Genotypic and phenotypic similarities in pulmonary function among family members of adult monozygotic and dizygotic twins. *Am J Epidemiol* 1989;129:827-836.
8. Carrozzi L, Rijcken B, Burney P, DeGraaf A, et al. Family history for chronic lung diseases and epidemiological determinants of COPD in three European countries. *Eur Respir Rev* 2001;11:49-54.
9. Silverman EK. Genetic epidemiology of COPD. *Chest* 2002; 121:1-6.
10. Needham M, Stockley RA: Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax* 2004;59:441-445.
11. Potempa I, Korzus E, Travis I. The serpin superfamily of proteinase inhibitors: structure, function, and regulation. *J Biol Chem* 1994; 269:15957-15960.
12. Tobin MJ, Cook PJJ, Hutchinson DCS. Alpha 1-antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest* 1983;77:14-27.
13. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2006;7:130:1-14.
14. Sandford AJ, Chagani T, Weir TD, Connett JE, Anthonisen NR, Paré PD. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:469-473.
15. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. A longitudinal study of  $\alpha$ 1-antitrypsin phenotypes and decline in FEV1 in a community population. *Chest* 2003;123:1435-1440.
16. Demeo DL, Mariani TJ, Lange C, Srisuma S, Litonjua AA, Celedon JC, et al. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2006;78:253-264.
17. Poller W, Faber JP, Scholz S, Weidinger S, Bartholomé K, Olek K, et al. Mis-sense mutation of alpha 1-antichymotrypsin gene associated with chronic lung disease. *Lancet* 1992;339:1538.
18. Benetazzo MG, Gilè LS, Bombieri C, Malerba G, Massobrio M, Pignatti PF, et al. Alpha1-antitrypsin Taq1 polymorphism and alpha1-antichymotrypsin mutations in patients with obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1999;93:648-654.
19. Vernooy JH, Lindeman JH, Jacobs JA, Hanemaaijer R, Wouters EF. Increased activity of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in induced sputum from patients with COPD. *Chest* 2004;126:1802-1810.
20. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Meta-analyses on Suspected Chronic Obstructive Pulmonary Disease Genes. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:618-631.
21. Hirano K, Sakamoto T, Uchida Y, Morishima Y, Masuyama K, Ishii Y, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 gene polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;18:748-752.
22. Higashimoto Y, Yamagata Y, Iwata T, Okada M, Ishiguchi T, Sato H, et al. Increased serum concentrations of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in COPD patients. *Eur Respir J* 2005;25:885-890.
23. Poller W, Barth J, Voss B. Detection of an alteration of the alpha2-macroglobulin gene in a patient with chronic lung disease and serum alpha2-macroglobulin deficiency. *Hum Genet* 1989;83:93-96.
24. Tzortzaki EG, Siafakas NM. Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. In: N.M. Siafakas, ed. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon UK:ERS;2006;38:84-99.*
25. Abe T, Kobayashi N, Yoshimura K, Trapnell BC, Kim H, Hubbard RC, et al. Expression of the secretory leukoprotease inhibitor gene in epithelial cells. *J Clin Invest* 1991;87:2207-2215.

26. Sandford AJ, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease 1: Susceptibility factors for COPD the genotype-environment interaction. *Thorax* 2002;57:736-741.
27. Hassett C, Aicher L, Sidhu JS, Omiecinski CJ. Human microsomal epoxide hydrolase: genetic polymorphism and functional expression in vitro of amino acid variants. *Hum Mol Genet* 1994;3:421-428.
28. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997;350:630-633.
29. Board P, Coggan M, Johnston P, Ross V, Suzuki T, Webb G. Genetic heterogeneity of the human glutathione transferases: a complex of gene families. *Pharmacol Ther* 1990;48:357-369.
30. Joos L, Paré PD, Sandford AJ. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly* 2002;132:27-37.
31. Yim JJ, Park GY, Lee CT, Kim YW, Han SK, Shim YS, et al. Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: combined analysis of polymorphic genotypes for microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase M1 and T1. *Thorax* 2000;55:121-125.
32. Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, Matsui H, Miyao M, Hosoi T, et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:693-696.
33. Yim JJ, Yoo CG, Lee CT, Kim YW, Han SK, Shim YS. Lack of association between glutathione S-transferase P1 polymorphism and COPD in Koreans. *Lung* 2002;180:119-125.
34. Sandström J, Nilsson P, Karlsson K, Marklund SL. 10-fold increase in human plasma extracellular superoxide dismutase content caused by a mutation in heparin-binding domain. *J Biol Chem* 1994;268:19163-19166.
35. Dahl M, Bowler RP, Juul K, Crapo JD, Levy S, Nordestgaard BG. Superoxide dismutase 3 polymorphism associated with reduced lung function in two large populations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:906-912.
36. Otterbein LE, Lee PJ, Chin BY, Petrache I, Camhi SL, Alam J, et al. Protective effects of heme oxygenase-1 in acute lung injury. *Chest* 1999;116(1 Suppl):61S-63S.
37. Yamada N, Yamaya M, Okinaga S, Nakayama K, Sekizawa K, Shibahara S, et al. Microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to emphysema. *Am J Hum Genet* 2000;66:187-195.
38. Gervais R, Lafitte JJ, Dumur V, Kesteloot M, Lalau G, Houdret N, et al. Sweat chloride and delta F508 mutation in chronic bronchitis or bronchiectasis. *Lancet* 1993;342:997.
39. Tzetzis M, Efthymiadou A, Strofalis S, Psychou P, Dimakou A, Poulidou E, et al. CFTR gene mutations – including three novel nucleotide substitutions – and haplotype background in patients with asthma, disseminated bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Genet* 2001;108:216-221.
40. Yamamoto N, Homma S. Vitamin D-binding protein (group-specific component) is a precursor for the macrophage-activating signal factor from lysophosphatidyl-cholin-treated lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:8539-8543.
41. Kew RR, Webster RO. Gc-globulin (vitamin D-binding protein) enhances the neutrophil chemotactic activity of C5a and C5a des Arg. *J Clin Invest* 1988;82:364-369.
42. Horne SL, Cockcroft DW, Dosman JA. Possible protective effect against chronic obstructive pulmonary disease by the GC2 allele. *Hum Hered* 1990;40:173-176.
43. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor  $\alpha$  promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3195-3199.
44. van der Pouw Kraan TC, Küçükaycan M, Bakker AM, Baggen JM, van der Zee JS, Dentener MA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with the -1055 IL-13 promoter polymorphism. *Genes Immun* 2002;3:436-439.