

Association between Respiratory Disorders and Candidate Genes in Korean Newborn Infants

Heui Seung Jo, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

신생아 폐질환 발생과 연관된 한국인의 후보유전자

CHA 의과대학교 소아과학교실
조희승

ABSTRACT

Respiratory distress syndrome (RDS) and bronchopulmonary dysplasia (BPD) remain major acute and chronic postnatal lung diseases in the Neonatal Intensive Care Unit. RDS and BPD are multifactorial diseases influenced by genetic factors. Specific genetic variants contributing to the regulation of pulmonary development, structure and function or inflammatory response, and host defense mechanism can be risk factors for the development of RDS and/or BPD. This review summarizes recent association studies of genetic polymorphisms with RDS and BPD. In addition, we analyze the genetic differences among various study populations to identify potential candidate genes for susceptibility to RDS and BPD in Korean preterm infants.

Key Words: Gene polymorphism, Respiratory distress syndrome, Bronchopulmonary dysplasia, Premature newborn

서론

신생아 집중치료가 발전하고, 산전 스테로이드 투여와 출생 후 폐 표면활성제(pulmonary surfactant, PS)의 치료가 보편화되었지만, 여전히 신생아 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome, RDS)과 기관지폐 형성이상(bronchopulmonary dysplasia, BPD)은 대표적인 조산아의 폐질환이다.²⁾ RDS는 폐의 미성숙과 일시적인 폐포의 PS 부족으로 나타나는 질환이며³⁾, BPD는 미성숙한 폐가 호흡을 시작하면서 받게 되는 여러 가지 자극과 폐손상에 의해 초래되는 폐의 만성적인 염증반응이나 폐포/폐혈관 발달의 장애가 발생에 중요한 역할을 한다^{4,5)}. 그러나, RDS와 BPD 모두 단순히 폐의 미성숙만이 아니라, 다양한 인자가 복합적으로 작용하여 발생하는 다인자성질환(multifactorial disease)으로 알려져 있다⁶⁾. 여기에는 환경적인 위험 인자와 유전적인 요인이 함께 관여한다. 인종에 따른 질병 발생률의 차이가 알려지고, 쌍

Received: 10 July 2013

Accepted: 4 August 2013

Correspondence to:

Heui Seung Jo, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea

Tel: +82-31-780-5230,

Fax: +82-31-780-5239,

E-mail: joneona@cha.ac.kr

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All rights reserved.

생아 연구가 시작되면서, RDS나 BPD의 발생에도 유전적인 요인이 관여한다는 사실이 제시되기 시작하였다⁷⁻¹⁰. 대표적인 환경 인자인 재태기간을 예로 들어보면, 같은 재태기간으로 출생한 신생아라고 하더라도, 성별, 산모의 질환 유무, 인종, 가족력 등의 다양한 요인이 함께 작용하면서, RDS나 BPD의 발생 유무 및 그 중증도에는 많은 차이를 나타내게 된다.

본 논문은 조산아의 대표적 폐질환인 RDS와 BPD 발생의 위험성과 연관된 유전자 다형성에 대한 최근의 국내외 연구결과를 소개하고, 인종이나 민족에 따른 다양한 결과의 차이를 요약함으로써, 향후 한국인을 대상으로 하는 후보유전자 연구에 참고가 될만한 기초자료를 제공하고자 한다.

본론

특정 유전자의 기능이 상실되는 변이로 인하여 신생아 시기에 심각한 폐질환이 유발된다면, 그 부위는 RDS/BPD 발생의 중요한 후보유전자가 된다. 현재까지 알려진 바로는 surfactant protein B (SP-B)나 adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette transporter A3 (ABCA3) 유전자의 돌연변이에 의한 출생 초기 치명적인 폐질환 발생이 보고되었다^{11,12}. 그 밖에도 폐 발달과 기능에 영

향을 미칠 수 있는 다양한 부위에 대한 후보유전자 연관성 연구가 폭넓게 진행되었다.

1. RDS발생과 연관된 유전자 다형성

RDS의 발생에 유전적 인자가 관여한다는 가설은, 일란성과 이란성 쌍생아에서 발생하는 RDS의 빈도와 양상을 비교하는 쌍생아 연구를 통하여 제기되었다^{7,8}. 아래에 각각의 후보유전자에서 RDS와의 연관성 연구를 시작하게 된 배경을 간략하게 소개하고, Table 1에 구체적인 유전자 다형성 연구결과를 요약하였다.

1) SP 유전자 다형성

SP는 기본적인 폐포 형태 및 기능의 유지와 폐의 면역방어기전에 필수적인 역할을 담당하기 때문에, 단백질의 구조와 기능에 영향을 미치는 유전자의 변화는 질병발생의 위험성을 증가시킬 것으로 예측할 수 있다.

(1) SP-A

SP-A는 surfactant 및 tubular myelin의 구조를 유지하며, 면역세포의 기능을 조절함으로써 폐의 다양한 염증반응에도 관여한다. RDS 환자의 기관흡인액에서는 SP-A치가 낮게 측정되었고, 혈중 SP-A치는 RDS의 중증도와도 연관성이 보고되었다¹³. SP-A 유전자형과 in vitro 또는 in vivo 모델 상의 SP-A 단백질 발현에 대해서는 다양한 연구가 진행되었지만¹⁴, 특정 유전자형에 의한

Table 1. Genetic Polymorphisms associated with RDS

References	Gene	Variants according to susceptibility		Population	Specific condition or subgroups
		risk	protective		
15	SP-A1	6A ²	6A ³	Finnish	
	SP-A1/SP-A2	6A ² /1A ⁰			
16	SP-A1	6A ²	6A ³	Finnish	SP-B 131 Thr/Thr, GP<32wk
17	SP-A1	6A ²		Caucasian,	
	SP-A1/SP-A2	6A ² /1A ⁰		African-American	
	SP-A2	1A ⁰			
18	SP-A2	1A ¹	1A ⁰	Korean	Preterm
19	SP-D/SP-A		DA160 A/SP-A2 1A ¹	American, Greeks Dutch, unknown	RDS patients, their parents
7	SP-B	131Thr		Finnish	Preterm
20	SP-A1	6A ² , 6A ² /6A ²	6A ² , 6A ² /6A ²	Finnish	In singletons In multiples, both with SP-B 131 Thr/Thr
21	SP-C	186Asn		Finnish	GP<34 wk
23	SP-D		rs1923537 G/G	German	GP<32 wk
24	ABCA3	rs13332514		Finnish	Preterm
25	GPRA	H4/H5	H1	Finnish	GP 32-35 wk
26	INF- γ	+874A		Hungarian	Term and preterm
27	IL-10		-592AC,CC -819TC,CC	Korean	Maternal polymorphism

Abbreviations: RDS, respiratory distress syndrome; SP, surfactant protein; GP, gestational period; wk, weeks; ABCA3, adenosine triphosphate-binding cassette transporter A3; GPRA, G protein-coupled receptor for asthma susceptibility; INF, interferon; IL, interleukin.

폐의 SP-A치의 조절기전 및 임상적인 표현형과의 인과관계는 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았다.

많은 연구에서 SP-A1 6A² 변이형(variant)과 SP-A1/SP-A2 6A²/1A⁰ 일배체형(haplotype)이 RDS 발생의 위험인자로, SP-A1 6A³ 변이형은 RDS 발생의 억제인자로 보고되었다^{13,15-17}. 그러나 이들 대부분의 연구가 미국과 유럽인을 대상으로 이루어진 것으로서 국내결과와는 차이가 있을 수 있다. 국내연구에서는 6A²와 6A³ 모두 RDS 발생과는 연관성을 보이지 않았으며, 기존의 연구에서 RDS 발생 위험인자로 알려졌던 SP-A2 1A⁰가 오히려 억제인자로 나타나서 인종/민족 간의 흥미로운 결과의 차이를 나타내었다¹⁸. 한편, SP-D/SP-A 일배체형과 RDS와의 연관성도 보고되었다¹⁹.

(2) SP-B

SP-B는 소수성(hydrophobicity)을 갖는 SP로서, 기본적으로 폐의 표면장력을 낮추어 폐 용적을 유지하는 역할을 한다. 본론의 도입부에서 언급한 바와 같이 SP-B 유전자의 돌연변이에 의한 치명적인 신생아기 폐질환 발생이 보고되어 있다¹¹. SP-B 유전자 다형성 단독으로 또는 SP-A 다형성과 연계된 RDS 발생과의 연관성이 보고된 바 있다^{7,20}.

(3) SP-C

SP-C는 폐허탈을 방지하는 역할 외에도 PS를 안정화시키는 한편 지질다당질(lipopolysaccharide)에 결합력이 있기 때문에 면역 반응에도 관여한다. SP-C 유전자의 변이는 간질성 폐질환과 연관성이 주로 밝혀져 있지만, RDS와의 관련성에 대한 연구는 많지 않다²¹.

(4) SP-D

SP-D는 SP-A와 마찬가지로, C-type lectin family에 속하는 단백질로서, 숙주방어기전과 PS 항상성(homeostasis)에도 중요한 역할을 한다¹³. RDS 환자의 기관흡인액에서는 SP-A 뿐 아니라 SP-D치도 낮게 측정되었고, SP-D 유전자 다형성은 혈중 SP-D 단백질의 농도뿐 아니라, 기능과도 연관성이 있을 것으로 보고되었다²². 이와 같은 근거를 바탕으로, SP-D 단일염기다형성과 RDS와의 관련성에 대한 연구가 이루어졌다^{19,23}.

2) SP 이외의 유전자 다형성

(1) ABCA3

ABCA3 유전자의 돌연변이는 출생 직후 치명적인 폐부전을 일으키지만²², 같은 유전자의 일반적인 단일염기다형성과 RDS와의 관련성은 명확하게 밝혀져 있지 않기 때문에 연구가 진행되었다²⁴.

(2) G protein-coupled receptor for asthma susceptibility (GPRA)

RDS 발생기전이 부분적으로 친식발생기전과 유사한 점이 있지 않을까에 착안하여, 친식발생의 위험/억제인자로 작용하는 GPRA 일배체형과 RDS와의 연관성에 대한 연구가 있었다²⁵.

(3) Interferon- γ (INF- γ), interleukin 10 (IL-10)

INF- γ 는 중요한 대식세포 활성화 cytokine으로, 호중구와 자연

살해세포도 자극함으로써 세포염증반응을 일으키는 물질이다. 출생 전후 폐의 감염, 산소나 압력에 의한 폐손상 등에 의하여 진행되는 폐의 염증반응 또한 RDS 발생과 연관성이 있기 때문에, 일련의 염증반응을 담당하는 cytokine 중에서 INF- γ 에 대한 연구도 진행되었다²⁶. 항염증성 cytokine인 IL-10은 이후의 2.1(5)항목에서 좀더 자세히 언급할 예정이다. Park 등²⁷은 국내의 조산아와 산모를 대상으로 한 연구에서, 산모의 특정 IL-10 유전자 다형성이 있을 때 RDS 발생빈도가 낮아진다고 보고하였다.

2. BPD발생과 연관된 유전자 다형성

BPD의 발생에 유전적인 인자가 관여한다는 사실 역시 쌍생아 연구를 통하여 제기되기 시작하였다. 폐의 성장과 분화, 호흡유지와 가스교환, 세포의 손상과 복구, 감염에 대한 면역방어, 그리고 염증반응과 항염증반응을 조절하는 부위에 관련된 다양한 유전자의 다형성이 BPD 발생과 연관성이 있을 것이라는 데 착안하여 많은 연구가 진행되었다^{6,28,29}. RDS의 연구가 주로 SP와의 연관성에 대하여 이루어진 것과 비교하여 BPD 연구는 매우 광범위한 유전자들을 대상으로 하여 이루어졌다. 아래에 각각의 후보유전자에서 BPD와의 연관성 연구를 시작하게 된 배경을 간략하게 소개하였고, Table 2에 구체적인 유전자 다형성 연구결과를 요약하였다.

1) 염증성 cytokine과 BPD

(1) IL-18

IL-18은 IL-1 superfamily에 속하는 cytokine으로, IL-18 receptor accessory protein (RAP)과 IL-18 Receptor 1 (R1)을 통한 신호전달의 결과로 다수의 염증성 cytokine이 활성화 되면서 결국 BPD 발생을 증가시킨다고 여겨진다³⁰. Floros 등³⁰은 IL-18 다형성 부위와 BPD 연관성에 대한 대규모 연구(n=601)를 시행하였다.

(2) Transforming growth factor β (TGF- β)

TGF- β 는 섬유아세포와 평활근 세포의 분화와 증식을 조절하는 데 관여하는 cytokine으로, BPD 환자의 기관흡인액에서 TGF- β 치가 증가되어 있고, 동물실험모델에서 TGF- β 의 과발현(over-expression)의 결과로 BPD와 유사한 폐병변이 나타난다고 보고되었다³¹.

(3) Tumor necrosis factor (TNF)

TNF는 염증반응 초기에 광범위한 활성을 나타내는 대표적인 염증유발(proinflammatory) cytokine으로, BPD 환자의 기관흡인액에서 TNF- α 치가 높게 측정되었으며, TNF- α 와 TNF- β 의 발현은 모두 다양한 단일염기다형성에 의하여 전사(transcription)단계에서 조절된다. TNF- α 생산능을 높인다고 알려져 있는 대립유전자 -1031C, -857T, -308A, -238A 등과 BPD 발생과의 연관성에 대한 연구가 진행되었다³¹⁻³⁴.

(4) Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)

단구(monocyte)가 폐로 동원(recruitment)되고 활성화되는 과

Table 2. Genetic Polymorphisms associated with BPD

References	Gene	Variants according to susceptibility			Population	Specific condition or subgroups
		risk	protective	no association		
30	IL-18RAP	rs3771150AA			African-American	GP<35 wk
	IL-18R1	rs3771171AA				
31	TGF- β			+915 G/C	African-American, Caucasian	Ventilated, birth wt <1,500 g
	TNF- α			-308 A/G		
	MCP 1			-2518 A/G		
32	TNF- α		-238 AA, GA		African-American, Caucasian, Hispanic	Birth wt <1,250 g
	TNF- α			-308 A/G		
	TNF- β			+250 A/G		
33	TNF- α			-308A	Unknown (Mater Mothers' Hospital, Australia)	
34	TNF- α			-1031C, -857T, -308A, -238A	Korean	GP<30 wk, birth wt <1,500 g
37	IL-10			-1082 G/A	African-American, Caucasian, Hispanic	Ventilated, birth wt <1,500 g
38	IL-4			Intron 3	Taiwanese	GP<30 wk, RDS, ventilator care
				590 Promoter		
26	INF- γ		+874T		Hungarian	Term and preterm
39	ACE			Insertion/Deletion in intron 16	African-American, Caucasian, Hispanic	Ventilated, birth wt <1,250 g
40	ACE	Deletion in intron 16			African-American, Caucasian, Hispanic	Birth wt < 1,250 g
41	ACE	rs4351A			Unknown (Iowa Children's Hospital, US)	GP<37 wk
42	GST		Val/Val		African-American, Caucasian, Hispanic	Controls: term or near-term infants
44	IGF-1R			+3174A, AA	Hungarian	LBW, preterm
45	SP-A1	6A ⁶			Caucasian	GP<32 wk
46	SP-B	Intron 4 deletion			Finnish	GP≤32 wk

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; IL, interleukin; RAP, receptor accessory protein; IL-18R1, interleukin 18 receptor 1; GP, gestational period; wk, weeks; TGF, transforming growth factor; TNE, tumor necrosis factor; MCP, monocyte chemoattractant protein; RDS, respiratory distress syndrome; INF, interferon; ACE, angiotensin converting enzyme; GST, glutathione-S-transferase; IGF-1R, insulin-like growth factor-1 receptor; LBW, low birth weight; SP, surfactant protein.

정이 폐의 섬유화 진행에 중요한 역할을 담당하는데, 이는 MCP-1 과 같은 화학주성(chemotactic) cytokine들에 의하여 조절된다. BPD 환자의 기관흡인액에서 MCP-1치가 증가되어 있고³⁵⁾, MCP-1 -2518 A/G 부위의 G 대립유전자에 의하여 MCP-1치가 증가한다는 결과가 발표된 바 있다³⁶⁾.

(5) IL-10

IL-10은 항염증성 cytokine으로서, tumor necrosis factor (TNF), IL-1 α , IL- β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- γ 등의 광범위한 염증성 cytokine의 합성을 저해하고, 기능저하를 촉진시킨다. 따라

서 BPD에서 진행하는 염증반응이나 세포손상을 줄이는 데에 어느 정도 역할이 있을 것으로 기대된다. IL-10의 발현은, IL-10 유전자 촉진자 부위의 단일염기다형성에 의해 조절되며, 대표적인 세 개의 대립유전자 위치가 알려지면서³⁶⁾ 다형성 연구도 시작되었다³⁷⁾.

(6) IL-4

IL-4는 강력한 항염증성 cytokine으로서, BPD 환자에서 활성화되는 염증성 cytokine의 합성을 저해하는 기능으로 인하여 가능한 후보유전자로 생각되었다³⁸⁾.

(7) INF- γ

앞의 RDS와 연관성을 갖는 유전자 다형성 1,2)(3) 항목에서 소개한 바 있는 같은 연구로, 염증성 cytokine 중의 INF- γ 와 IL-12 다형성과 BPD 발생과의 연관성이 보고된 바 있다²⁶⁾.

2) 염증성 cytokine 이외의 유전자 다형성

(1) Angiotensin converting enzyme (ACE)

체내의 과다한 수분은 BPD 발생을 증가시키는 요인으로 잘 알려져 있다. ACE 유전자 다형성 부위의 특정대립유전자에 의하여 ACE 활성이 증가하면, angiotensin II의 증가로 aldosterone의 분비를 자극하여 결과적으로 세포외액의 저류가 일어난다. ACE 유전자 다형성에 대한 비교적 다양한 연구가 진행되었다³⁹⁻⁴¹⁾.

(2) Glutathione-S-transferase (GST)

활성 산소 물질(reactive oxygen species)은 폐손상을 유발하기 때문에 BPD 발생의 위험인자로 작용한다. GST는 이러한 산소 독성의 해독 작용에 관여하는 효소로서, 유전자 다형성에 의하여 결정되는 효소의 활성도가 저하되면, BPD 발생이 증가할 것이라는 가설을 세울 수 있다. GST-P1 유전자 다형성에 의하여 효소 활성도, 즉, 산소 독성을 환원시키는 능력이 달라진다는 것이 알려지면서 다형성 연구가 진행되었다⁴²⁾.

(3) Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)과 insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R)

IGF-I와 IGF-1R은 출생 전후의 폐성장에 관여한다. BPD 환자의 혈청 IGF치가 낮았고, immunocytochemistry를 이용하여 확인한 결과 RDS나 BPD 환자 폐의 IGF-1와 IGF-1R의 발현이 증가되어 있었다⁴³⁾. 이러한 연구결과를 바탕으로, 혈청 IGF-1치와 관련이 있다고 알려진 유전자 다형성과 BPD 발생에 대한 연구가 시도되었다⁴⁴⁾.

(4) SP

SP는 폐용적의 유지 및 면역과 염증반응에도 작용하는 단백질이기 때문에 유전자 다형성에 의하여 생성되는 SP 단백질의 감소나 기능저하는 BPD 발생에도 부분적으로 영향을 미칠 수 있다. 각 SP 별로 연구가 진행되었고^{41,45,46)}, BPD 발생과 연관성이 있는 SP-A와 SP-B의 다형성이 제시되었다^{45,46)}.

결론

이상과 같은 문헌 고찰을 통하여, RDS와 BPD 발생과의 연관성에 관한 매우 많은 연구가 보고되었음을 알 수 있다. 본 논문에서 소개한 다양한 연구에도 불구하고, 아직까지 특정한 유전자 다형성 위치의 염기 치환만으로 RDS/BPD가 발생한다는 보고는 없었다. RDS와 BPD는 다양한 유전인자와 환경요인이 함께 작용하는 다인자성 질환이기 때문에, 단일 유전자 다형성은 RDS/BPD가 발

생의 전체적인 기전 중에서 일부 영향을 미칠 것으로 생각되며, 어느 시기에 얼마만큼 영향을 미치는지에 대한 병태생리학적 인과관계를 확립하는 것이 남겨진 과제이다.

대부분의 연구에서 연구대상의 수가 한정되어 있어서, 질병발생에 강력하게 영향을 미칠만한 단일유전자가 아니라면 연관성에 대한 효과가 명확하게 드러나지 않았을 것이라는 단점이 있었다. 또한, 유전자의 발현이나 효과는 인종이나 민족 간의 차이가 많기 때문에 주로 서양인을 대상으로 한 연구결과를 국내연구에 그대로 적용하였을 때의 결과는 같지 않을 수도 있다. 환자군과 대조군을 어떻게 설정하는가도 연구 결과에 매우 중요한 영향을 미치게 된다. RDS에 대한 예방적인 PS의 치료가 시작되면서, RDS 군을 정확하게 정의 하기가 어려워졌고, BPD의 정의 또한, 산소 의존도의 시기를 생후 28일째와 월경 후 주령 36주 중에서 어떤 기준을 적용했느냐에 따라 환자-대조군 연구의 결과가 달라질 수 있다. 환자군과 대조군 사이에 특정 유전자 다형성의 발생 빈도가 다르게 관찰되더라도, 신생아 질환에 영향을 미칠 수 있는 다양한 변수에 의하여 영향을 받지 않았는지의 여부가 함께 분석되어야 한다. RDS/BPD 발생과 연관된 후보유전자 연구를 시작할 때에 이와 같은 점들을 충분히 고려하여 연구계획을 수립하는 것이 중요하다.

RDS/BPD 발생에는 유전적인 영향이 함께 작용한다는 근거가 충분하고, 한국인과 같은 단일민족을 대상으로 하는 연관성 연구는 장점이 많다. 따라서, 이 분야의 국내 연구는 앞으로 출생 전후의 집중관리, 출생 초기의 위험도 예측과 특성화된 치료(target specific therapy) 등에 있어서 중요한 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

- 1) Chung SH, Choi YS, Bae CW. Changes in the neonatal and infant mortality rate and the causes of death in Korea. *Korean J Pediatr* 2011;54:443-55.
- 2) Bae CW, Hahn WH. Surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome: a review of Korean experiences over 17 years. *J Korean Med Sci* 2009;24:1110-8.
- 3) Kim SY. Neonatal respiratory distress: recent progress in understanding pathogenesis and treatment outcomes. *Korean J Pediatr* 2010;53:1-6.
- 4) Kim BI. Recent progress in the understanding of clinical characteristics, epidemiology, and pathogenesis of new bronchopulmonary dysplasia. *Korean J Pediatr* 2009;52:6-13.
- 5) Hayes D Jr, Feola DJ, Murphy BS, Shook LA, Ballard HO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Respiration* 2010;79:425-36.

- 6) Hallman M, Marttila R, Pertile R, Ojaniemi M, Haataja R. Genes and environment in common neonatal lung disease. *Neonatology* 2007;91:298-302.
- 7) Marttila R, Haataja R, Rämetsä M, Löfgren J, Hallman M. Surfactant protein B polymorphism and respiratory distress syndrome in premature twins. *Hum Genet* 2003;112:18-23.
- 8) van Sonderen L, Halsema EF, Spiering EJ, Koppe JG. Genetic influences in respiratory distress syndrome: a twin study. *Semin Perinatol* 2002;26:447-9.
- 9) Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, et al.; Neonatal Genetics Study Group. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* 2006;117:1901-6.
- 10) Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Evidence from twin study implies possible genetic susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 1996;20:206-9.
- 11) Hamvas A, Nogee LM, deMello DE, Cole FS. Pathophysiology and treatment of surfactant protein-B deficiency. *Biol Neonate* 1995;67 Suppl 1:18-31.
- 12) Whitsett JA, Wert SE, Trapnell BC. Genetic disorders influencing lung formation and function at birth. *Hum Mol Genet* 2004;13 Spec No 2: R207-15.
- 13) Silveyra P, Floros J. Genetic variant associations of human SP-A and SP-D with acute and chronic lung injury. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2012;17:407-29.
- 14) Wang G, Guo X, Diangelo S, Thomas NJ, Floros J. Humanized SFTPA1 and SFTPA2 transgenic mice reveal functional divergence of SP-A1 and SP-A2: formation of tubular myelin in vivo requires both gene products. *J Biol Chem* 2010;285:11998-2010.
- 15) Rämetsä M, Haataja R, Marttila R, Floros J, Hallman M. Association between the surfactant protein A (SP-A) gene locus and respiratory distress syndrome in the Finnish population. *Am J Hum Genet* 2000;66:1569-79.
- 16) Haataja R, Rämetsä M, Marttila R, Hallman M. Surfactant proteins A and B as interactive genetic determinants of neonatal respiratory distress syndrome. *Hum Mol Genet* 2000;9:2751-60.
- 17) Floros J, Fan R, Matthews A, DiAngelo S, Luo J, Nielsen H, et al. Family-based transmission disequilibrium test (TDT) and case-control association studies reveal surfactant protein A (SP-A) susceptibility alleles for respiratory distress syndrome (RDS) and possible race differences. *Clin Genet* 2001;60:178-87.
- 18) Jo HS, Cho SI, Chang YH, Kim BI, Choi JH. Surfactant protein A associated with respiratory distress syndrome in Korean preterm infants: evidence of ethnic difference. *Neonatology* 2013;103:44-7.
- 19) Thomas NJ, Fan R, Diangelo S, Hess JC, Floros J. Haplotypes of the surfactant protein genes A and D as susceptibility factors for the development of respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2007;96:985-9.
- 20) Marttila R, Haataja R, Guttentag S, Hallman M. Surfactant protein A and B genetic variants in respiratory distress syndrome in singletons and twins. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1216-22.
- 21) Lahti M, Marttila R, Hallman M. Surfactant protein C gene variation in the Finnish population - association with perinatal respiratory disease. *Eur J Hum Genet* 2004;12:312-20.
- 22) Leth-Larsen R, Garred P, Jensenius H, Meschi J, Hartshorn K, Madsen J, et al. A common polymorphism in the SFTPD gene influences assembly, function, and concentration of surfactant protein D. *J Immunol* 2005;174:1532-8.
- 23) Hilgendorff A, Heindinger K, Bohnert A, Kleinsteiber A, König IR, Ziegler A, et al. Association of polymorphisms in the human surfactant protein-D (SFTPD) gene and postnatal pulmonary adaptation in the preterm infant. *Acta Paediatr* 2009;98:112-7.
- 24) Karjalainen MK, Haataja R, Hallman M. Haplotype analysis of ABCA3: association with respiratory distress in very premature infants. *Ann Med* 2008;40:56-65.
- 25) Pulkkinen V, Haataja R, Hannelius U, Helve O, Pitkänen OM, Karikoski R, et al. G protein-coupled receptor for asthma susceptibility associates with respiratory distress syndrome. *Ann Med* 2006;38:357-66.
- 26) Bokodi G, Derzbach L, Bányász I, Tulassay T, Vászárhelyi B. Association of interferon gamma T+874A and interleukin 12 p40 promoter CTCTAA/GC polymorphism with the need for respiratory support and perinatal complications in low birth-weight neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F25-9.
- 27) Park EA, Cho SJ, Kim YJ, Park HS, Ha EH, Suh YJ. Association between maternal and cord blood interleukin-10 (-819T/C and -592A/C) gene polymorphisms and respiratory distress syndrome in preterm Korean infants. *J Korean Soc Neonatol* 2009;16:137-45.
- 28) Shaw GM, O'Brodovich HM. Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013;37:85-93.
- 29) Bhandari V, Gruen JR. The genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:185-91.
- 30) Floros J, Londono D, Gordon D, Silveyra P, Diangelo SL, Viscardi RM, et al. IL-18R1 and IL-18RAP SNPs may be associated with bronchopulmonary dysplasia in African-American infants. *Pediatr Res* 2012;71:107-14.
- 31) Adcock K, Hedberg C, Loggins J, Kruger TE, Baier RJ. The TNF-alpha -308, MCP-1 -2518 and TGF-beta1 +915 polymorphisms are not associated with the development of chronic lung disease in very low birth weight infants. *Genes Immun* 2003;4:420-6.
- 32) Kazzi SN, Kim UO, Quasney MW, Buhimschi I. Polymorphism of tumor necrosis factor-alpha and risk and severity of broncho-

- pulmonary dysplasia among very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;114:e243-8.
- 33) Chauhan M, Bombell S, McGuire W. Tumour necrosis factor (-308A) polymorphism in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F257-9.
- 34) Jo HS, Chang YH, Kim HS, Kim BI, Choi JH. Association between tumor necrosis factor- α gene polymorphism and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Korean Soc Neonatol* 2011;18:42-8.
- 35) Baier RJ, Majid A, Parupia H, Loggins J, Kruger TE. CC chemokine concentrations increase in respiratory distress syndrome and correlate with development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:137-48.
- 36) Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997;24:1-8.
- 37) Yanamandra K, Boggs P, Loggins J, Baier RJ. Interleukin-10 -1082 G/A polymorphism and risk of death or bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight infants. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:426-32.
- 38) Lin HC, Su BH, Chang JS, Hsu CM, Tsai CH, Tsai FJ. Nonassociation of interleukin 4 intron 3 and 590 promoter polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia for ventilated preterm infants. *Biol Neonate* 2005;87:181-6.
- 39) Yanamandra K, Loggins J, Baier RJ. The Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion polymorphism is not associated with an increased risk of death or bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight infants. *BMC Pediatr* 2004;4:26.
- 40) Kazzi SN, Quasney MW. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme is associated with increased risk and severity of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2005;147:818-22.
- 41) Ryckman KK, Dagle JM, Kelsey K, Momany AM, Murray JC. Genetic associations of surfactant protein D and angiotensin-converting enzyme with lung disease in preterm neonates. *J Perinatol* 2012;32:349-55.
- 42) Manar MH, Brown MR, Gauthier TW, Brown LA. Association of glutathione-S-transferase-P1 (GST-P1) polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2004;24:30-5.
- 43) Chetty A, Andersson S, Lassus P, Nielsen HC. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-1 receptor (IGF-1R) expression in human lung in RDS and BPD. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:128-36.
- 44) Balogh A, Treszl A, Vannay A, Vásárhelyi B. A prevalent functional polymorphism of insulin-like growth factor system is not associated with perinatal complications in preterm infants. *Pediatrics* 2006;117:591-2.
- 45) Weber B, Borkhardt A, Stoll-Becker S, Reiss I, Gortner L. Polymorphisms of surfactant protein A genes and the risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Turk J Pediatr* 2000;42:181-5.
- 46) Rova M, Haataja R, Marttila R, Ollikainen V, Tammela O, Hallman M. Data mining and multiparameter analysis of lung surfactant protein genes in bronchopulmonary dysplasia. *Hum Mol Genet* 2004;13:1095-104.