

한국인 건선 환자에서의 IL-1B (-511, +3954)와 IL-1RN 유전자의 다양성 조사

가톨릭대학교 의과대학 미생물학교실, ¹피부과교실

김양겸 · 표철우 · 김태윤¹ · 김태규

Investigation of IL-1B (-511, +3954) and IL-1RN Gene Polymorphisms in Korean Psoriasis Patients

Yang-Kyum Kim, Chul-Woo Pyo, Tae-Yoon Kim¹ and Tai-Gyu Kim

Departments of Microbiology and ¹Dermatology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background: Psoriasis is an inflammatory skin disorder that is characterized by a marked proliferation of keratinocytes, vascular dilation and leukocyte infiltration. Cytokines play important roles in the pathogenesis of inflammatory disorders. An overexpression of proinflammatory cytokines was characterized in psoriasis plaque. Among these cytokines, IL-1 β is major pro-inflammatory cytokine synthesized during the infection and inflammatory process. The IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) competes for the same IL-1 receptor for IL-1 α and -1 β , which prevents activation of the target cells. Three single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the IL-1 β gene have been reported at position -31, -511 and +3954. Within the IL-1Ra gene (IL-1RN), there is a variable number of tandem repeats (VNTR) of an 86 bp length in intron 2. These polymorphisms related to cytokine production and associated with various diseases. **Methods:** We investigated the polymorphisms of IL-1B (promoter -511 and +3954) and IL-1RN on 114 psoriasis patients and 311 healthy normal controls in Korean. We performed PCR-RFLP on single nucleotide polymorphisms (SNPs) of IL-1B (promoter -511 and +3954) and fragment analysis on IL-1RN 86 bp VNTR polymorphism. **Results:** The frequency of IL-1B -511*1 allele (patients vs. controls; 50.0% vs. 42.3%, RR=1.4) was significantly increased and IL-1B -511*2 allele (patients vs. controls; 50.0% vs. 57.7%, RR=0.7) decreased in psoriasis patients compared to normal controls. We also analyzed the IL-1B -511 polymorphism according to patients' characters (age of onset, sex and family history). The IL-1B -511 alleles were significantly associated in patients with male and family history than health normal controls. There were no significant associations of IL-1B +3954 and IL-1RN polymorphisms with psoriasis patients. **Conclusion:** These results suggest that the polymorphism of IL-1B -511 could be genetic susceptibility to psoriasis in Koreans. (*Immune Network* 2003;3(3):242-247)

Key Words: IL-1B, IL-1RN, polymorphism, psoriasis, Korean

서론

건선의 질환 발생 과정에서 T 세포가 중요한 역할을 한다는 여러 증거가 보고되어 있는데, 조직학적으로 건선 환자의 표피 과증식(epidermal hyperproliferation)은 피부에 T 세포의 침윤, 특히 CD4+ T 세포에 의해 일어난다(1,2). 이러한 사실로, T 세포 활성화에 관여하는 조절 인자인 사이토카인(cytokine)이 건선 발생에서 중요한 역할

책임저자 : 김태규, 가톨릭대학교 의과대학 미생물학교실

☎ 137-701, 서울시 서초구 반포동 505

Tel: 02-590-1222, Fax: 02-3476-7355

E-mail: kimtg@cmc.cuk.ac.kr

본 연구는 한국과학기술부의 국가지정 연구실 연구비 지원으로 수행되었음(M1-0104-00-0266).

을 할 것으로 생각된다. IL-1 (Interleukin-1)은 각질형성세포(keratinocytes)의 손상 시에 방출되어 섬유모세포가 프로스타글란딘(prostaglandins)과 아교질분해효소(collagenase)를 생산하고, 내피 세포에서 셀렉틴(selectin)을 분비하며 화학 주성이 있는 림프구가 환부에 도착하도록 주변분비 신호(paracrine signal)로 작용을 한다(3,4). 또한 IL-1은 자가분비 신호(autocrine signal)로 주변의 정상 각질형성세포를 자극하여 활성화시킨다(5). 활성화된 각질형성세포는 과증식되며 많은 성장 인자와 사이토카인을 만들어 염증성 상처 치유과정에 작용을 한다. 피부에서 IL-1, IL-1Ra (IL-1 receptor antagonist), IL-1 수용체의 발현 양의 변화가 많은 피부질환과 연관되어 있다고 보고되었는데, 특히 IL-1 β 와 IL-1Ra의 균형이 질환 발병에 영향을 주는 것으로 알려졌다(6-8).

IL-1 유전자 군(IL-1A, IL-1B and IL-1RN)은 인간 염색체 2q12-q13에 위치하며, 각 유전자는 특이적인 다양성 부위를 갖고 있다(9). IL-1B 유전자의 다양성은 생체와 실험관 내에서 IL-1 β 의 생산에 영향을 주는 것으로 보고되었다(10, 11). IL-1B는 promoter (-31 and -511)와 exon 5 (+3954)에 다양성 부위를 갖고 있으며 두 부위 모두 C-T 염기 변이이며, IL-1B +3954의 T 대립유전자는 IL-1 β 의 발현과의 직접적인 연관성이 보고되었다(12-15). IL-1RN 유전자는 intron 2에 86 염기 쌍 서열이 2~6 개씩 반복하는 다양성 서열(VNTR, Variable Number of Tandem Repeats)을 갖고 있으며, 대립유전자 2 (IL-1RN*2; 두 번 반복)는 시험관 내에서 IL-1 β 의 생산 증가와 연관되어 있다(16). 이러한 다양성은 여러 질병과 연관성이 보고되었다(17-23).

지금까지 밝혀진 건선 관련 유전자 대부분이 6번 염색체에 존재하고 있는 것으로 알려졌으며 최근에 밝혀진 유전자와 이미 기능을 알고 있는 유전자가 건선과 연관성이 있는지 조사되고 있다(24,25). 하지만 이러한 유전자의 변이가 어떻게 건선에 관여하는지에 대해서는 거의 알려진 것이 없으므로 건선 관련 유전자의 연구가 필요하다. 이에 본 연구에서는 한국인 건선 환자에서 IL-1B (-511과 +3954)와 IL-1RN의 유전자 다양성을 비교 조사하여 건선과의 연관성을 밝히고자 하였다.

재료 및 방법

대상 및 DNA 분리. 본 연구에서는 한국인 건선 환자 114명과 정상한국인 311명을 대상으로 DNA를 분리 획득하였다(26). 요약하면 혈액 3~4 ml에서 밀도 구배 원심분리방법으로 림프구를 분리한 후 10 ml PBS로 2회 세척한 림프구를 K buffer (50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl, pH 8.3, 2.5 mM MgCl₂, 0.5% Tween 20, 100 μ g/ml proteinase K) 100 μ l에 현탁시킨 후 56°C에서 1시간 동안 반응시킨 뒤 proteinase K의 활성을 억제하기 위해서

95°C에서 10분간 반응하였다.

PCR-RFLP (Restriction fragment length polymorphism) 방법을 이용한 IL-1B (-511과 +3954) 대립유전자 형별. IL-1B -511과 +3954의 유전자 다양성은 이전 연구에서 사용된 방법으로 하였으며, 각 유전자 다양성을 분석하기 위한 각각의 primer 염기서열은 다음과 같다(13,23).

IL-1B (-511) sense 5'-TGG CAT TGA TCT GGT TCA TC-3'
IL-1B (-511) anti-sense 5'-GTT TAG GAA TCT TCC CAC TT-3'
IL-1B (+3954) sense 5'-GTT GTC ATC AGA CTT TGA CC-3'
IL-1B (+3954) anti-sense 5'-TTC AGT TCA TAT GGA CCA GA-3'

PCR은 총 부피 20 μ l로 실시하였는데, 각 조성은 10 \times buffer (500 mM KCl, 100 mM Tris-HCl, pH 8.3, 15 mM MgCl₂), 2 mM dNTPs, 특이적 primer 1 pM, DNA 200ng, Taq DNA polymerase 1 unit (5 U/ μ l; Boehringer Mannheim, GmbH, Mannheim, German)이다. Perkin Elmer 9600 thermocycler (PB biosystems, Foster City, CA, USA)를 사용하여 다음과 같은 온도 조건에서 실시하였다: (1) IL-1B -511: 95°C에서 5분간 1회, 95°C 30초(denaturation), 60°C 30초(annealing), 72°C 40초(elongation)를 35회 실시한 뒤, 마지막으로 72°C에서 10분간 반응시켰다. (2) IL-1B +3954: 95°C에서 5분간 1회 후 95°C 30초(denaturation), 55°C 30초(annealing), 72°C 40초(elongation)를 35회 실시한 후 마지막으로 72°C에서 10분 반응시켰다. 증폭된 PCR 생산물을 각각 특이적 제한 효소 Ava I (IL-1B -511, 5 U/ μ l, Boehringer Mannheim)과 Taq I (IL-1B +3954, 5 U/ μ l, Boehringer Mannheim)으로 37°C에서 2시간 반응하여 절단한 후 2% agarose gel에 전기영동 한 뒤 ethidium bromide로 염색하여 결과를 확인하였다. IL-1B -511 다양성에서는 PCR 증폭산물의 크기는 304 bp로 Ava I의 인지서열이 존재하는 IL-1B -511 대립유전자1 (IL-1B -511*1; C)은 190 bp와 114 bp로 절단되며, IL-1B -511 대립유전자 2 (IL-1B -511*2; T)는 304 bp로 절단되지 않는다. IL-1B +3954에서는 249 bp의 PCR 증폭산물이 얻어지며 IL-1B +3954 대립유전자1 (IL-1B +3954*1; T)이 존재하면 135 bp와 114 bp로 절단되며, IL-1B +3954 대립유전자 2 (IL-1B +3954*2; C)는 Taq I의 인지 서열이 존재하지 않아 절단되지 않는다 (Fig. 1).

IL-1RN 반복부위(VNTR) 유전자 형별. IL-1RN의 exon 2에 위치하는 86 bp의 동일한 염기 반복 서열의 다양성을 분석하기 위한 primer는 다음과 같다(23).

IL-1RN sense 5'-CTC AGC AAC ACT CCT AT-3'
IL-1RN anti-sense 5'-TCC TGG TCT GCA GGT AA-3'

PCR은 총 부피 20 μ l로 실시하였는데, 각 조성은 10 \times buffer (500 mM KCl, 100 mM Tris-HCl, pH 8.3, 15 mM MgCl₂), 2 mM dNTPs, 특이적 primer 1 pM, DNA 200 ng, *Taq* DNA polymerase 1 unit (5 U/ μ l; Boehringer Mannheim)이다. Perkin Elmer 9600 thermocycler (PB biosystems)를 사용하여 다음과 같은 온도 조건하에서 실시하였다; 95°C에서 5분간 1회, 95°C 30초(denaturation), 60°C 2분(annealing), 72°C 1분(elongation)을 5회, 95°C 30초(denaturation), 60°C 1분(annealing), 72°C 1분(elongation)을 25회를 실시한 뒤, 마지막으로 72°C에서 10분간 반응시켰다. 증폭된 PCR 생산물은 2% agarose gel에 전기영동한 뒤 ethidium bromide로 염색하여 확인하였다. 대립유전자 1~5 (IL-1RN*1~IL-1RN*5)는 다음과 같이 명명하였다; 대립유전자 1 (4번 반복, IL-1RN*1, 410 bp), 대립유전자 2 (2번 반복, IL-1RN*2, 240 bp), 대립유전자 3 (5번 반복, IL-1RN*3, 500 bp), 대립유전자 4 (3번 반복, IL-1RN*4, 325 bp), 대립유전자 5 (6번 반복, IL-1RN*5,

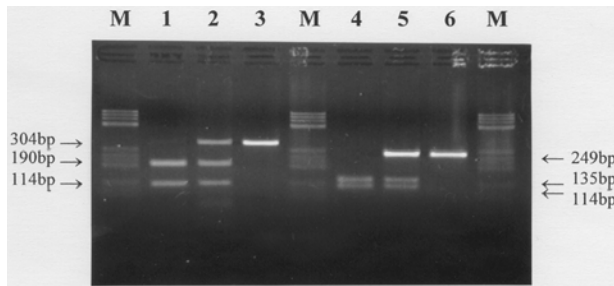


Figure 1. Results of restriction enzyme digestion of IL-1B -511 and +3954 gene polymorphism. M indicate DNA size maker, Lane 1-3 of the treatment with *Ava* I on amplified portion of IL-1B-511 ; lane 1: IL-1B-511*1/1 (190 bp, 114 bp), lane2: IL-1B -511*1/2 (304 bp, 190 bp and 114 bp), lane 3: IL-1B-511*2/2 (304 bp). Lane 4-6 of *Taq* I on amplified portion IL-1B +3954 ; lane 4: IL-1B+3954*1/1 (135 bp, 114 bp), lane2: IL-1B +3954*1/2 (249 bp, 135 bp and 114 bp) lane 3: IL-1B+3954*2/2 (249 bp).

595 bp)(Fig. 2).

자료 분석. 검사 결과의 통계적 유의성은 대상이 5예 이상인 경우는 Chi-square 검정으로 하고 5예 이하인 경우는 two-tailed Fisher's 검정으로 시행하였다. 상대 위험도 (Relative risk, RR) 값은 Woolf 혹은 Haldane's 방법을 수정하여 사용하였다(27).

결 과

IL-1B -511, IL-1B +3954, IL-1RN 대립유전자 비교.

건선 환자군과 정상군을 비교했을 때, 환자군에서 IL-1B -511*1 대립유전자(환자 vs. 정상인; 50.0% vs. 42.3%, RR=1.4, $p < 0.05$)의 빈도가 유의하게 증가하였고, IL-1B -511*2 대립유전자(환자 vs. 정상인; 50.0% vs. 57.7%, RR=0.7, $p < 0.05$)의 빈도는 유의하게 감소하였다. 환자군과 정상군에서 IL-1B +3954와 IL-1RN의 다양성을 조사하였지만, 두 군 간의 차이는 보이지 않았다(Table I, II).

임상 특징에 따른 IL-1B -511 대립유전자 빈도. 건선 환자군을 질병의 발생 나이, 성별, 가족력 등의 임상 특

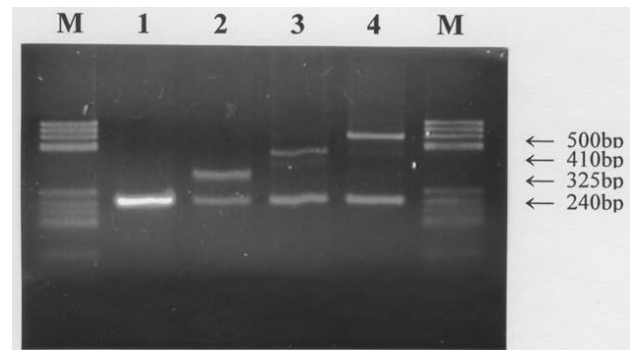


Figure 2. Fragment analysis on IL-1RN 86 bp VNTR polymorphism. Lane 1: IL-1RN*2 (240 bp), lane 2: IL-1RN*2/4 (240 bp, 325 bp), lane 3: IL-1RN*2/1 (240 bp, 410 bp) and lane 4: IL-1RN*2/3 (240 bp, 500 bp).

Table I. Comparison of the IL-1B -511 and IL-1B +3954 polymorphism between psoriasis patients and normal controls in the Korean population

IL-1B -551	Psoriasis n=114 (%)	Normal n=311 (%)	IL-1B +3954	Psoriasis n=114 (%)	Normal n=311 (%)
Genotype			Genotype		
1-1	29 (25.4)	61 (19.6)	1-1	104 (91.2)	285 (91.6)
1-2	56 (49.1)	141 (45.3)	1-2	10 (8.8)	23 (7.4)
2-2	29 (25.4)	109 (35.0)	2-2	0	3 (1.0)
Allele			Allele		
1	114 (50.0) ^a	263 (42.3)	1	218 (95.6)	593 (95.3)
2	114 (50.0) ^b	359 (57.7)	2	10 (4.4)	29 (4.7)

a: RR=1.37, $p < 0.05$; b: RR=0.73, $p < 0.05$

징으로 구분하여 IL-1B -511 대립유전자의 빈도를 비교 분석하였다(Table III). 발병 시기에 따른 분류에서는 30세를 기준으로 하여 30세 이전에 발병한 환자군을 type I으로 30세 이후에 발병한 환자군을 type II로 구분하여 관찰하였다(28). 조사 결과, type II에서 IL-1B -511*1/1 (환자 vs. 정상인; 33.3% vs. 19.6%)과 IL-1B -511*1 대립유전자(환자 vs. 정상인; 51.9% vs. 42.3%)의 빈도가 증가하였고, type I에서 IL-1B -511*2/2 (환자 vs. 정상인; 24.1% vs. 35.0%)의 빈도가 감소하였지만 통계적인 유의성은 보이지 않았다. 성에 따른 구분에서 남자 환자군에서 IL-1B -511*1/1 (환자 vs. 정상인; 33.9% vs. 19.6%, $RR=2.1$, $p<0.02$)과 IL-1B -511*1 대립유전자(환자 vs. 정상인; 55.4% vs. 42.3%, $RR=1.7$, $p<0.02$)의 빈도가 유의하게 증가하였고, IL-1B -511*2 대립유전자(환자 vs. 정상인; 44.6% vs. 57.7%, $RR=0.6$, $p<0.02$)의 빈도가 통

계적으로 유의하게 감소하였다. 가족력의 유무에 따라 구분하여 비교 조사한 결과, 가족력을 갖고 있는 환자군에서 IL-1B -511*1/1 (환자 vs. 정상인; 34.3% vs. 19.6%, $RR=2.1$, $p<0.05$)의 빈도와 IL-1B -511*1 대립유전자(환자 vs. 정상인; 57.1% vs. 42.3%, $RR=1.8$, $p<0.02$)의 빈도가 유의하게 증가하였고, IL-1B -511*2 대립유전자(환자 vs. 정상인; 42.9% vs. 57.7%, $RR=0.6$, $p<0.02$)의 빈도는 유의하게 감소하였다.

고 찰

건선은 환경적 요인과 유전적 요인이 복합적으로 작용을 하는 질병으로 많은 연구에도 불구하고 발병 기작이 정확하게 밝혀지지 않았다. 사이토카인은 건선 발병 과정에 핵심적인 역할을 하는 것으로 인식되어 사이토카인을 암호화하는 유전자들은 질환의 감수성(susceptibility)과 경중도(severity)에 대한 잠재적인 후보 유전자 표지자로서 연구되고 있다. IL-1은 단핵구(monocyte)와 대식세포(macrophage)에서 분비되는 면역 조절 기능을 가진 잠재적 염증 사이토카인으로 건선 환부에 매우 높은 양이 분포하며, 염증 반응 시 생체 내 여러 세포주에서 이차 사이토카인 연쇄 반응을 유도한다(3). 또한, IL-1 β 의 양은 질병의 경중도와 일치하는 것으로 보고되었다(29,30). IL-1B 및 IL-1RN 유전자의 다양성은 IL-1 β 와 IL-1Ra의 생산에 영향을 주며(10,11), 여러 감염성 질환 및 자가면역성 질환과 연관성을 갖는 것으로 보고되었다(17-23). 본 연구에서는 한국인 건선 환자에서 IL-1B와 IL-1RN 유전자 다양성과의 연관성을 연구 조사하였다.

건선 환자와 정상인 사이에서 IL-1B -511 유전자의 다양성을 비교한 결과, 환자군에서 IL-1B -511*1 대립유전자의 빈도가 유의하게 증가하였고, IL-1B -511*2 대립유전자의 빈도는 유의하게 감소하였다(Table I). 건선 환자군을 질병의 발생 나이, 성별, 가족력 등의 임상 특징으로 구분하여 IL-1B -511 대립

Table II. Comparison of the IL-1RN VNTR polymorphism between psoriasis patients and normal controls in the Korean population

IL-1RN	Psoriasis n=114 (%)	Normal n=311 (%)
Genotype		
A1/A1	93 (81.6)	262 (84.2)
A1/A2	15 (13.2)	38 (12.2)
A1/A3	1 (0.9)	4 (1.3)
A1/A4	4 (3.5)	6 (1.9)
A2/A2	0	1 (0.3)
A2/A3.4	0	0
A3/A3	1 (0.9)	0
Gene		
A1	206 (90.4)	572 (92.0)
A2	15 (6.6)	40 (6.4)
A3	3 (1.3)	4 (0.6)
A4	4 (1.8)	6 (1.0)

Table III. Comparison of IL-1B -511 in the psoriasis patients groups with each clinical characteristics

IL-1B -511	Age of onset		Sex		Family history		Normal n=311 (%)
	Type I n=87 (%)	Type II n=27 (%)	Female n=58 (%)	Male n=56 (%)	Yes n=35 (%)	No n=79 (%)	
Genotype							
1-1	20 (23.0)	9 (33.3)	10 (17.2)	19 (33.9) ^a	12 (34.3) ^d	17 (21.5)	61 (19.6)
1-2	46 (52.9)	10 (37.0)	32 (55.2)	24 (42.9)	16 (45.7)	40 (50.6)	141 (45.3)
2-2	21 (24.1)	8 (29.6)	16 (27.6)	13 (23.2)	7 (20.0)	22 (27.8)	109 (35.0)
Allele							
1	86 (49.4)	28 (51.9)	52 (44.8)	62 (55.4) ^b	40 (57.1) ^c	74 (46.8)	263 (42.3)
2	88 (50.6)	26 (48.1)	64 (55.2)	50 (44.6) ^c	30 (42.9) ^f	84 (53.2)	359 (57.7)

a: $RR=2.1$, $p<0.02$; b: $RR=1.7$, $p<0.02$; c: $RR=0.6$, $p<0.02$; d: $RR=2.1$, $p<0.05$; e: $RR=1.8$, $p<0.02$; f: $RR=0.6$, $p<0.02$

유전자의 빈도를 비교 분석하였다(Table III). IL-1B -511*1/1 대립유전자는 남자 환자군과 가족력을 갖고 있는 환자군에서 유의하게 증가하는 것을 관찰하였다. 발병 시기에 따른 조사에서는 후기 건선 발생 환자군인 type II에서 IL-1B -511*1/1 대립유전자(환자 vs. 정상인; 33.3% vs. 19.6%)가 환자군에서 증가됨이 관찰되었지만 조사된 수가 적어 통계적인 유의성은 나타나지 않았다. Reich 등은 IL-1B -511*1/1 대립유전자를 갖고 있는 개인이 IL-1Ra/IL-1 β 의 비율이 IL-1B -511*2를 가지고 있는 개인보다 상대적으로 유의하게 증가한다는 것을 보고하였다(31). 이러한 결과는 IL-1B -511 다양성이 IL-10의 반 염증성 효과에 영향을 준다는 것을 보여주며, 이는 IL-1B -511*1/1 대립유전자가 IL-1B -511*2보다 IL-10에 의한 더 큰 반 염증성 반응과 연관성을 갖는다는 것을 제시한다. 또한 IL-1B -511*1 대립유전자가 IL-1Ra의 과발현과 연관성을 갖는다는 것을 제시하여 준다(31), 앞선 연구 보고에서 정상 각질층(stratum corneum, SC)에서 IL-1Ra의 비율이 태양 빛에 노출된 얼굴 피부에서 노출되지 않은 피부에 비해 많이 증가되고(32), 특히 IL-1Ra가 건선 환자에서 증가된다는 것이 보고되었다(33,34). 여러 연구에서 IL-1Ra 과발현과 연관성을 갖는 IL-1RN*2 대립유전자와 IL-1B -511*1 대립유전자 사이의 연관성이 밝혀졌다(35). 부가적으로 IL-1B -511*1/1은 후기 건선 발생 환자군, 남성군 및 가족력이 있는 군에서 정상인과 비교 시 유의하게 증가됨이 보고되었다(31). 이와 같은 결과는 한국인 건선 환자군에서 IL-1B -511*1 대립유전자가 질환의 발생 과정에서 반 염증성 사이토카인 반응에 영향을 미치는 유전자 감수성 인자임을 제시한다. 또한 이러한 대립유전자는 한국인 건선 환자의 임상적 특징, 즉 발생 시기, 성별, 가족력과 연관성을 갖는다는 것을 제시하여 준다.

결론적으로 본 연구에서는 한국인 건선 환자와 IL-1B와 IL-1RN 대립유전자간의 연관성을 조사하여 IL-1B -511 대립유전자가 건선과 연관성을 갖는다는 것을 밝혔다. 이러한 IL-1B -511 대립유전자는 한국인 건선 환자의 질환 발생 과정 및 임상적 특징에 영향을 미치는 유전적 감수성 인자로 작용할 것으로 생각된다. 앞으로 반 염증성 사이토카인을 포함하는 더 많은 사이토카인의 유전적 다양성과 건선과의 연관성 조사하여 한국인에서 건선 발생과 각 사이토카인 유전자 다양성, 질환의 특징별 연관성을 밝힐 예정이다.

참 고 문 헌

1. Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Fry L: Psoriasis is a disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T

- lymphocyte. *Immunol Today* 7;257-259, 1986
2. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ: Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest* 94; 202-209, 1994
3. Tomic-Canic M, Komine M, Freedberg IM, Blumenberg M: Epidermal signal transduction and transcription factor activation in activated keratinocytes. *J Dermatol Sci* 17;167-181, 1998
4. Dinarello CA, Wolff SM: The role of interleukine-1 in disease. *N Engl J Med* 328;106-113, 1993
5. Kupper TS: Role of epidermal cytokines. In: Oppenheim JJ, Shevach EM eds.: *Immunophiology The Role of Cells and cytokines in immunity and inflammation*, p 285-305, London: Oxford University Press, 1990
6. Fell HB, Jubb RW: The effect of synovial tissue on the breakdown of articular cartilage in organ culture. *Arthritis Rheum* 20;1359-1371, 1997
7. Arend WP: The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine Cytokine Growth Factor Rev* 13;323-340, 2002
8. Kuffer TS. The activated keratinocytes: A model for inducible cytokine production by non-bone marrow-derived cells in cutaneous inflammatory and immune responses. *J Invest Dermatol* 94;146s-150s, 1990
9. Nicklin MJ, Weith A, Duff GW: A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukine-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist genes. *Genomics* 19;382-284, 1994
10. Hukkoneen J, Laippala P, Hurme M: A rare allele combination of the interleukine-1 gene complex is associated with high interleukine-1 beta plasma levels in healthy individuals. *Eur Cytokine Netw* 11;251-255, 2000
11. Buches N, Di Giovine FS, Silvestri T, Vanneier E, Duff GW, Miossec P: IL-1B and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: interaction with their plasma levels. *Gene Immun* 2;222-228, 2001
12. McDowell TL, Symons JA, Ploski R, Forre O, Duff GW: A genetic association between juvenile rheumatoid arthritis and a novel interleukin-1 alpha polymorphism. *Arthritis Rheum* 38; 221-228, 1995
13. Di Giovine FS, Takhsh E, Blakemore AI, Duff GW: Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1 beta gene (IL1 beta). *Hum Mol Genet* 1;450, 1992
14. Bioque G, Crusius JB, Koutroubakis I, Bouma G, Kostense PJ, Meuwissen SG, Pena AS: Allelic polymorphism in IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) genes in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 102;379-283, 1995
15. Pociot F, Molvig J, Wogensens L, Worsaae H, Nerup J: A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta(IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest* 22;396, 1992
16. Tarlow JK, Blakemore AI, Lennard A, Solari R, Hughes HN, Steinkasser A, Duff GW: Polymorphism in human intracellular receptor antagonist 2 is caused by variable numbers of an 86 bp tandem repeat. *Hum Genetics* 91;403-404, 1993
17. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS: Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 404;398-402, 2000
18. Hamajima N, Matsuo K, Saito T, Takima K, Okuma K, Yamao K, Tominaga S: Interleukin 1 polymorphism, lifestyle factors, and helicobacter pylori infection. *Jpn J Cancer Res* 92;383-389, 2001
19. Langdahl BL, Lokke E, Carstens M, Stenkjaer L, Eriksen EF: Osteoporotic fractures are associated with an 86-base pair repeat polymorphism in the interleukin-1-receptor antagonist gene but

- not with polymorphism in the interleukin-1 beta gene. *J Bone Miner Res* 15;402-414, 2000
20. Blakemore AI, Tarlow JK, Cork MJ, Gordon C, Emery P, Duff GW: Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism as a disease severity factor in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 37;1380-1385, 1994
 21. Mansfield JC, Holden H, Tarlow JK, Di Giovine FS, McDowell TL, Wilson AG, Holdsworth CD, Duff GW: Novel genetic association between ulcerative colitis and the anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist. *Gastroenterology* 106; 638-642, 1994
 22. Schrijver HM, Crusius JBA, Uitdehaag BMJ, Garcia Gonzalez MA, Kostense PJ, Polman CH, Pena AS: Association of interleukin-1-beta and interleukin-1 receptor antagonist genes with disease severity in MS. *Neurology* 52; 595-599, 1999
 23. Bioque G, Crusius JBA, Koutroubakis I, et al: Allelic polymorphism in IL-1 β and IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) genes with disease severity in MS. *Neurology* 52;595-599, 1999
 24. Samuelsson L, Enlund F, Torinsson A, Yhr M, Inerot A, Enerback C, Wahlstrom J, Swanbeck G, Martinsson T: A genome-wide search for genes predisposing to familial psoriasis by using a stratification approach. *Hum Genet* 105;523-529, 1999
 25. Arias AI, Giles B, Eiermann TH, Sterry W, Pandey JP: Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in psoriasis. *Exp Clin Immunogenet* 14;118-122, 1997
 26. Kawasaki ES: Sample preparation from blood, cells, and other fluids, In: Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ: PCR protocols. A Guide to methods and applications, p146-152, Academic Press, 1990
 27. Haldane JBS: The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. *Ann Hum Genet* 20; 309-311, 1955
 28. Kim TG, Lee HJ, Youn JI, Kim TY, Han H: The association of psoriasis with human leukocyte antigens in Korean population and the influence of age of onset and sex. *J Invest Dermatol* 114;309-313, 2000
 29. Debets R, Hegmans JP, Troost RJ, Benner R, Prens EP: Enhanced production of biologically active interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta by psoriatic epidermal cells ex vivo: evidence of increased cytosolic interleukin-1 beta levels and facilitated interleukin-1 release. *Eur J Immunol* 25;1624-1630, 1995
 30. Nylander Lundquist E, Egelrud T: Biologically active, alternatively processed interleukine-1b in psoritic scales. *Eur J Immunol* 27; 2165-2171, 1997
 31. Reich K, Mossner R, Konig IR, Westphal G, Ziegler A, Neumann C: Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. *J Invest Dermatol* 118;155-163, 2002
 32. Terui T, Hirao T, Sato Y, Uesugi T, Honda M, Iguchi M, Matsumura N, Kudoh K, Aiba S, Tagami H: An increased ratio of interleukin-1 receptor antagonist to interleukin-1alpha in inflammatory skin diseases. *Exp Dermatol* 7;327-334, 1998
 33. Hammerberg C, Arend WP, Fisher GJ, Chan LS, Berger AE, Haskill JS, Voorhees JJ, Cooper KD: Interleukin-1 receptor antagonist in normal and psoriatic epidermis. *J Clin Invest* 90; 571-583, 1992
 34. Debets R, Hegmans JP, Croughs P, Troost RJ, Prins JB, Benner R, Prens EP: The IL-1 system in psoriatic skin: IL-1 antagonist sphere of influence in lesional psoriatic epidermis. *J Immunol* 158;2955-2963, 1997
 35. Hurme M, Santtila S: IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1 β genes. *Eur J Immunol* 28;2598-2602, 1998
-