

А. В. Басанець, Л. В. Долінчук, Т. А. Остапенко
РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *ELN* У РОЗВИТКУ
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ
ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ШАХТАРІВ ВУГІЛЬНИХ ШАХТ УКРАЇНИ

ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю. І. Кундієва НАМН України»
 Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

РОЛЬ ПОЛІМОРФИЗМА ГЕНА *ELN* В РОЗВИТКУ
ХРОНІЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАННЯ ЛЕГКИХ
ПРОФЕСІОНАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ
У ШАХТЕРІВ УГОЛЬНИХ ШАХТ УКРАЇНИ

А. В. Басанець, Л. В. Долінчук, Т. А. Остапенко

Резюме

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) относится к мультифакторным заболеваниям (МФЗ), развитие которых обусловлено взаимодействием наследственной предрасположенности и факторов внешней среды, в том числе производственной. Среди генов, связанных с возможной предрасположенностью к развитию ХОЗЛ, рассматривается группа генов, экспрессия которых влияет на активность системы «протеолиз-антипротеолиз», одним из которых является ген эластина (*ELN*).

Цель работы — изучить роль полиморфизма гена *ELN* в развитии ХОЗЛ профессиональной этиологии у шахтеров угольных шахт Украины.

Материалы и методы. Основную группу исследования составили 72 шахтера подземных угольных шахт основных профессий с диагнозом ХОЗЛ профессиональной этиологии (средний возраст — $53,7 \pm 5,8$ года, средний стаж работы в подземных условиях — $21,8 \pm 4,8$ года). В контрольную группу вошли 79 шахтеров (средний возраст — $48,2 \pm 5,6$), средний стаж — $20,2 \pm 4,5$) без патологии бронхолегочной системы. Для определения полиморфизма гена *ELN* использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов.

Результаты. По данным молекулярно-генетического исследования установлено, что среди шахтеров, больных ХОЗЛ профессиональной этиологии, (основная группа) и шахтеров без патологии системы органов дыхания (контрольная группа) носителями генотипа *ELN*Gly* были 63,2 % и 59,5 % соответственно, носителями генотипа *ELN*Ser* были 36,8 % (основная группа) и 40,5 % (контрольная группа). При анализе полиморфизма гена *ELN* (*Ser422Gly*, *rs2071307*) среди шахтеров основной группы было выявлено 40,3 % гомозигот *ELN*Gly/Gly*, 45,8 % гетерозигот *ELN*Gly/Ser* и 13,9 % гомозигот *ELN*Ser/Ser*. В группе контроля частота генотипов составляла соответственно: 32,9 % — *ELN*Gly/Gly*, 53,2 % — *ELN*Gly/Ser* и 13,9 % — *ELN*Ser/Ser*. Достоверных различий в частоте генотипов гена *ELN* у обследованных шахтеров основной и контрольной групп не выявлено.

Выводы. В проведенном исследовании частота генотипов *ELN*Gly* и *ELN*Ser* в группе шахтеров, больных ХОЗЛ профессиональной этиологии, и в группе контроля (шахтеры без патологии системы органов дыхания) достоверно не отличалась, что свидетельствует об отсутствии связи указанных генотипов с риском развития ХОЗЛ. Полученные значения частоты генотипов были близки к популяционным. Учитывая этот факт и незначительные различия частоты аллелей *Gly* и *Ser* изученных в данном исследовании, можно сделать вывод об отсутствии влияния рассмотренных полиморфизмов на патогенез ХОЗЛ профессиональной этиологии.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, эластин, генетическая предрасположенность.

Укр. пульмонолог. журнал. 2017, № 3, С.25–28.

Басанець Анжела Володимирівна;

ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю. І. Кундієва НАМН України»

Завідуюча відділом професійної патології

Член-кор. НАМН України, доктор медичних наук, професор,

75, вул. Саксаганського, 01033, Київ, Україна

Тел.: 38 044 284-34-37; a_basanets@meta.ua

ROLE OF *ELN* GENE
POLYMORPHISM IN OCCUPATIONAL COPD
DEVELOPMENT IN UKRAINIAN
COAL MINERS

A. V. Basanets, L. V. Dolynchuk, T. A. Ostapenko

Abstract

COPD is multi-factorial disease, where hereditary predisposition and environmental factors (including work conditions) play an important role. Gene *ELN* affects the proteolysis/anti-proteolysis system and may be important for hereditary predisposition to COPD.

The aim was to study *ELN* gene polymorphism in occupational COPD in Ukrainian coal miners.

Materials and methods. The ratio between the polymorphic alleles of the genes encoding *ELN* was studied in 72 underground coal miners with COPD (mean age $53,7 \pm 5,8$ years, mean work experience $21,8 \pm 4,8$ years), and in 79 healthy miners (mean age $48,2 \pm 5,6$ years, mean work experience $20,2 \pm 4,5$ years). Allele variants of *ELN* gene were revealed using PCR with restriction fragment-length polymorphism detection.

Results. According to molecular genetic research, among the miners with occupational COPD (main group) and miners without respiratory disease (control group) 63,2 and 59,5 % respectively were the carriers of the genotype *ELN*Gly*, 36,8 % and 40,5 % were the carriers of the genotype *ELN*Ser*. Analysis of polymorphism of the *ELN* gene (*Ser422Gly*, *rs2071307*) in the main group revealed that 40,3 % of examined miners were homozygotes *ELN*Gly/Gly*, 45,8 % — heterozygotes *ELN*Gly/Ser* and 13,9 % — homozygotes *ELN*Ser/Ser*. In the control group, the genotype frequencies were distributed in the following way: 32,9 % — *ELN*Gly/Gly*, 53,2 % — *ELN*Gly/Ser*, and 13,9 % — *ELN*Ser/Ser*. There were no significant differences in the frequency of genotypes of the *ELN* gene in the examined miners of main and control groups.

Conclusion. The results of this study suggest that *ELN* gene polymorphism is not associated with COPD in Ukrainian underground coal miners cohort.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, *ELN* gene polymorphism, genetic predisposition.

Ukr. Pulmonol. J. 2017; 3: 25–28.

Angela V. Basanets

Institute for occupational health

named after Yu. I. Kundiev NAMS of Ukraine

Head of the department of occupational pathology

Corresponding member of NAMS of Ukraine,

doctor of Medical Science, professor

75, Saksaganskogo str., 01033, Kyiv, Ukraine

Tel.: 38 044 284-34-37; a_basanets@meta.ua

10, Velykokomyana str., 88000, Uzhgorod, Ukraine

Tel./fax: 38 0312 63-74-62

o.i.lemko@gmail.com

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є одним із найпоширеніших і обтяжливих захворювань, що призводить до тривалої непрацездатності, інваліднос-

ті, смертності та значних соціально-економічних витрат як в Україні, так і у світі.

Дані світової статистики свідчать, що на сьогоднішній день близько 65 мільйонів осіб страждає на ХОЗЛ. Протягом останніх 20 років кількість хворих, що стали

інвалідами внаслідок даної патології, збільшилася в 7 разів. В структурі причин смертності населення ХОЗЛ посідає 4 місце в світі, поступаючись захворюванням серцево-судинної системи, інфекційним хворобам (ВІЛ, СНІД) та злоякісним новоутворенням. Щорічна смертність від ХОЗЛ в світі становить близько 3 мільйонів осіб. За невтішними прогнозами в найближчі десятиліття очікується зростання смертності від даного захворювання.

На сьогодні визнано, що основними причинами виникнення ХОЗЛ є тютюнопаління, вплив промислових та побутових чинників зовнішнього середовища, пил від згорання деревини, інфекції, спадковий дефіцит α -1-антитрипсину, гіперреактивність бронхів тощо.

В останній редакції GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) 2017 року наголошується, що вплив органічного і неорганічного пилу, хімічних речовин і газів в попередні роки був явно недооцінений з точки зору ризику розвитку захворювання. Національним Інститутом Професійної Безпеки та Здоров'я (NIOSH) в США було проведено ряд епідеміологічних і клінічних досліджень та доведено можливість розвитку ХОЗЛ у шахтарів вугільних шахт від впливу вугільно-породного пилу [1]

Протягом останніх років при вивченні патогенезу ХОЗЛ поряд із дією екзогенних факторів все більша роль відводиться визначенню ролі спадкової схильності [2, 3]. Визначення біомаркерів генетичної схильності до розвитку професійних захворювань відкриває нові шляхи до їх первинної профілактики та є перспективним шляхом наукових розробок сьогодення.

При аналізі даних наукової літератури було виявлено більше 20 генів, що асоціюють з розвитком ХОЗЛ [4]. В залежності від функції білкових продуктів у процесі розвитку ХОЗЛ їх можна поділити на декілька груп:

1. Гени, експресія яких впливає на активність системи протеоліз-антипротеоліз (матриксні металопротеїнази (MMP), тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ (TIMP), α -2 макроглобулін (α 2M), еластин (ELN) та ін.).

2. Гени медіаторів запалення білкової природи: прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин альфа (TNF α), рецептор інтерлейкіну 8 (ILR8) та ін.) і реактивних агентів, які синтезуються альвеолярними макрофагами і епітеліальними клітинами.

3. Гени, експресія яких впливає на активність метаболізму ксенобіотиків (глутатіон S-трансфераза типу T1 (GSTT1) та M1 (GSTM1), мікросомальна епоксид гідролаза (EPHX1) тощо).

4. Інші гени, які неможливо однозначно віднести ні до однієї з вказаних груп.

Відомо, що патогенез хронізації бронхолегеневої патології обумовлений порушенням системи протеоліз-антипротеоліз, оскільки надвисока активність ферментів викликає деградацію всіх компонентів клітинного матриксу паренхіми легень, включаючи еластин, колаген, фібронектин, ламінін, протеоглікани.

Дані літератури свідчать, що ген еластину (ELN) можна розглядати як один з «генів схильності» до розвитку ХОЗЛ, оскільки руйнування волокон еластину є однією з найважливіших ланок у патогенезі захворювання [5]. За даними наукових досліджень при видаленні гену еластину у

дослідних мишей відбуваються емфіземо-подібні пошкодження в легенях, що характеризуються розширенням дистальних повітряних мішечків та ослабленням тканинних перетинок [6]. Емфізема легень є одним із проявів рідкісного генетичного захворювання «cutis laxa», що характеризується підвищеною розтяжністю та дряблістю шкіри. Були описані аутосомно-домінантна, аутосомно-рецесивна та X-хромосомна форми успадкування зазначеної патології. В подальших дослідженнях було встановлено, що мутації в гені еластину можуть призвести до успадкування захворювання «cutis laxa» за аутосомно-домінантним типом, при яких було описано прояви емфіземи [7]. Оскільки емфізема є спільним проявом «cutis laxa» та прогресуючого перебігу ХОЗЛ, можна припустити, що дані мутації в певній мірі однаково впливають на розвиток даних захворювань.

Ген еластину людини (ELN) локалізується на довгому плечі 7 хромосоми в позиції 7q11.23 [8]. В даному гені описано декілька поліморфних варіантів з одонуклеотидною заміною (SNP), що можуть бути пов'язані з розвитком ХОЗЛ: SNP *Gly109Asp* в екзоні 7, SNP *Gly216Val* в екзоні 13; SNP *Gly422Ser* (*rs2071307*) в екзоні 20; SNP *Gly610Arg* (*rs17855988*) в екзоні 26; SNP *Gly773Asp* (*rs41511151*) в екзоні 34 [9]. В екзоні 34 описано поліморфізм (SNP *rs41511151*), що визначає заміну амінокислоти гліцину на аспарат в 773-му положенні білка, та асоціюється з раннім початком розвитку ХОЗЛ, переважно, тяжкого перебігу. Функціональними наслідками цієї амінокислотної заміни є порушення нормальної збірки еластину, зміна чутливості до протеолізу C-кінцевої ділянки еластину та зменшення взаємодії послідовності екзона 36 з матрицею рецепторів на клітинах [10].

Встановлено, що місенс-мутація A/G у 16-му екзоні (*rs2071307*) призводить до заміни амінокислоти серину на гліцин в 422 положенні білка (*Ser422Gly*) [11]. Частота мінорної алелі у європейців складає 0,117-0,142, у афроамериканців — 0,08-0,25, у японців — 0,15, у китайців — 0,14 [8]. Даний поліморфізм ELN асоційований із жорсткістю еластичних артерій, що в свою чергу призводить до підвищення артеріального тиску. Доведено, що у осіб, старших за 50 років, спостерігається асоціація A-алелю зі зменшенням пружності артерій еластичного типу, тоді як асоціація між пружністю артерій м'язового типу і A-алелем цілком відсутня [11]. Аналіз проведених поодиноких досліджень не показав асоціації даного поліморфізму з розвитком ХОЗЛ [9]. Зважаючи на деяку неоднозначність результатів наукових досліджень, опублікованих в останні роки стосовно вивчення поліморфних варіантів гену ELN з огляду на асоціацію з ХОЗЛ, вбачається доцільним проведення поглибленого вивчення зазначеного питання.

Матеріали та методи дослідження

В умовах стаціонару клініки професійних захворювань ДУ «Інститут медицини праці НАМНУ» проведено обстеження 151 шахтаря основних підземних професій вугільних шахт України. Всі респонденти дослідження — особи чоловічої статі з підземним стажем роботи не менше 10 років в умовах впливу факторів виробничого середовища (пилу фіброгенної дії, нагріваючого мікроклімату, тощо).

Професійний склад вибірки в дослідній і контрольній групах суттєво не відрізнявся та був представлений шахтарями основних професій (прохідник, забійник, гірничий робітник очисного вибою (ГРОВ), гірничий майстер, гірничий робітник, майстер підричник), і шахтарями допоміжних шахтарських професій (електрослюсар підземний, машиніст, кріпильник, гірничий монтажник).

Дослідну групу склали гірники з діагнозом ХОЗЛ професійної етіології - 72 особи, до контрольної групи ввійшли 79 шахтарів, без патології системи органів дихання (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика груп обстежених шахтарів

Група	n	Середній вік (роки)	Середній стаж в умовах заповнення (роки)	Пил (мг/м ³)
Дослідна	72	53,7 ± 5,8	21,8 ± 4,8	128,3 ± 7,1
Контрольна	79	48,2 ± 5,6	20,2 ± 4,5	159,7 ± 10,9

ДНК для молекулярно-генетичних досліджень виділяли з лейкоцитів периферичної крові стандартним методом за допомогою комерційної тест-системи «ДНК-сорб-В» («АмпліСенс», Росія). Для визначення місенс-мутації гену *ELN* (*Ser422Gly*, *rs2071307*) використовували TaqMan® SNP Assay C_1253630_1_ i 7500 Fast Real_time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, USA). Програма ампліфікації складалася із 50 циклів (денатурація — 92° С, 15 с, гібридизація та елонгація — 60° С, 1 хв), після чого проводився аналіз дискримінації алелей гену.

Для статистичного аналізу отриманих даних використовували стандартний метод хі-квадрату (χ^2) та співвідношення шансів (Odds Ratio (OR)), для визначення вірогідності відмінностей у розподілі алельних варіантів та генотипів у хворих на ХОЗЛ та обстежених контрольної групи обчислення проводили за допомогою статистичної програми Statistica 8.0 (ліцензійний номер ST4345703149). Відповідність розподілу генотипів оцінювали згідно закону Харді-Вайнберга.

Результати

В даному дослідженні був проведений аналіз асоціації поліморфізму *Ser422Gly* гену *ELN* з ризиком розвитку ХОЗЛ професійної етіології у шахтарів підземних вугільних шахт України.

Для визначення ролі гену *ELN* в патогенезі ХОЗЛ були вивчені частоти розповсюдження його домінуючого і мінорного алелів в дослідній і контрольній групах. Алель *ELN*Gly* був виявлений у 91 шахтаря дослідної групи, що склало 63,2%, і у 94 осіб контрольної групи (59,5%). Алель *ELN*Ser* відповідно у 53 (36,8%) осіб в групі шахтарів, хворих на ХОЗЛ, і у 64 (40,5%) в групі контролю (табл. 2).

Таблиця 2

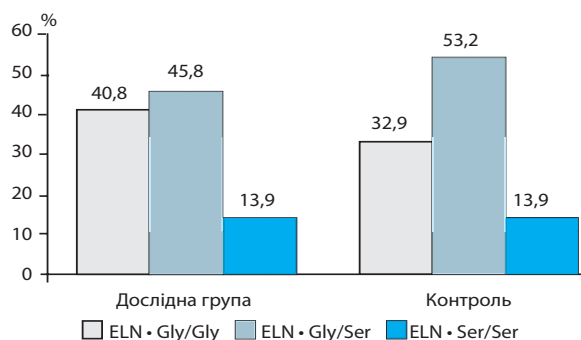
Розповсюдження алелів *Gly* і *Ser* поліморфізму *Ser422Gly* гену *ELN* у популяції шахтарів

Групи обстежених	<i>Gly</i> (%)	<i>Ser</i> (%)
Дослідна (n = 144)	63,2 (n = 91)*	36,8 (n = 53)*
Контроль (n = 158)	59,5 (n = 94)	40,5 (n = 64)
OR, 95% CI	1,17; 0,72–1,91	0,86; 0,52–1,40

* — статистична вірогідність у розподілі алелей у порівнянні з контрольною групою

Достовірної різниці в розповсюженості частот алелів гену *ELN* між дослідною групою і контролем не виявлено. Асоціації між мінорним алелем *ELN*Ser* та ризиком розвитку ХОЗЛ в дослідній групі не було встановлено.

При аналізі розподілу генотипів за геном *ELN* серед шахтарів дослідної групи було виявлено 29 (40,3 %) гомозигот *ELN*Gly/Gly*, 33 (45,8 %) гетерозигот *ELN*Gly/Ser* та 10 (13,9 %) гомозигот *ELN*Ser/Ser*. В групі контролю частоти генотипів становили відповідно: гомозиготи *ELN*Gly/Gly* - 26 (32,9 %), гетерозиготи *ELN*Gly/Ser* - 42 (53,2 %) та гомозиготи *ELN*Ser/Ser* - 11 (13,9 %) (рис.).

Рис. Розподіл частоти генотипів гену *ELN* в популяції шахтарів.

При аналізі частоти генотипів гену *ELN* статистично достовірної різниці між дослідною групою і контролем не встановлено (табл. 3).

Таблиця 3

Розповсюдження генотипів поліморфізму *Ser422Gly* гену *ELN* у популяції шахтарів

Групи обстежених	<i>Gly/Gly</i> (%)	<i>Gly/Ser</i> (%)	<i>Ser/Ser</i> (%)	P**, χ^2
Дослідна (n = 72)	40,3 (n = 29)	45,8 (n = 33)	13,9 (n = 10)	P = 0,6
Контрольна (n = 79)	32,9 (n = 26)	53,2 (n = 42)	13,9 (n = 11)	
P*, χ^2	P = 0,3	P = 0,75	P = 0,9	
OR, 95% CI	1,37; 0,67–2,82	0,75; 0,37–1,49	1,0; 0,36–2,74	

* — статистична вірогідність у розподілі окремих генотипів у порівнянні з контрольною групою;

** — статистична вірогідність у розподілі генотипів у порівнянні з контрольною групою.

Отримані значення частот генотипів були близькими до популяційних. За даними літератури у європеоїдів вони становлять: гомозиготи *ELN*Gly/Gly* — 37,2 %, гетерозиготи *ELN*Gly/Ser* — 48,2 %, гомозиготи *ELN*Ser/Ser* — 11,7 % [8].

Отже, дослідженням встановлено, що місенс-мутація A/G гену *ELN* у 16-му екзоні (*rs2071307*), що призводить до заміни амінокислоти серину на гліцин в 422 положенні білка (*Ser422Gly*) не відповідає за схильність до розвитку ХОЗЛ професійної етіології у шахтарів вугільних шахт, що підтверджено відсутністю достовірної різниці у частоті генотипів поліморфізму *Ser422Gly* гену *ELN* (*Gly/Gly*, *Gly/Ser* та *Ser/Ser*) в досліджуваних групах.

Аналогічні результати підтверджуються даними американських науковців, які також не встановили асоціації

між поліморфізмами гена еластину, в тому числі поліморфізмом Ser422Gly з раннім розвитком ХОЗЛ [9].

Висновки

У результаті проведеного дослідження частота генотипів *ELN*Gly* та *ELN*Ser* у дослідній групі шахтарів, хворих на ХОЗЛ професійної етіології, та в групі контролю (шахтарі без патології системи органів дихання) досто-

вірно не відрізнялась, що свідчить про відсутність зв'язку вказаних генотипів з ризиком розвитку ХОЗЛ професійної етіології. Визначені частоти генотипів є близькими до популяційних. Враховуючи цей факт, а також незначні розбіжності між частотою розподілення алелей *Gly* і *Ser*, можна зробити висновок про відсутність впливу розглянутих поліморфізмів *Ser422Gly* гену *ELN* на патогенез ХОЗЛ у шахтарів підземних вугільних шахт України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global strategy for asthma management and prevention (GINA 2017). Available at: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2017.pdf.
2. Bakke PS, Zhu G, Gulsvik A, et al. Candidate genes for COPD in two large data sets. *Eur. Respir. J.* 2011;37(2):255–263.
3. Castaldi PG, Cho MH, Litonjua AA, et al. The association of genome-wide significant spirometric loci with COPD susceptibility. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011;45:147–153.
4. Klee JD, Jacobson S, Kechris K, et al. Biomarkers predictive of exacerbations in the spiromics and COPD Gene Cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195(4):473–481.
5. Janoff A. Elastases and emphysema: current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985;132:417–433.
6. Wendel DP, Taylor DG, Albertine KH, et al. Impaired distal airway development in mice lacking elastin. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000;23:320–326.
7. Graul-Neumann LM, Hausser I, Essayie M, et al. Highly variable cutis laxa resulting from a dominant splicing mutation of the elastin gene. *Am. J. Med. Genet. A.* 2008;146 (A):977–983.
8. National Center for Biotechnology Information. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>
9. Cho MH, Ciulla DM, Landerman BJ, et al. Analysis of exonic elastin variants in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009;40:751–755.
10. Kelleher CM, Silverman EK, Broekelmann T, et al. A functional mutation in the terminal exon of elastin in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005;33:355–362.
11. Hanon O, Luong V, Mourad JJ, et al. Aging, carotid artery distensibility, and the Ser422Gly elastin gene polymorphism in humans. *Hypertension.* 2001;38:1185 — 1189.

REFERENCES

1. Global strategy for asthma management and prevention (GINA 2017). Available at: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2017.pdf.
2. Bakke PS, Zhu G, Gulsvik A, et al. Candidate genes for COPD in two large data sets. *Eur. Respir. J.* 2011;37(2):255–263.
3. Castaldi PG, Cho MH, Litonjua AA, et al. The association of genome-wide significant spirometric loci with COPD susceptibility. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011;45:147–153.
4. Klee JD, Jacobson S, Kechris K, et al. Biomarkers predictive of exacerbations in the spiromics and COPD Gene Cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195(4):473–481.
5. Janoff A. Elastases and emphysema: current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985;132:417–433.
6. Wendel DP, Taylor DG, Albertine KH, et al. Impaired distal airway development in mice lacking elastin. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000;23:320–326.
7. Graul-Neumann LM, Hausser I, Essayie M, et al. Highly variable cutis laxa resulting from a dominant splicing mutation of the elastin gene. *Am. J. Med. Genet. A.* 2008;146 (A):977–983.
8. National Center for Biotechnology Information. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>
9. Cho MH, Ciulla DM, Landerman BJ, et al. Analysis of exonic elastin variants in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009;40:751–755.
10. Kelleher CM, Silverman EK, Broekelmann T, et al. A functional mutation in the terminal exon of elastin in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005;33:355–362.
11. Hanon O, Luong V, Mourad JJ, et al. Aging, carotid artery distensibility, and the Ser422Gly elastin gene polymorphism in humans. *Hypertension.* 2001;38:1185 — 1189.