

Genetikk ved kronisk obstruktiv lungesykdom

Sammendrag

Bakgrunn. Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) forårsakes primært av miljøfaktorer som røyking og yrkeseksponering. Forskning tyder imidlertid på at sykdommen også har en betydelig genetisk komponent. Denne artikkelen gir en kort innføring i metoder for påvisning av genetisk disposisjon og en oversikt over nåværende kunnskap om sammenhengen mellom genetiske faktorer og kols.

Materiale og metode. Bakgrunn for artikkelen er egne vitenskapelige studier og en ikke-systematisk litteraturoversikt gjennomgang i PubMed.

Resultater. Den eneste kjente genetiske årsak til kols, alfa-1-antitrypsinmangel, forekommer hos svært få av pasientene, men mye tyder på at andre genetiske faktorer påvirker utvikling av sykdommen. Familiestudier har vist familiær opphopning av redusert lungefunksjon, og koblingsstudier har vist at sykdomsgener kan finnes på flere kromosomer. Et gen lokalisert på kromosom 2, *SERPINE2*, er blitt forbundet med kols i flere assosiasjonsstudier, også i den norske befolkningen. Andre kandidatgener har i liten grad latt seg reproducere i befolkningsstudier. Nylig har man i en genomvid assosiasjonsstudie identifisert to gener som kan være involvert i kols – *HHIP* på kromosom 4 og *CHRNA 3/5* på kromosom 15. Hvilken rolle disse genene spiller i sykdomsutviklingen, er foreløpig ukjent.

Fortolkning. Det er sannsynlig at mange ulike gener og miljøfaktorer påvirker utviklingen av en så kompleks og heterogen sykdom som kols.

Inga-Cecilie Sørheim

inga.cecilie.soerheim@helse-bergen.no
Lungeavdelingen
Haukeland universitetssykehus
5021 Bergen

Amund Gulsvik

Per Sigvald Bakke
Lungeavdelingen
Haukeland universitetssykehus
og
Institutt for indremedisin
Universitetet i Bergen

Jan Christian Brøgger

Institutt for klinisk medisin
Seksjon for nevrologi
Universitetet i Bergen

Thomas Blix Grydeland

Lungeavdelingen
Haukeland universitetssykehus
og
Institutt for indremedisin
Universitetet i Bergen

Edwin K. Silverman

Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School

Karakteristisk for kols er en luftveisobstruksjon som ikke er fullstendig reversibel. De siste 40 år er spirometri – med lungefunksjonsmålene forsert ekspiratorisk volum på ett sekund (FEV_1) og forsert vitalkapasitet (FVC) – blitt brukt til diagnostikk og klassifisering (1). Kols er en svært vanlig sykdom i Norge. Anslagsvis 200 000 mennesker er rammet, og det er ca. 30 000 nye tilfeller per år (2–4).

Røyking og andre miljøfaktorer er de dominerende risikofaktorene for utvikling av kols, og det er holdepunkter for at det er et dose-respons-forhold mellom mengde tobakksrøyk og grad av lungesykdom. Samtidig er det mye som tyder på at også genetiske faktorer er av betydning. For det første er det vist at kun 15 % av variabiliteten i FEV_1 kan tilskrives røyking (5) og at det er et mindretall av røykerne som utvikler sykdommen. For det andre er det påvist familiær opphopning av redusert lungefunksjon.

Denne artikkelen gir en oversikt over metoder for påvisning av genetisk disposisjon og en sammenfatning av nåværende kunnskap innenfor feltet genetikk og kols.

Materiale og metode

Grunnlaget for artikkelen er et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed med et skjønnsmessig utvalg av artikler basert på forfatternes kunnskaper innen feltet og i tillegg erfaringer fra egne studier.

Genetiske begreper

Genetiske studier gjøres på DNA-nivå, mens ekspresjonsstudier (som gir informasjon om generens aktivitet) gjøres på RNA-nivå. *Proteomikk* er studien av proteiners struktur og funksjon. Funksjonell genomforskning (*genomikk*) beskriver generens og proteiners funksjoner og interaksjoner (fig 1). Det er identifisert mange millioner steder i genomet der enkeltnukleotider i DNA-sekvensen kan variere mellom to mennesker. Disse variantene kalles polymorfismer. Som markører i genetiske studier benyttes ofte *enkeltpolymorfismer* (single nucleotide polymorphisms). De fleste har ingen funksjonell effekt, men noen kan påvirke disposisjon for sykdom.

Med *genotype* menes et individs genetiske sammensetning, mens *fenotype* beskriver fysiske karakteristika eller egenskaper hos et individ. Ulike fenotyper ved kols kan bl.a. bygge på symptomer, klinisk diagnose, lungefunksjonsmålinger, funn ved bildediagnostikk eller inflammasjonsmarkører (6).

Sykdommer påvirket av gener kan være monogene (mutasjon i ett enkeltgen), polygene (flere gener) eller multifaktorielle/komplekse (flere gener og miljøfaktorer). Kols er et typisk eksempel på en kompleks sykdom, med sannsynlig påvirkning fra en rekke gener og miljøfaktorer og interaksjoner mellom ulike gener og mellom gener og miljø (7).

Påvisning av genetisk disposisjon.

Familiestudier av arvelighet

Opphopning av en kompleks sykdom i familier er ofte første holdepunkt for at en sykdom kan ha en genetisk komponent. I familiestudier sammenliknes risikoen for sykdom hos slektninger til den sykdomsaffiserte med risikoen i den generelle populasjonen. Påvisning av økt risiko for sykdom hos familie-

Hovedbudskap

- Kols forårsakes primært av miljøfaktorer, men har også en genetisk komponent
- Alfa-1-antitrypsinmangel er en kjent genetisk årsak til kols
- Nyere studier tyder på at mutasjoner i *SERPINE2* og andre kandidatgener kan være av betydning
- Manglende reproducerbarhet av positive funn har vært et problem

Ramme 1**Kandidatgener som er blitt assosiert med kols, modifisert etter Silverman og medarbeidere (7)**

- Proteaser
 - Alfa-1-antitrypsin (SERPINA 1)
 - Alfa-1-antikymotrypsin (SERPINA 3)
 - Matriksmetalloprotease 1, 9, 12 (MMPx)
 - Serpinpeptidaseinhibitor, clade E, member 2 (SERPINE2)
- Antioksidanter/oksidanter
 - Superoksididismutase 3 (SOD3)
 - Hemoksygenase 1 (HMOX1)
- Enzymer involvert i metabolisme/ detoksifisering
 - Mikrosomal epoksidhydrolase (EPHX1)
 - Glutathion S-transferase P1 (GSTP1)
 - Glutathion S-transferase M1 (GSTM1)
- Inflammasjon
 - Tumornekrosefaktor alfa (TNF alfa)
- Immunrespons
 - Surfaktantprotein B, D (SFTPB, SFTPD)
 - Vitamin D-bindende protein (GC)
- Astmarelaterede gener
 - ADAM-metallopeptidase domene 33 (ADAM33)
 - Interleukin 10 (IL10)
- Andre
 - Transformerende vekstfaktor beta-1 (TGFB1)
 - Alfanikotinreseptor (CHRNA3/5)
 - «Hedgehog»-interagerende protein (HHIP)

medlemmer kan skyldes at sykdommen er genetisk betinget, men det kan også skyldes opphopning av miljøfaktorer (f.eks. røyking) i familier. Ved tvillingstudier kan grad av arvelighet estimeres. Større overensstemmelse mellom eneggede tvillinger enn mellom toeggede tyder på arvelighet.

Familiebaserte koblingsstudier

Koblingsstudier benyttes for å finne regioner i genomet hvor genetiske determinanter for en sykdom er lokalisert. I disse studiene kan man anvende små familieenheter, f.eks. pasienter med foreldre, eller et større antall familiemedlemmer i familier der sykdommen opptrer (et slektstre). Dersom et gensegment opptrer hyppigere enn man skulle forvente hos de affiserte familiemedlemmene, tyder dette på at området kan være av betydning for sykdommen.

Assosiasjonsstudier med kandidatgener

Assosiasjonsstudier kan være både familie- og populasjonsbaserte, men gjøres oftest i pasient-kontroll-studier. Ved denne metoden

er målet å lokalisere mulige enkeltbasevarianter i kandidatgener som kan påvirke utviklingen av sykdom. Kandidatgener kan ha kjent eller ukjent funksjon og kan velges ut fra genespresjonsstudier, ut fra hypoteser omkring sykdomsmekanisme eller fra områder påvist ved koblingsstudier. Enkeltbasevariantene har flere varianter (alleler), og man sammenlikner frekvensen av variantene i pasient- og kontrollgruppen. Signifikant forskjell i allelfrekvens mellom pasienter og kontrollpersoner kan ha flere årsaker (8): en enkeltbasevariant disponerer for sykdom, enkeltbasevarianten er lokalisert i nærheten av og arves sammen med sykdoms-genet (koblingsulikevekt) eller det kan være falskt positive assosiasjoner grunnet skjevhet (bias) (f.eks. etniske forskjeller), for lite utvalg eller statistisk tilfeldighet.

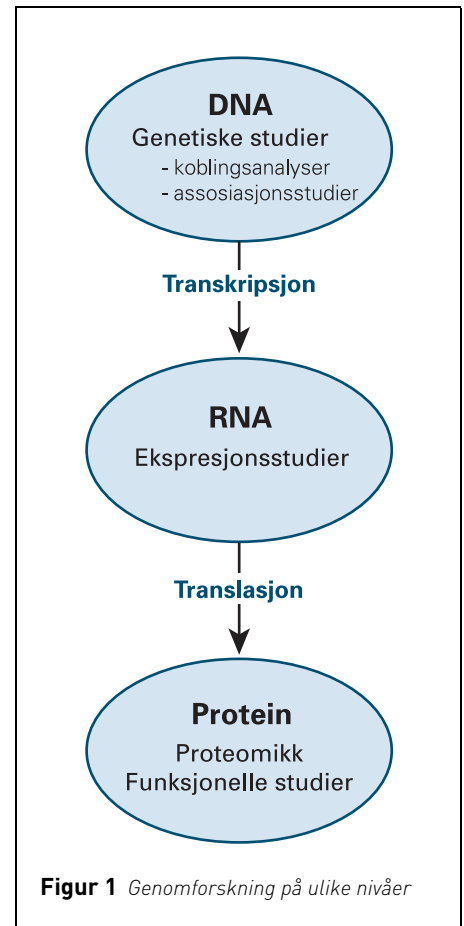
I tillegg til analyse av individuelle enkeltbasevarianter kan også koblede nærliggende enkeltbasevarianter på et kromosom (haplotyper) undersøkes med tanke på assosiasjon.

Genomvide assosiasjonsstudier

Nye teknologiske fremskritt har muliggjort genomvide assosiasjonsstudier (GWAS) (9), med bruk av mange hundre tusen enkeltbasevarianter spredt utover genomet. Bakgrunnen for utviklingen er bl.a. det internasjonale HapMap-prosjektet (10), en database over vanlige enkeltbasevarianter i genomet, samt tilgjengelig teknologi som har gjort genotyping av store antall enkeltbasevarianter billigere. Med denne metoden undersøkes store deler av genomet, med mulighet for å påvise hittil ukjente kandidatgener for en rekke sykdommer (11). Begrensningene ved genomvide studier er bl.a. at antall analyser øker risikoen for falskt positive assosiasjoner og at polymorfismer må være forholdsvis hyppig forekommende i befolkningen for å kunne oppdages. Metoden er velegnet til å lete etter nye kandidatgener og kan dermed virke hypotesegenerende.

Genetisk disposisjon**Lungefunksjon**

Lungefunksjon målt ved spirometri er den mest brukte fenotypen i genetiske studier av kols. En rekke befolkningsstudier i Norge (12, 13) har vist at 30–70 % av variasjonen i spirometriske variabler lar seg forklare ut fra kjønn, alder og kroppshøyde. Familiestudier fra Frankrike (14) og tvillingstudier fra Sverige (15) har vist at arv representerer nærmere 20–30 % av variasjonen i lungefunksjon etter justering for alder, kjønn, høyde og røykevaner. Koblingsanalyser med lungefunksjonsmål er gjort i flere familiestudier i USA. Noen grad av kobling for FEV₁ og FEV₁/FVC er funnet til kromosom 6, mens FVC var koblet til kromosom 21 (16). I en annen studie fant man kobling mellom FEV₁/FVC og kromosom 4, mens FEV₁ og FVC var koblet til kromosom 18 (17). Så langt har det vært manglende reproducerbarhet av disse funnene.



Figur 1 Genomforskning på ulike nivåer

Alfa-1-antitrypsinmangel

Alvorlig mangel på alfa-1-antitrypsin er en kjent genetisk risikofaktor for kols. Alfa-1-antitrypsin er et protein som kodes fra *SERPINA1*-genet på kromosom 14. De opprinnelig påviste variantene (18) ble benevnt etter deres elektroforetiske migrasjon: F (fast), M (medium), S (slow) og Z (very slow). Betydelig økt risiko for kols finnes hos røykere som er homozygote for proteaseinhibitorfenotype ZZ (forekomst 0,06 % i Norge). Samtidig er det noen ZZ-personer som ikke utvikler lungesykdom, noe som tyder på at andre gener og miljøfaktorer modifierer effekten. Risiko ved fenotype MZ er grundig undersøkt. En befolkningsstudie fra Oslo viste at de som var heterozygote for Z ikke hadde mer obstruktiv sykdom enn de med fenotype MM (19), men dette er fortsatt uavklart (20).

Kols uten alfa-1-antitrypsinmangel

Kun en liten del av kolstilfellene skyldes alfa-1-antitrypsinmangel (19). Flere andre gener er trolig av betydning. En eldre tvillingstudie har vist betydelig familiær opphopning av hoste i noen familier av røykere (21). En annen studie viste at en familieanamnese med kronisk bronkitt og emfysem ga en oddsratio på 5,2 for at vedkommende selv hadde de samme sykdommene (22). Hos pasienter i Boston, USA, med tidlig debut av alvorlig kols hadde nære slektninger betydelig økt risiko for kronisk bronkitt og lav FEV₁-måling (23).

Det er foreløpig bare publisert én koblingsstudie for kvalitative og kvantitative fenotyper ved kols (24, 25). Mulige koblinger ble funnet til kromosom 22 for kronisk bronkitt hos røykere og til kromosom 12 for lav FEV₁-måling hos røykere. FEV₁ viste kobling til flere områder, mest uttalt til kromosom 8 og kromosom 1. FEV₁/FVC-ratio viste sterk grad av kobling til kromosom 2 og, i mindre grad, til kromosom 1. På den lange armen til kromosom 2 identifiserte man kandidatgenet *SERPINE2* ved genekspresjonsstudier av lungevev.

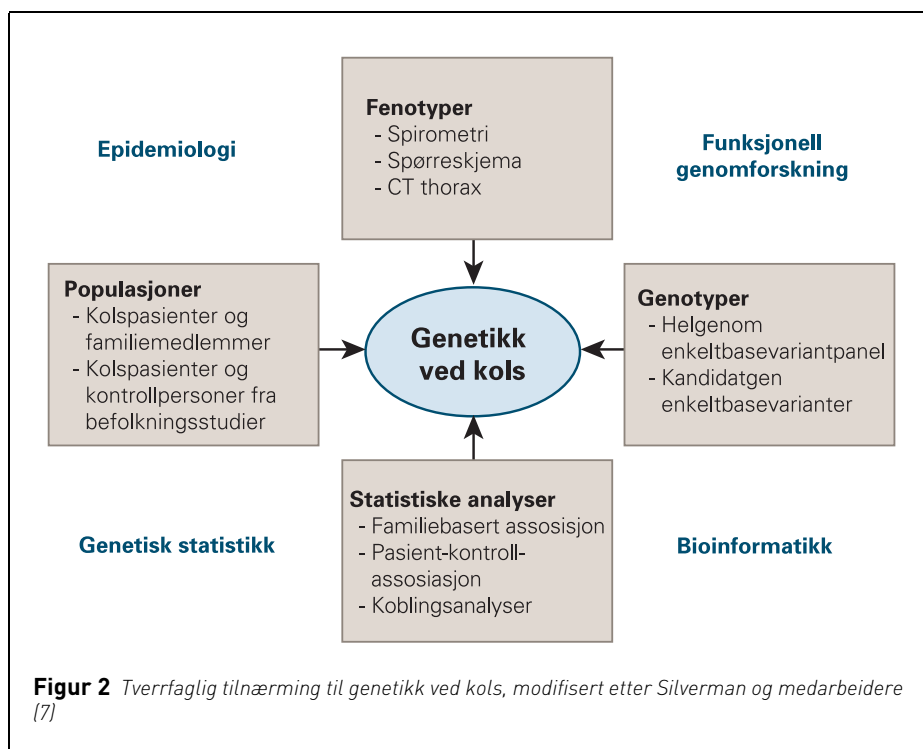
Både familiebaserte studier og pasientkontroll-studier har vist assosiasjon mellom *SERPINE2* og kols (26), men en annen forskningsgruppe var ikke i stand til å bekrefte dette (27). Assosiasjonen ble deretter bekreftet i ytterligere to populasjoner – en familiestudie fra Europa/USA og en pasientkontroll-studie fra Bergen (28). For fem av de 25 enkeltbasevariantene som ble testet var det en assosiasjon mellom *SERPINE2*-genet og kols i begge studiene. At funnet ble reproduisert i to store, uavhengige populasjoner, gir sterke holdepunkter for at *SERPINE2* kan være et sykdoms-gen. Hvilken rolle det eventuelt har i sykdomsutviklingen, er ennå ukjent.

I Bergen har vi utført assosiasjonsstudier med andre kandidatgener i det samme pasientkontroll-materialet. I disse studiene testet vi enkeltbasevarianter i kandidatgene *ADAM33*, *LTA*, *ADRB2*, *EPHX1* og *TNF*. Ved analyse av en firedel av materialet fant vi en svak beskyttende effekt av en polymorfisme i *EPHX1*-genet (29), men ved analyse av hele materialet fant vi ingen overbevisende assosiasjon til noen av enkeltbasevariantene (30). Ved å skille pasienter og kontrollpersoner i mer ekstreme lungesjonusgrupper fant vi imidlertid assosiasjon til en enkeltbasevariant i *TNF*-genet (31).

Nylig ble den første genomvide assosiasjonsstudien for kols publisert. En av de undersøkte populasjonene var den nevnte pasientkontroll-studien fra Bergen (32). Det ble identifisert to nye områder i genomet med assosiasjon til kols. *CHRNA 3/5*-genet ligger på kromosom 15 og koder for en nikotinreseptor. Dette genet har også vært assosiert med lungekreft i flere studier (33–35). Det er imidlertid uklart om dette virkelig er et sykdoms-gen eller om det kun er involvert i nikotinavhengighet. *HHIP*-genet koder for «hedgehog»-interagerende protein og er lokalisert på kromosom 4. Man tror at dette genet kan være involvert i lungeutvikling, men funksjonen i kolssammenheng er ukjent. En annen genomvid studie har vist at *HHIP* er assosiert med lungesjonusjon (36).

Manglende reproduserbarhet

I de fleste assosiasjonsstudier har man satt søkelys på mutasjoner i gener som påvirker proteaser/antiproteaser, antioksidanter/oksidanter, betennelsesreaksjoner, immunrespons og astma (ramme 1). Gjennomgående har den



første publiserte studien vist en positiv assosiasjon, mens man i senere studier ikke har klart å reproducere funnene (37). Det er flere årsaker til inkonsistente resultater og manglende reproduserbarhet (38). Et viktig problem har vært forskjellige pasientdefinisjoner (fenotypisk heterogenitet). I tillegg har definisjonen av kols variert over tid. Flere genetiske årsaker til samme sykdom (genetisk heterogenitet) er også en mulig forklaring. Dersom pasienter og kontrollpersoner kommer fra ulike populasjoner og har ulik genetisk bakgrunn, kan falskt positive sammenhenger oppstå – et fenomen kjent som populasjonsstratifisering. Lavt deltakerantall i studiene, statistiske utfordringer eller ufullstendig penetrans kan være andre årsaker.

Fremtidige forskningsretninger

Forskning på genetisk komplekse sykdommer er tverrfaglig og omfatter analyser av fenotyper og genotyper i aktuelle populasjoner med relevante statistiske metoder (fig 2). Denne forskningen kan bidra til oppdagelsen av nye markører for sykdommen, noe som kan være et verdifullt redskap både diagnostisk og prognostisk. Kunnskap om genetikk kan også gi innsikt i hittil ukjente sykdomsmekanismer og kan på sikt åpne for nye behandlingsmuligheter.

Teknologiske fremskritt gir stadig nye muligheter innenfor genetisk forskning. Fremover vil flere genomvide studier bli utført, og det å reproducere positive funn i flere uavhengige befolkninger vil stå sentralt. Stor interesse knytter det seg også til fagfeltet proteomikk, der man håper å kunne måle proteiner i celler, vev og kroppsvæsker på samme måte som man måler RNA ved ekspresjonsstudier.

I klinisk forskning bør bedre standardisering av fenotypene og karakterisering av pasientene ha høy prioritet, slik at ulike studier blir sammenliknbare. Kols er en heterogen sykdom, og dersom et gen er viktig for en spesiell fenotype, f.eks. emfysem, finner man ikke nødvendigvis en assosiasjon dersom alle med en kolsdiagnose er blitt inkludert. Fremover bør man legge vekt på å sammenlikne genotyper med mer spesifikke fenotyper, f.eks. basert på CT-funn, andre lungesjonusjonsmål, biomarkører eller fall i lungesjonusjon over tid. Den genetiske bakgrunnen for nikotinavhengighet må undersøkes nærmere, det samme må interaksjoner mellom ulike gener og mellom gener og miljøfaktorer. Store internasjonale multisenterstudier med pasienter, familiemedlemmer og kontrollpersoner som følges over tid bør være idealet.

Genetiske studier av kols er i sin begynnelse, og mye er fortsatt ukjent. Forhåpentligvis vil videre forskning gi svar på hvilke gener som påvirker utviklingen av kols og identifisere de ulike genetiske varianter som er av betydning for sykdomsutviklingen.

Oppgitte interessekonflikter: Inga-Cecilie Sørheim har mottatt TravelAward fra GlaxoSmithKline og holdt foredrag for Astra-Zeneca. Edwin K. Silverman har mottatt honorar fra GlaxoSmithKline, Wyath, Bayer og Astra-Zeneca. Jan Christian Brøgger har mottatt honorar for deltakelse i oppstart av en genetisk assosiasjons-studie av kols fra Innovest AS, sponset av GlaxoSmithKline. Per Sigvald Bakke er hovedansvarlig for den norske delen av en internasjonal studie om kols hvor genetiske problemstillinger er inkludert. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

>>>

Litteratur

1. Gulsvik A, Bakke PS. Lungesykdommer. En basal innføring. Bergen: Fagbokforlaget, 2004.
2. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS et al. Implication of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005; 60: 842–7.
3. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke P et al. Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 926–32.
4. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–50.
5. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG et al. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 195–205.
6. Celli BR. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes and their clinical relevance. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 461–5.
7. Silverman EK, Shapiro SD, Lomas DA et al. Respiratory genetics. London: Hodder Arnold, 2005.
8. Silverman EK, Palmer LJ. Case-control association studies for the genetics of complex respiratory diseases. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 645–8.
9. Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 95–108.
10. The International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005; 437: 1299–320.
11. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14 000 cases of seven common diseases and 3000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661–78.
12. Gulsvik A, Tosteson T, Bakke P et al. Expiratory and inspiratory forced vital capacity and one-second forced volume in asymptomatic never-smokers in Norway. *Clin Physiol* 2001; 21: 648–60.
13. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER et al. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1316–25.
14. Kauffmann F, Tager IB, Munoz A et al. Familial factors related to lung function in children aged 6–10 years. Results from the PAARC epidemiology study. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1289–99.
15. McClearn GE, Svartengren M, Pedersen NL et al. Genetic and environmental influences on pulmonary function in aging Swedish twins. *J Gerontol* 1994; 49: 264–8.
16. Joost O, Wilk JB, Cupples LA et al. Genetic loci influencing lung function: a genome-wide scan in the Framingham study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 795–9.
17. Wilk JB, DeStefano AL, Arnett DK et al. A genome-wide scan of pulmonary function measures in the national Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1528–33.
18. Fagerhol MK, Laurell CB. The Pi system inherited variants of serum alpha 1-antitrypsin phenotypes. *Prog Med Genet* 1970; 7: 96–111.
19. Gulsvik A, Fagerhol MK. Alpha 1-antitrypsin phenotypes and obstructive lung disease in the city of Oslo. *Scand J Resp Dis* 1979; 60: 267–74.
20. Hersh CP, Dahl M, Ly MP et al. Chronic obstructive disease in alpha-1-antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 843–9.
21. Cederlöf R, Edfors ML, Friberg L et al. Hereditary factors, «spontaneous cough» and «smokers cough». A study of 7800 twin pairs with the aid of marked questionnaires. *Arch Environ Health* 1967; 14: 401–6.
22. Montnemery P, Lanke J, Lindholm LH et al. Familial related risk-factors in the development of chronic bronchitis as compared to asthma assessed in a postal survey. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 1003–7.
23. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM et al. Genetic epidemiology of severe, early onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1770–8.
24. Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD et al. Genome-wide linkage analysis of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: airflow obstruction and chronic bronchitis phenotypes. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 623–32.
25. Palmer LJ, Celedón JC, Chapman HA et al. Genome-wide linkage analysis of bronchodilator responsiveness and postbronchodilator spirometric phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 1199–210. Rettelse: *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2085.
26. DeMeo DL, Mariani TJ, Lange C et al. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 253–64.
27. Chappel S, Daly L, Morgan K et al. The SERPINE2 gene and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 184–6.
28. Zhu G, Warren L, Aponte J et al. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease in two large populations. *Am J Respir Dis Crit Care* 2007; 176: 167–73.
29. Brøgger J, Steen VM, Eiken HG et al. Genetic association between COPD and polymorphisms in TNF, ADRB2 and EPHX1. *Eur Respir J* 2006; 27: 682–8.
30. Grydeland T, Silverman EK, Gulsvik A et al. Association analysis of ADAM 33, TNF, EPHX1, and ADRB2 polymorphisms (SNPs) with COPD in a large community sample. Abstrakt. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: A503.
31. Sørheim IC, Grydeland TB, Gulsvik A et al. Are ADAM33, TNF, LTA, EPHX1 and ADRB2 polymorphisms (SNPs) associated with COPD in a large case-control study when cases and controls are purified? Abstrakt. *Eur Respir J* 2007; 30 (suppl 51): P873.
32. Pillai SG, Ge D, Zhu G et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000421.
33. Amos CI, Wu X, Broderick P et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet* 2008; 40: 616–22.
34. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008; 452: 633–37.
35. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 2008; 452: 638–42.
36. Wilk JB, Chen TH, Gottlieb DJ et al. A genome-wide association study of pulmonary function measures in the Framingham Heart Study. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000429.
37. Hersh CP, Demeo DL, Lange C et al. Attempted replication of reported chronic obstructive pulmonary disease candidate gene associations. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33: 71–8.
38. Silverman EK. Progress in chronic obstructive pulmonary disease genetics. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 405–8.

Manuskriptet ble mottatt 30.10. 2007 og godkjent 25.6. 2009. Medisinsk redaktør Erlend Hem.