

NÖRAL TÜP DEFEKTLİ ÇOCUĞU OLAN ANNELERDE MYELOPEROKSİDAZ GENİ PROMOTOR POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

Ebru DİKENSÖY¹, Tuğçe SEVER², Sacide PEHLİVAN², Özcan BALAT¹, Fatma Bahar CEBESÖY¹, Esin KARÇIN¹

¹ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Gaziantep
² Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Gaziantep

ÖZET

Giriş: Myeloperoksidaz geni H₂O₂ (hidrojen peroksit) ile reaksiyon yoluyla inflamasyonun düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Myeloperoksidaz enzimi nötrofillerden salgılanmaktadır, hidrojen peroksiti bakterisidal ve DNA zararlayıcı hipoklorik aside çevirmektedir. Bu çalışmanın amacı; nöral tüp defekti olan hastalarla MPO geni (-463G/A) polimorfizmi arasında bir ilişki olup-olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışma 13-24. (Grup 1) gebelik haftaları arasında ultrasonografi ile fetal nöral tüp defekti tanısı alan 33 gebe ile 150 tane (Grup 2) fetal anomalisi olmayan, sağlıklı 13-24.gestasyonel haftalardaki gebelerden oluşmaktadır. Periferik kandan izole edilen DNA MPO geni (rs 2333227) promotor polimorfizmi (-463G/A) için PCR-RFLP methoduyla araştırıldı. Elde edilen sonuçlar ki-kare ve de-Finetti programı ile analiz edildi.

Sonuç: İki grup arasında maternal yaş ve gebelik haftası açısından bir fark saptanmadı. Hardy-Weinberg Eşitsizliği'nden sapma gözlenmedi. MPO polimorfizmi açısından iki grup karşılaştırıldığında, genotip dağılımı ve allel sıklığı açısından istatistiki olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı saptandı.

Tartışma: Nöral tüp defektlili çocuğu olan gebelerde MPO geninin (-463G/A) promotor polimorfizmi literatürde ilk olarak bu çalışma ile gerçekleşmiş ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. MPO'nun diğer polimorfizmleri ile etkili olabilecek başka gen polimorfizmlerinin araştırılmasına ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: DNA, MPO geni, nöral tüp defekti, PCR-RFLP

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2010; Cilt: 7 Sayı: 2 Sayfa: 102- 6

SUMMARY

MYELOPEROXIDASE GENE PROMOTOR POLYMORPHYSM IN MOTHERS WHO HAVE A CHILD WITH NEURAL TUBE DEFECT

Objective: The inflammatory pathway genes myeloperoxidase (MPO) is involved with regulation of inflammation through reactions with hydrogen peroxide (H₂O₂). The MPO enzyme is expressed abundantly in neutrophils, in which its antimicrobial function converts (H₂O₂) to the bacterocidal and DNA- damaging hypochlorous acid. Our aim was in this study to investigate whether there is a relationship between MPO gene (rs 2333227) polymorphysm (-463G/A) and neural tube defects.

Materials and methods: Grup 1 was consisted of 33 pregnant women who were in 13-24 th gestational week with fetal neural tube defects, Grup 2 was consisted of 150 healthy pregnant women (in 13-24th gestational week) without any medical problem and any fetal anomaly. DNA's which were isolated from peripheral blood were investigated

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Ebru Dikensoy. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gaziantep
Tel.: (0533) 496 20 77

e-posta: ebrudikensoy@yahoo.com

Alındığı tarih: 29.08.2009, revizyon sonrası alınma: 04.11.2009, kabul tarihi: 21.12.2009

by PCR-RFLP method for MPO gene (rs 2333227) promotor polymorphysm (-463G/A). The results were analysed with qi-square and de-Finetti programme.

Results: There was not a statistically significant difference between two groups for maternal age and pregnancy week. There was no difference for HWE in two Groups. When two groups results were compared for MPO polymorphysm, there was not a statistically significant difference in genotype distribution and allele frequency.

Conclusion: This is the first study in the literature which is investigated MPO (-463G/A) promotor polymorphysm in pregnant who have a child with neural tube defect and was not find a significant correlation. We decided that we need to investigate other MPO polymorphysm and other gene polymorphysm which could be effective.

Key words: DNA, MPO gene, neural tube defects, PCR-RFLP

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Vol: 7 Issue: 2 Pages: 102- 6

GİRİŞ

Myeloperoksidaz, aktive nötrofil ve monositlerden salınan bir hemoproteindir⁽¹⁾. Hidrojen peroksidden DNA zararlayıcı hipoklorik asit oluşturarak mikrobisidal etki gösterir⁽²⁾. MPO vasküler disfonksiyon ile ilişkilidir ve koroner arter hastalığı, ateroskleroz gibi birkaç vasküler inflamatuvar hastalığın etyopatogenezinde rol oynamaktadır⁽³⁾. Endotel aracılı nitrik oksidin katalitik olarak tüketilmesiyle nitrik oksidin biyoyararlanımını azaltmakta, nitrik oksitin vazodilatatör ve anti-inflamatuvar etkisini ortadan kaldırmaktadır⁽⁴⁾. Dolaşımdaki yüksek MPO seviyesi koroner arter hastalarında myokardial hasar için bir risk faktörü olarak bilinmektedir⁽⁵⁾. İnsanda serum MPO seviyesi ile endotelial disfonksiyon arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır⁽⁶⁾. Bu enzimin GG genotipi Batı toplumunun üçte ikisinde bulunmaktadır, AA ve AG genotipine göre MPO'ın aşırı salınma neden olmaktadır⁽⁷⁾.

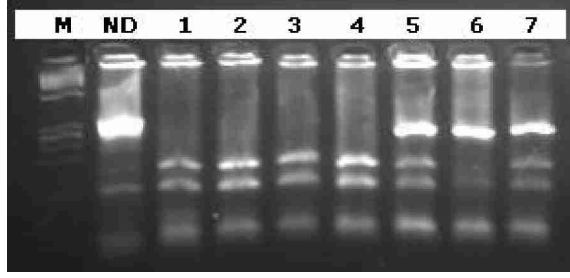
Nöral tüp defektleri (NTD) 1-2/1.000 doğumda görülen, embriyonik gelişimin 3. ve 4. haftalarında nöral tüpün normal kapanmasındaki eksiklikten kaynaklanan bir nöral anomali grubudur⁽⁸⁾. En yaygın tipleri anensefali, spina bifida ve ensefalosel iken, amniotik band sendromu, ekstremite-gövde duvar kompleksi, kloakal ekstrofi ve omfalosel-ekstrofi-impefore anus-spinal defekt kompleksi gibi diğer spinal anomaliler de daha az sıklıkta görülmektedir⁽⁹⁾. NTD insidansı ırk, coğrafik lokalizasyon, sosyoekonomik durum, beslenme ve tek gen bozuklukları, kromozomal anomaliler, teratojenler, maternal diabetes, NTD aile öyküsü ve folat metabolizmasındaki gen polimorfizmi ile değişmektedir⁽¹⁰⁾. Farelerde yapılan bir çalışmada nöral tüpün kapanmasında temel rol oynayan Pax-3 geninin ekspresyonunun oksidatif stresle inhibe olduğu, bu inhibisyonun α -tokoferolle engellenebildiği; diabetik gebelerde gelişimi kontrol eden temel genlerin

azalmış ekspresyonunun NTD oluşumunda santral mekanizma olabileceği belirtilmiştir⁽¹¹⁾.

Bu çalışmada; fetusta nöral tüp defekti olan gebelerde, hipoklorik asit oluşturarak lipid peroksidasyonuna ve oksidatif strese yol açabilen MPO geninin (rs 2333227) promotor (-463G/A) polimorfizmi ile ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada hasta grubu (Grup 1) 13-24. gebelik haftalarında ultrasonografi ile nöral tüp defekti tanısı alan 33 gebe ile fetal anomalisi olmayan (Grup 2) sağlıklı 150 gebeden oluşmaktaydı. Çalışmamızdaki gebelerin tamamı nöral tüp defektinin varlığının, tipinin ve lokalizasyonunun belirlenmesi için yüksek rezolusyonlu ultrasonografi cihazıyla ayrıntılı olarak incelendi. Tespit edilen tüm nöral anomalilerin görüntüleri kaydedildi. Kontrol grubunu oluşturmak için fetal herhangi bir anomalisi olmayan sağlıklı 13-24. gebelik haftasındaki gebeler çalışmaya alındı. Tüm hastalar çalışma için bilgilendirildi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı. Tüm hastalar sigara kullanımı, akraba evliliği ve önceki gebeliğinde anomalili bebek öyküsü açısından araştırıldı. MPO geni (-463 G/A) promotor polimorfizmini araştırmak için EDTA'lı tüpe 2 cc maternal kan örneği alındı ve DNA izolasyonları tuzla çöktürme yöntemi ile yapıldı⁽¹²⁾. Cascorbi ve arkadaşlarından alınan protokole göre MPO (-463G/A) promotor polimorfizmi PCR-RFLP methoduyla araştırıldı (Resim 1)⁽¹³⁾. Elde edilen sonuçlar Ki-kare ve de-Finetti programı ile Hardy-Weinberg Eşitsizliği (HWE) açısından analiz edildi. Hastalar tüm demografik veriler için student t testi kullanılarak karşılaştırıldı.



Resim 1: Şekil 5. Etidyum bromid ile boyanmış MPO -463 promotor polimorfizmine ait (Acil enzim kesimi) DNA fragmentlerinin analizine ait örnek resim.

(M=DNA uzunluk cetveli, ND: Kesim uygulanmamış PCR ürünü, 1-4: GG-homozigot normal, 5,7:GA-heterozigot mutant, 6: AA-homozigot mutant).

SONUÇLAR

İki grup arasında maternal yaş, gravida ve gebelik haftası açısından bir fark saptanmadı (Tablo I). Sigara kullanımı, akraba evliliği ve önceki gebeliğinde anomalili bebek öyküsü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı (Tablo II). Kontrol grubunda 4 hastada önceki gebeliğinde anomalili bebek öyküsü vardı ve bunlar sırasıyla talipes ekinovarus, omfalosel, ventriküler septal defekt ve anal atreziydi. NTD grubunda ise iki hastanın önceki gebeliklerinde anomalili bebek öyküsü vardı (gastroşizis ve meningoşel). Bizim bu çalışmamızda en sık rastlanan fetal anomalili; meningoşel 19 hastada (%57.4), 7 hastada meningoşel (%21.3) ve 7 hastada anensefaliydi (%21.3). Myeloperoksidaz genotip dağılımı ile allel sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmamış ve her iki grupta da Hardy-Weinberg Eşitsizliği'nden (HWE) bir sapma gözlenmemiştir (Tablo III).

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri:

	Kontrol	Hasta	p değeri
Yaş	29.8±5.3	28.6±5.1	0.31
Gravida	3.5±2.3	3.4±1.6	0.20
Gebelik haftası	18.7±1.4	19.5±1.3	0.90

Tablo II: Hastaların sigara, akraba evliliği ve anomalili bebek öyküsü.

	Kontrol	NTD	P değeri
Sigara (var/yok)	14/150	2/33	0.89
Önceki gebeliklerde anomalili öyküsü (var/yok)	4/150	2/33	0.32
Akraba evliliği (var/yok)	7/150	4/33	0.77

Tablo III: Nöral tüp defektli fetusların annelerindeki MPO geni promotor (-463) polimorfizmi ile sağlıklı grubun karşılaştırılması.

MPO (-463)	Kontrol		NTD		p değeri
	N	%	N	%	
Genotipler					
GG	100	(66.6)	20	(60.6)	NS*
AG	43	(28.6)	10	(30.3)	NS*
AA	7	(4.6)	3	(9.1)	NS*

TARTIŞMA

Nöral tüp konsepsiyonun 22. gününden itibaren baş ile vertebral kolonun birleşme yerinden itibaren rostral ve kaudal yönde kapanmaya başlamaktadır. 24-26. günlerde rostral kapanma gerçekleşmezse kraniumda gelişme olmamakta ve anomalili (akrani-anensefali) ortaya çıkmaktadır. Gebeliğin 4. haftasından itibaren kapanması gereken kanalın posterior kısmının kapanmaması sonucunda ise spina bifida meydana gelmektedir⁽¹⁴⁾. Nöral tüp defektleri sendromlar, hastalıklar, maternal ve fetal risk faktörleri ile ilişkili olabilmektedir. Maternal fumonisin (*Fusarium verticillioides*) tüketimi, perikonsepsiyonel çinko eksikliği, parental mesleki maruziyet, bazı pestisidlere maruziyet, düşük sosyoekonomik durum, fetal alkol sendromu, VANGL1 gene mutasyonu, endotelial nitrik oksit sentetaz (NOS3) geninde tek nükleotid polimorfizmleri nöral tüp defektinin oluşumunda rol oynamaktadır⁽⁸⁾. Nitrik oksit (NO), methionin sentaz aktivitesini inhibe ederek homosisteinin remetilasyonunu ve uygun nörolasyonu engellemektedir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Spina bifidada vertebra arklarının birleşmesinde sorun olmaktadır. Spina bifida okkültada defekt yalnızca kemik arka meydana gelmektedir⁽¹⁸⁾. Spina bifida aperta ise meningoşel, myelomeningoşel, myelosistozel ve myeloşizis olarak 4 tipte gözlenmektedir.

Tedavi edilen izole spina bifidalı infantların %80-90'ı değişen derecelerde engelli olarak yaşamaktadırlar. Sonuç olarak nörolojik fonksiyonu etkileyen faktörler, defektin yeri ve büyüklüğü, nöral dokunun maruz kaldığı travma, cerrahi kapamanın zamanlaması, ilişkili ventrikülomegalinin düzeyi, enfeksiyon gibi komplikasyonların varlığıdır⁽¹⁷⁾.

Myeloperoksidaz düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonu ile nitrik oksidin tüketimine yol açmaktadır⁽¹⁾. Bu olaylar endotel disfonksiyonuna, birçok oksidatif ürüne ve serbest oksijen radikallerinin oluşumuna yol açarak aterosklerotik lezyonların

başlamasında ve ilerlemesinde etkindir⁽²⁾. Lipoproteinlerin oksidasyonunu sağlayarak tirozin rezidülerinin nitrazasyonunu da katalize etmektedir. Bu nedenle endotel aracılı nitrik oksidin azalmasına neden olmaktadır. Bir kez dolaşıma girdiğinde, MPO heparin glikozaminoglikana bağlanarak subendotelial aralığa geçmekte ve endotel hücre matriksinde birikmektedir. Bu nedenle güçlü bir reaktif oksijen kaynağıdır, nitrojen yüzeyleri ve antioksidanları tüketmektedir. Aktive MPO nitrit ve nitrik oksidin oksidasyonunu katalize ederek proteinlerin tirozinlerinin nitrasyonuna neden olmaktadır. Plasentanın kan damarlarında ve annenin periferik dolaşımında artmış nitrotirozin preeklampsi süresince damarlarda aşırı MPO reaktivitesini göstermektedir^(19,20). Brown ve arkadaşları embriyonik NOS3 G894T genotipini spina bifida ile önemli derecede ilişkili bulmuşlardır⁽²¹⁾. Van Der Linden ve arkadaşları NOS3 894 TT genotipinin annelerde ve çocuklarda spina bifida riskini artırmadığını savunmaktadırlar. Bununla birlikte, maternal NOS3 894 GT/TT genotipinin spina bifidadan etkilenmiş çocuk sahibi olma riskini maternal MTHFR 677 TT genotipi ile veya artmış plazma homosistein seviyesi ile birlikte ise artırdığını göstermişlerdir⁽²²⁾. 2005 yılında yapılan bir çalışmada pankreas kanserli hastalarda MTHFR C677T polimorfizmi inceleyerek homozigot TT genotipi olanlarda enzim aktivitesinin 2 kat daha düşük olduğu ve kanser riskinin 2 kat yükseldiğı gösterilmiştir⁽²³⁾. Ayrıca pankreas kanserli hastalarda MPO -G463A polimorfizmi incelenmiş ve GG homozigot genotipinin kontrol grubuna göre daha yaygın olduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁾.

MPO geni promotor bölgesinde ortak bir nükleotid polimorfizmi (SNP) içermektedir. Bu (-G463A) baz dizilimi SP1 bağlanma bölgesinde tanımlanmıştır ve burada A alleli bulunması mRNA yapımını azaltmakta, bu da G allelinden 25 kat daha az transkripsiyon aktivitesine yol açmaktadır. Bu, SP1'e bağlanmayı azaltarak inflamasyonun gücünü azaltmaktadır⁽²⁵⁾. Homozigot AA allelerini taşıyanlarda akciğer kanseri riskinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur⁽²⁶⁾. Homozigot GG genotipi ise sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş hastalarda uzun süreli tüm mortalite oranlarını artırmaktadır⁽²⁷⁾. Bu artışın endotel disfonksiyonuna yol açarak aterosklerotik lezyonu başlatmasıyla ilişkili olduğu savunulmaktadır. GG genotipi hepatik fibrozis, multipl sklerozis ve kistik fibrozis gibi hastalıkların ilerlemesi ve kötü prognozuyla ilişkili bulunmuştur

(28-30). Bizim bu yeni çalışmamızda NTD saptanan gebelerde %60.6 oranında GG, %30.3 oranında AG ve %9.1 oranında AA genotipi belirlendi ve kontrol grubuna göre allel frekansında farklılık belirlenmedi. Bölgemizde sıkça görülen akraba evliliğinin allel frekansını da etkilemiş olabileceğı ihtimali mevcuttur. Bu nedenle çalışmanın daha geniş hasta popülasyonunda da yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak; MPO gen polimorfizmleri ile ilgili literatürde 460'ın üzerinde makale yer almasına rağmen NTD ile ilişkisi ilk olarak bu çalışmada araştırılmış ve MPO -463G/A promotor polimorfizmi açısından NTD'li çocuğa sahip anneler ile sağlıklı çocuğa sahip annelerin arasında anlamlı bir farklılığın bulunmadığı saptanmıştır. Bundan sonraki aşamada ise MPO genine ait diğer polimorfizmler ile literatürde yer alan NOS3, MTHFR vb. genlerin çalışılmasına karar verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Apple FS, Wu AH et al. Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of The IFCC. Future Biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. Clin Chem 2005; 51: 810- 24.
2. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesion in sudden cardiac ischemic death. N Eng J Med 1984; 310: 1137- 40.
3. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. J Leukoc Biol 2005; 77: 598- 625.
4. Naruko T, Ueda M et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. Circulation 2002; 106: 2894- 900.
5. Libby P. Current concepts of pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104: 365- 72.
6. Vita JA, Brennan M-L et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. Circulation 2004; 110: 1134- 9.
7. Reynolds WF, Chang E, Douer D, Ball ED, Kanda V. An allelic association implicates myeloperoxidase in the etiology of acute promyelocytic leukemia. Blood 1997; 90: 2730- 7.
8. Chen CP. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects. Taiwan J Obstet Gynecol 2008; 47: 267- 72.
9. Weil M, Abales R, Nachmany A, Gold V, Michael E. Folic acid rescues nitric oxide-induced neural tube closure defects. Cell Death Differ 2004; 11: 361- 3.

10. Moore CA, Li S, Li Z, et al. Elevated rates of severe neural tube defects in high-prevalence area in northern China. *Am J Med Genet* 1997; 73: 113- 8.
11. Chang TI, Horal M, Lain SK, Wang F, Patel R, Loeken MR. Oxidant regulation of gene expression and neural tube development: Insights gained from diabetic pregnancy on molecular causes of neural tube defects. *Diabetologia*. 2003; 46: 538- 45.
12. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988; 16: 1215.
13. Cascorbi I, Henning S, Brockmüller J, Gephart J Meisel C, Müller JM, Loddenkemper R. Substantially reduced risk of cancer of the aerodigestive tract in subjects with variant -463A of the myeloperoxidase gene. *Cancer Res*. 2000; 60: 644- 9.
14. Ermiş BH, Erdoğan C. Bölüm 11a Merkezi Sinir Sistemi Anomalileri. In: Bektaş MS, Demir N, Koç A, Yüksel A *Obstetrik Maternal-Fetal tıp & Perinatoloji*, Ankara, 2001: 283-99.
15. Traister A, Abashidze S, Gold V, Plachta N, Karchovsky E, Patel K et al. Evidence that nitric oxide regulates cell cycle progression in the developing chick neuroepithelium. *Dev Dyn* 2002; 225: 271- 6.
16. Nachmany A, Gold V, Tsur A, Arad D, Weil M. Neural tube closure depends on nitric oxide synthase activity. *J Neurochem* 2006; 96: 247-53.
17. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom LS, Hauth CJ, Gilstrap III CL, Wenstrom DK, Williams *Obstetrics* 22 nd ed. New York, 2005: 285- 312.
18. Baltacı V. Bölüm 5. Genetik In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds). *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi* (2. Baskı). Ankara, 2006: 75- 101.
19. Baldus S, Eiserich JP, Mani A et al. Endothelial transcytosis of myeloperoxidase confers specificity to vascular ECM proteins as targets of tyrosine nitration. *J Clin Invest* 2001; 108: 1759-70.
20. Hazen SL, Zhang R, Shen Z et al. Formation of nitric oxide-derived oxidants by myeloperoxidase in monocytes: pathways for monocyte-mediated protein nitration and lipid peroxidation in vivo. *Circ Res* 1999; 85: 950- 8.
21. Brown KS, Cook M, Hoess K, Whitehead AS, Mitchell LE. Evidence that the risk of spina bifida influenced by genetic variation at the NOS3 locus. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 101- 6.
22. Van Der Linden IJM, Heil SG, den Heijer M, Blom HJ. The 894G>T variant in the endothelial nitric oxide synthase gene and spina bifida risk. *J Hum Genet* 2007; 52: 516- 520.
23. Li D, Ahmed M, Li Y, et al. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1470- 6.
24. Wheatley-Price P, Asomaning K, Reid A. Myeloperoxidase and superoxide dismutase polymorphism are associated with an increased risk of developing pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2008; 112: 1037- 42.
25. Askari AT, Brennan ML, Zhou X, Drinko J, Morehead A, Thomas J, et al. Myeloperoxidase and plasminogen activator inhibitor 1 play a central role in ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112: 2812- 20.
26. Chevrier I, Stucker I, Houllier AM, et al. Myeloperoxidase: new polymorphisms and relation with lung cancer risk. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 729- 39.
27. Rudolph V, Rudolph TK, Kubala L, et al. A myeloperoxidase promoter polymorphism is independently associated with mortality in patients with impaired left ventricular function. *Free Radical Biology&Medicine* 2009.
28. Reynolds WF, Patel K, Pianko S, et al. A genotypic association implicates myeloperoxidase in the progression of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Genes Immun* 2002; 3: 345- 9.
29. Nagra RM, Becher B, Tourtellotte W. Immunohistochemical and genetic evidence of myeloperoxidase involvement in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1997; 78: 97- 107.
30. Reynolds WF, Sermet-Gaudelus I, Gausson V. Myeloperoxidase promoter polymorphism -463G is associated with more severe clinical expression of cystic fibrosis pulmonary disease. *Mediators Inflammation* 2006; 36: 23- 7.