

만성 폐쇄성 폐질환의 새로운 병인

원광대학교 의과대학 산본병원 호흡기내과학교실

김휘정

New Paradigms in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Hui Jung Kim, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Sanbon Medical Center, Wonkwang University School of Medicine, Gunpo, Korea

A key mechanism in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease is thought to be an abnormal inflammatory response in the lungs to the inhalation of toxic particles and gases, derived from tobacco smoke, air pollution, and/or occupational exposures. This review highlights the potential participation of several alternative pathogenetic processes, particularly involving the potential participation of biological and pathobiological processes related to aging, including oxidative stress and enhanced expression of markers of senescence/aging in emphysematous lungs, and the potential for enhanced tissue destruction involving alveolar cell apoptosis.

Key Words: Aging; Oxidative stress; Emphysema; Apoptosis

서론

만성 폐쇄성 폐질환은 인류에게 많이 발생하는 주된 질환이며 동시에 흔한 사망의 원인이 되는 질환으로, 전 인구의 10%의 유병률을 보이며, 많은 양의 흡연자(heavy smoker)에서는 50%까지 유병률을 보일 수 있다고 한다¹.

만성 폐쇄성 폐질환은 소기도(small airway)와 폐포(alveoli)의 비정상적인 염증과 동반된, 완전히 가역적이지 않은 기류제한을 특징으로 한다. 소기도에는 염증세포 침윤 및 기도 벽의 비후로 기도 직경이 좁아져 기도저항이 증가되고, 폐포에서는 폐포벽의 염증침윤 및 폐포 파괴로 인한 폐기종 변화로 탄성압(elastic recoil)감소를 초래하여, 호기 기류(expiratory flow)감소를 유발한다.

현재까지 만성폐쇄성 폐질환의 여러가지 병인(pathogenesis)이 알려져 왔지만, 다양한 임상적인 특성을 가진 임상증후군(complex heterogeneous syndrome)인 만성 폐쇄성 폐질환을 현재까지 알려진 병인으로만 설명하기에는 불충분하여 다른 기전에 대한 연구가 꾸준히 시행되고 있는 실정이다.

그 동안 많은 연구에도 불구하고, 만성폐쇄성 폐질환의 염증이 시간이 지나면서, 진행되는 특성(progressive nature)을 아직까지 알려진 병인으로는 충분히 설명하지 못하고 있다.

어떤 이유로 만성 폐쇄성 폐질환이 대부분 수 십 년 이상의 위험인자 노출 후에 발병되는지, 흡연자에서 금연을 해도 왜 폐 염증이 평생 지속 되는지, 급성 악화의 경우를 제외하고 만성 폐쇄성 폐질환에서 corticosteroids가 효과가 없거나 매우 제한적인 효과를 보이는 점 등이 기존의 알려진 병인으로는 충분히 설명되지 못하고 있다.

현재까지 만성 폐쇄성 폐질환의 염증의 원인이 되는 여러 병리학적 기전을 알아내기 위해 여러 연구가 시행되어 왔다.

1964년에 alpha1-antitrypsin 결핍이 폐기종발생과 연관

Address for correspondence: Hui Jung Kim, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Sanbon Medical Center, Wonkwang University School of Medicine, 1142, Sanbon-dong, Gunpo 435-040, Korea

Phone: 82-31-390-2207, Fax: 82-31-398-2223

E-mail: hikim61@hotmail.com

Received: Jun, 2, 2010

Accepted: Jun, 2, 2010

이 있다고 보고된 후에 neutrophil elastase가 alpha1-antitrypsin을 억제하는 것이 알려졌고, 흡연자의 폐에서 호중구(neutrophil)와 대식세포(macrophage)가 증가됨이 관찰되면서, neutrophil elastase와 macrophage proteinase가 만성폐쇄성 폐질환발병에 중요한 원인으로 밝혀졌다.

또한 담배연기 및 활성화된 호중구와 대식세포에서 유래된 oxidative stress 및 내피세포와 상피세포의 고사(apoptosis)가 만성 폐쇄성 폐질환의 병인으로 중요함이 알려졌는데, 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 감소가 내피세포와 폐포세포의 고사에 관여한다².

결국 흡연으로 인해 발생하는 여러 기전에 의한 폐조직 손상이 폐조직의 유지 및 회복능력을 초과하여 발생되면 폐조직의 파괴가 되어 형태 및 기능의 소실이 발생된다.

최근에 폐세포 손상으로 인해 고사세포가 대식세포 등에 의해 완전히 제거되지 못하고 남은 apoptotic debris가 염증 및 면역학적인 반응을 유발함이 알려지면서, 대식세포가 고사세포를 정상적으로 인식하여 처리하는 제거과정인 efferocytosis의 장애에 대한 연구가 만성 폐쇄성 폐질환의 병인연구로 새로이 시행 되고 있다^{3,4}.

또한, 연령증가로 인한 폐조직의 병리 생리학적 변화인 후성 유전자변화(epigenetic change), 경도의 만성 염증 지속, 세포노화(senescence) 등이 흡연으로 손상된 세포를 복원하는 능력의 감소를 초래해, 만성 폐쇄성 폐질환의 염증 및 조직의 회복능력 장애를 더 악화시킨다는 여러 보고들이 있어, 만성 폐쇄성 폐질환과 노화의 연관성이 만성 폐쇄성 폐질환의 새로운 병인 중의 하나로 최근 연구 되고 있다⁵.

끝으로, 만성 폐쇄성 폐질환의 염증은 T-림프구와 연관되어 있고, 금연 후에도 평생 지속되는 특성에 착안하여 T-림프구의 적응성 면역(adaptive immunity)반응이 만성 폐쇄성 폐질환의 병인과 관련있다는 여러 연구들이 보고되고 있다⁶.

만성폐쇄성 폐질환을 흡연에 의해 손상된 폐세포들이 면역반응을 유발하는 배위자(ligand)로 작용하여 자가면역(autoimmunity)을 유발하는 질환으로 이해하고, 금연을 해도 평생 지속되는(self-perpetuating) 폐 염증을 자가면역질환의 특징으로 설명하려 한다.

만성 폐쇄성 폐질환의 다양한 병인에 대해 최근에 시도되는 여러 연구들은 이 질환의 명확한 기전이해를 통하여, 향후 치료에 대한 새로운 정보를 제공하고 이를 바탕으로 만성 폐쇄성 폐질환의 새로운 치료에 기여할 것으로 기대

된다.

만성폐쇄성 폐질환의 병인에서 Oxidative Stress의 역할

담배연기 등에 포함된 산화제(oxidant)와 체내의 항산화제의 불균형이 만성폐쇄성 폐질환의 병리기전임은 이미 잘 알려져 있다. 산화제는 alpha1-antitrypsin과 secretory leukoprotease inhibitor 같은 항단백 분해효소(anti-proteases)를 억제하고 metalloproteases 같은 단백질 분해효소(protease)를 활성화하여 단백질 분해효소와 항단백 분해효소의 불균형을 초래하고 또한 직접적으로 elastine과 collagen 같은 폐간질의 구성물질을 파괴하고 elastine의 합성을 억제하는 기전으로 만성폐쇄성 폐질환을 유발한다고 알려져 있다⁷.

Oxidative stress는 histone deacetylases (HDACs)와 nuclear erythroid-related factor 2 (Nrf2) 같은 염증유발유전자표현(proinflammatory gene expression)과 연관된 분자생물학적 기전에도 연관되어 만성폐쇄성 폐질환의 염증에 관여 한다.

평소 안정화된 세포의 염색질(chromatin)은 DNA가 histone core에 단단히 묶여 있는 형태를 취해 nuclear factor- κ B (NF- κ B) 같은 전사요소(transcription factor)가 DNA에 접근하는 것을 억제하고 있는데, core histone의 lysine residue에 histone acetyltransferase (HAT)에 의해 acetylation이 생기면 묶임이 풀어지게 되어 전사요소와 RNA polymerase2 등의 접근이 가능해져 유전자 전사가 가능해지게 되어 결과적으로, 염증 유발 cytokine이 증가되어 염증이 증가된다⁸. HDAC은 HAT와 길항적으로 deacetylation이 되게 하여 염증을 억제하는 방향으로 작용한다.

실제로 흡연자의 대식세포에서 HDAC의 기능이 감소되어 있고, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) stage에 의한 만성 폐쇄성 폐질환의 중등도가 심해질수록 의미있게 HDAC의 activity가 감소되어 있다(Figure 1)⁹.

Corticosteroid는 세포질 내의 glucocorticoid receptor의 acetylation 의해 glucocorticoid response element (GRE)에 작용하여 항염증 효과를 나타내며, 한편으로는 acetylation된 receptor를 HDAC에 의해 deacetylation하여 만성폐쇄성 폐질환의 염증에 중요한 염증유발경로인 NF- κ B pathway 억제에 의해 interleukin (IL)-8 mRNA

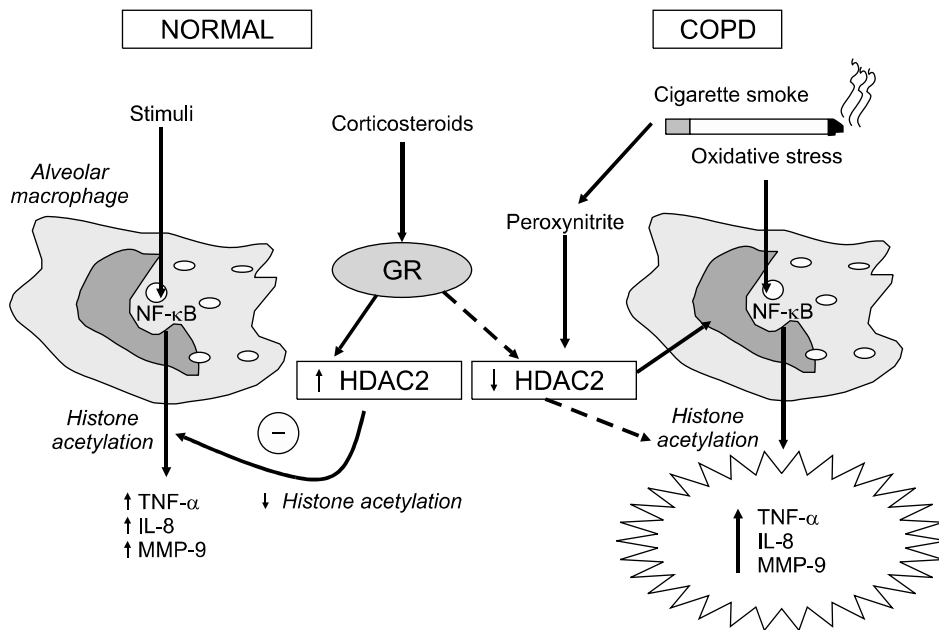


Figure 1. Stimulation of normal alveolar macrophages activates nuclear factor- κ B (NF- κ B) and other transcription. Corticosteroids reverses the histone acetylation induced by NF- κ B and switches off the activated inflammatory genes. In patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), antiinflammatory effect of corticosteroids as histone deacetylases 2 (HDAC2) is now unable to reverse histone acetylation.

expression을 억제하여 만성 폐쇄성 폐질환의 폐 염증을 억제한다. 현재까지 알려진 HDAC는 11종이 있는데 HDAC2가 corticosteroid와 연관된 NF- κ B pathway 억제에 가장 밀접한 관계가 있고, 만성폐쇄성 폐질환에서는 HDAC2가 감소되어 glucocorticoid의 NF- κ B pathway의 억제능력이 감소되어 효과가 없다고 알려져 있다. 실제로 만성폐쇄성 폐질환 환자의 폐포대식세포에서 HDAC2를 overexpression시키면 glucocorticoid sensitivity를 회복시킬 수 있다.

기관지천식에서처럼 만성 폐쇄성 폐질환의 염증개선을 위해 glucocorticoid의 효과를 개선시키는 방법은 매력적인 치료방법이 될 수 있다. 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 폐포대식세포에서 감소된 HDAC activity가 저용량 theophylline에 의해 개선된다는 보고¹⁰가 있고, 현재 임상적 효과에 대한 연구가 진행되고 있다.

만성 폐쇄성 폐질환의 병인에서 노화의 역할

만성 폐쇄성 폐질환은 대부분 흡연 등의 외부 인자 노출 후 폐 염증에 의해 발병되지만, 환자의 대부분이 중년 이상의 나이에서 발생하는 연령의존성을 보이는 점에서,

연령 또한 질병발생과 밀접한 관계가 있다고 알려져 있다.

실제로 흡연에 의한 폐기종과 고령화로 인한 폐기종 (senile emphysema)의 분자생물학적 특징은 oxidative stress에 대한 방어력이 감소되고, 진행성인 만성염증, 고사 세포의 증가처럼 많은 공통점이 있는 것으로 알려져 있다¹¹.

세포적인 차원에서의 노화를 의미하는 senescence는 세포가 정상적인 대사를 보이지만, 증식에는 제한이 있는 상태로(nonproliferative state), 세포 손상 후 회복(repair) 기능에 제한을 가진 상태를 말한다. 노화세포는 DNA 손상의 축적, DNA 회복 장애¹², 후성(epigenetic)변화에 의한 DNA 변형¹³, oxidative stress로 인한 단백질 손상, 염색체의 종말체(telomere) 소멸¹⁴ 등을 특징으로 한다(Figure 2).

흡연, 대기 오염물질 등에 의해 손상된 폐가 중년 이상의 연령이 되면서 폐 기능이 급격히 감소되어 만성폐쇄성 폐질환으로 진행되는데, 노화(senescence)로 인해 손상된 세포 회복기능의 장애가 기존의 만성 폐쇄성 폐질환의 진행을 더욱 가속화시키는 악화인자로 기여한다.

노화 폐세포에서는 oxidative stress의 표지자 및 고사 세포가 증가되는데, 노화된 세포에서는 성장요소 감소 및 oxidative stress에 의한 손상이 증가되기 때문이다.

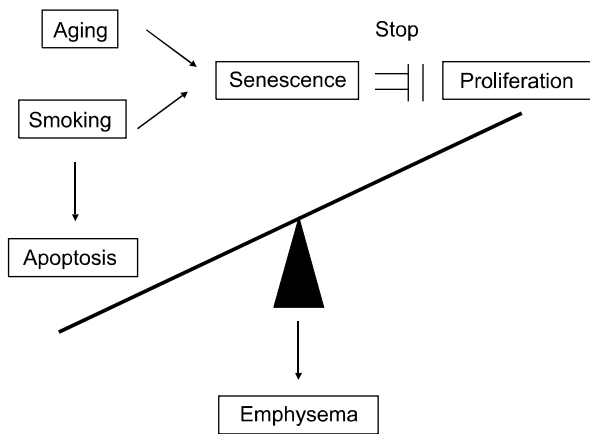


Figure 2. Chronic obstructive pulmonary disease as a disease of accelerated lung aging.

노화의 특징 중 하나인 telomere 소멸이 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 폐세포 및 백혈구에서도 관찰되고 환자의 흡연량과, 폐기능 감소 등이 중말체 길이의 감소와 연관이 있다고 알려져 있다.

만성 폐쇄성 폐질환에서의 telomere shorting은 기도 상피세포의 progenitor cell인 clara cell에서도 발생하여 기도 상피세포의 손상 후 회복의 장애 및 지속적인 염증을 일으키고, 말초혈액의 임파구에서 발생하여 흡연량이 많을수록 telomere의 길이가 반비례하여 작아지는데, T임파구의 기능이 감소되면 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 균 감염에 대한 저항력이 감소되고, 면역조절에 장애를 초래해 자가면역반응을 유발할 수 있게 한다(Figure 3).

항노화물질(antiaging molecule)로 알려진 Sirtuin (Silent Information Regulator Two [Sir2] proteins)은 제 3형 histone deacetylases로서 deacetylation에 의해 chromatin을 안정화시켜 염증을 억제하고, NF- κ B와 연관된 transcription을 조절하고, 유전자 표현(gene expression), 세포주기 조절(cell cycle regulation), 세포고사(apoptosis), 세포대사 및 노화에 관련된 단백질로 알려져 있다¹⁵.

현재까지 7종류가 있다고 알려져 있고 세포질, 핵, 미토콘드리아에 있는데 SIRT-1은 주로 nucleus에 존재한다. SIRT-1은 matrix metalloproteinase (MMP)-9의 주된 inhibitory regulator로서 SIRT-1의 감소가 emphysema를 유발할 수 있다고 알려져 있다.

실제로 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 정상인과 만성 폐쇄성 폐질환에 걸리지 않은 흡연자에 비해서 SIRT-1이 의미있게 감소되어 있는데 SIRT-1의 MMP-9 억제 효과가 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 감소되어 발생한 것으로 생각

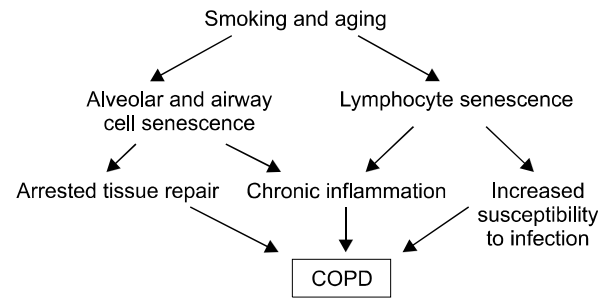


Figure 3. Senescence hypothesis for the pathogenetic mechanism of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

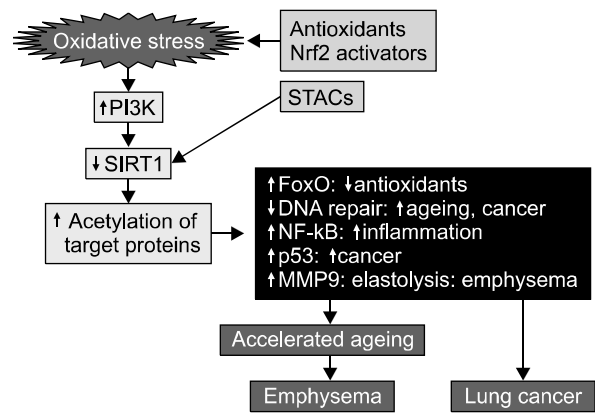


Figure 4. Aging pathways in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Oxidative stress may reduce the activity and expression of SIRT-1 in lungs via activation of phosphoinositide-3-kinase (PI3K) pathways, resulting in acetylation of several key target proteins linked to aging and cancer, including the transcription factors forkhead box (FOX) O and nuclear factor- κ B (NF- κ B), the tumor suppressor p53, and matrix metalloproteinase (MMP)-9.

된다¹⁶.

노화에 의한 SIRT1의 감소는 산화제에 의해 phosphoinositide-3-kinase- δ (PI3K- δ)의 활성화에 연관되어 있어, PI3K를 억제하는 효과가 있다고 알려진 theophylline, nortriptyline 및 PI3K inhibitor 같은 약제가 SIRT-1을 증가시킬 수 있다고 한다¹⁷.

SIRT-1의 activator로서 알려져 있는 resveratrol과 이보다 더 강력한 activator로 STACS (SIRT1-activating compounds)가 개발되어 현재 임상연구가 시행되고 있다¹⁸.

이외에 항노화 분자(antiaging molecule)로 oxidative stress와 세포노화를 조절하는 klotho gene (encodes a membrane protein)¹⁹, Senescent marker protein 30

(SMP-30)²⁰, FOXO transcription factor 등이 노화 및 폐기 중에 관련되어 있다고 알려져 있다(Figure 4).

만성 폐쇄성 폐질환의 병인에서 Efferocytosis (Apoptotic Cell Removal)의 장애 역할

정상 폐는 내·외부 요인에 의한 세포손상에 동반하여 세포사멸(death)과 사멸된 세포의 제거(removal) 및 재생(replenishment)의 순환이 지속되어 형태적 및 기능적인 항상성(homeostasis)을 유지한다.

정상 상태에서는 고사세포의 제거가 수 분 내에 빠르게 이루어지기 때문에 폐 염증이 심하게 발생하는 폐렴 혹은 acute respiratory distress syndrome 환자의 폐조직에서도 고사세포는 거의 관찰되지 않는다. 하지만, 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 폐조직에서는 많은 고사세포를 관찰할 수 있는데, 폐조직에서 세포적 항상성 유지를 위해 고사세포를 포식(phagocytosis)에 의해 완전하게 제거하는 기능인 efferocytosis (Latin *effero*, meaning to take to the grave or to bury)의 장애가 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 발견되어, 만성 폐쇄성 폐질환의 새로운 병인연구를 위해 efferocytosis의 장애에 관한 연구가 시행되었다^{21,22}.

Efferocytosis의 장애는 고사된 세포의 이차적 괴사과정 및 protease와 염증세포 내용물의 세포 외부 유출로 인해 염증을 증가시키고, 고사세포의 잔여물이 자가면역반응을 유발하지만, 고사된 세포의 효과적인 인식 및 제거는 염증조절의 중요한 과정으로, 염증을 억제하고, 고사세포의 재건을 위한 transforming growth factor (TGF)- β , IL-10, PPAR, prostaglandin E₂ (PGE₂), prostaglandin I₂ (PGI₂)같은 성장호르몬 및 cytokine을 유리하게 하여 염증을 억제하고 정상적인 세포적 항상성을 유지하게 한다²³.

만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 efferocytosis 장애가 발생하는 기전은 담배연기가 직접 efferocyte를 억제하기도 하고, 흡연에 의해 유발된 MMP 같은 protease가 phosphatidylserine 같은 고사세포의 배위자를 파괴해 efferocyte의 인식을 방해해서 장애를 초래하기도 하며²¹, 담배연기에 포함된 산화제 및 TNF- α 의 증가가 efferocytosis를 억제한다고 알려져 있다²⁴.

Surfactant protein-D (SP-D)는 항염증 단백질로서 고사세포와 대식세포 사이의 인식과정에서 배위자의 역할을 하는데, SP-D를 손상시킨 null mice에서 자발적으로 폐기종이 유발됨이 보고되었다²⁵.

또한 흡연자의 폐에서 SP-D가 정상에 비해 감소되어있고, SP-D가 의미있게 많이 감소된 흡연자에서 COPD로 이

환이 잘된다고 보고하였다²⁶.

3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase inhibitor인 statin은 efferocytosis를 억제하는 RhoA와 Rho kinase를 억제하고 efferocytosis를 자극하는 Rac-1/Cdc42를 증가시켜 항염증 작용을 한다고 알려져 있다²⁷.

만성 폐쇄성 폐질환의 면역학적 측면

최근의 연구결과들에서, 적응성 면역(adaptive immunity) 반응이 만성 폐쇄성 폐질환의 진행에 관련되어 있다는 여러 보고들이 있는데, 만성 폐쇄성 폐질환의 심한 정도와 말초 및 폐의 T cell의 특성과 관계가 있고^{28,29}, 흡연에 의해 유발된 T cell의 염증은 금연을 해도 지속되는 자가면역(autoimmunity)적인 특성에 기초한다.

항원특이 작용 T cell (antigen-specific effector T-cell)는 직접적인 세포병리적 효과(cytopathic effect), 다양한 proinflammatory mediator의 생산, 다른 작용세포(effector cell)의 모집(recruitment) 및 활성화, B cell에서 자가항체(autoantibody)의 생성 등에 관여해 만성 폐쇄성 폐질환의 염증에 기여한다⁶.

만성폐쇄성 폐질환을 흡연에 의해서 유발된 자가면역 질환으로 고려하는 가설의 병리기전을 설명하기 위한 autoimmunity를 형성하는 과정은 첫 번째, 담배연기에 의해 처음 유발되는 인체의 innate immune response, 두 번째, T cell의 활성화와 증식 단계, 세 번째로 적응성 면역반응의 획득을 통해 완전한 자가면역이 형성되는 단계로 나눌 수 있다³⁰.

첫 번째 단계에서는 담배연기의 산화제에 의해 손상된 기관지 상피세포가 정상 상피세포의 Toll-like receptors (TLRs)의 ligand로 작용해 chemokine과 cytokine의 생산이 유발되어 innate inflammation이 시작된다. Innate inflammation으로 인해 세포 외 기질(extracellular matrix)이 파괴되면 TLR 자극이 더 증폭되어 항원물질이 더 생성되고 염증이 반복되어 심해진다³¹.

이 과정에서 dendritic cell이 활성화되고 lymph node에 유입되어 T cell이 activation되면서 질병이 진행된다. 이 단계는 innate inflammation단계에서 adaptive immunity로 진행되지 않은 상태로, 만성 폐쇄성 폐질환에 이환되지 않은 흡연자가 이에 해당될 수 있다.

T cell의 활성화와 증식 단계인 두 번째 단계는 활성화된 dendrite cell이 작용(effector) CD4+ type 1 helper (Th1) T cells과 세포독성 CD8+ T cell 생산을 자극, 이

때 활성화된 dendritic cell에서 IL-6가 생성되어 조절 T세포(regulatory T cell)를 억제하여 염증을 증가시키며, 이 과정에서 만들어진 작용 T cell은 폐조직 특이성을 가진 chemokine receptor를 발현하여 폐 염증을 유발하여 폐 손상을 일으킨다^{32,34}.

이 과정에서 immune regulation, immune tolerance의 정도가 질병의 중등도를 정하는데 tolerance가 없는 경우 GOLD stage 3, 4로 진행될 수 있다³⁵.

세 번째는 적응성 면역반응의 획득을 통해 완전한 자가 면역이 형성되는 단계로 심한 만성 폐쇄성 폐질환으로 진행된다.

CD4+ type 1 helper (Th1) T cells과 cytolytic CD8+ T cells, IgG-producing B cells이 관여하고, 특히 regulatory T cells (Treg)과 CD8+ T cells이 autoimmune의 정도를 조절한다.

이 과정에서 immune regulation에 실패하여 폐 염증이 발생하면 심한 폐 손상이 초래되어 심한 폐기능 장애를 동반하게 된다³⁶. 결국, 만성 폐쇄성 폐질환의 자가면역학적 반응은 dendritic cell의 activity, genetic predisposition, immune regulation의 3가지 요소의 상호작용이 발병 및 severity를 결정한다고 추정한다.

현재까지 보고된 연구들에 의하면, 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 면역세포인 T cell과 B cell이 폐에서 증가되어 있고, 이들 환자에서 elastin에 대한 circulating antibody가 존재하고, 이들 환자의 CD4+ T cells을 elastin과 반응시키면 interferon- γ 와 IL-10을 분비한다³⁷. 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 폐상피세포(pulmonary epithelium)와 혈관내피세포(endothelium)에 대한 혈중 IgG autoantibody가 존재하며 이들 항체는 항체의존적 세포 매개성 세포독성(antibody-dependent, cell-mediated cytotoxicity)에 관여한다고 보고되었다³⁸.

이러한 만성 폐쇄성 폐질환의 면역학적인 특징으로 만성 폐쇄성 폐질환이 흡연에 의해 유발되어 지속적으로 진행되는 자가면역질환(autoimmune disease)으로 고려할 수 있다고 생각된다.

결 론

이상의 만성 폐쇄성 폐질환의 병인의 새로운 가설들은 향후 만성폐쇄성 폐질환을 진단하거나 치료할 때 새로운 가능성을 제시해주어 향후 지속적인 연구를 통해, 만성폐쇄성 폐질환을 가역적이고 치료 가능한 질환으로 만들 수

있을 것이라 생각된다.

감사의 글

This paper was supported by Wonkwang University in 2010.

참 고 문 헌

1. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006;367:1216-9.
2. Kasahara Y, Tuder RM, Cool CD, Lynch DA, Flores SC, Voelkel NF. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:737-44.
3. Henson PM, Cosgrove GP, Vandivier RW. State of the art. Apoptosis and cell homeostasis in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:512-6.
4. Vandivier RW, Henson PM, Douglas IS. Burying the dead: the impact of failed apoptotic cell removal (efferoctosis) on chronic inflammatory lung disease. *Chest* 2006;129:1673-82.
5. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest* 2009;135:173-80.
6. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:2445-54.
7. MacNee W. Oxidative stress and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:100-29.
8. Rahman I, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J* 2006;28:219-42.
9. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1967-76.
10. Barnes PJ. Theophylline for COPD. *Thorax* 2006;61: 742-3.
11. Tuder RM, Yoshida T, Arap W, Pasqualini R, Petrache I. State of the art. Cellular and molecular mechanisms of alveolar destruction in emphysema: an evolutionary perspective. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:503-10.
12. Lou Z, Chen J. Cellular senescence and DNA repair. *Exp Cell Res* 2006;312:2641-6.

13. Fraga MF, Agrelo R, Esteller M. Cross-talk between aging and cancer: the epigenetic language. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1100:60-74.
14. Boukamp P. Ageing mechanisms: the role of telomere loss. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:562-5.
15. Sauve AA, Wolberger C, Schramm VL, Boeke JD. The biochemistry of sirtuins. *Annu Rev Biochem* 2006;75:435-65.
16. Rajendrasozhan S, Yang SR, Kinnula VL, Rahman I. SIRT1, an antiinflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:861-70.
17. Marwick JA, Caramori G, Stevenson CS, Casolari P, Jazrawi E, Barnes PJ, et al. Inhibition of PI3Kdelta restores glucocorticoid function in smoking-induced airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:542-8.
18. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell* 2006;127:1109-22.
19. Suga T, Kurabayashi M, Sando Y, Ohyama Y, Maeno T, Maeno Y, et al. Disruption of the klotho gene causes pulmonary emphysema in mice. Defect in maintenance of pulmonary integrity during postnatal life. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:26-33.
20. Sato T, Seyama K, Sato Y, Mori H, Souma S, Akiyoshi T, et al. Senescence marker protein-30 protects mice lungs from oxidative stress, aging, and smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:530-7.
21. Vandivier RW, Fadok VA, Hoffmann PR, Bratton DL, Penvari C, Brown KK, et al. Elastase-mediated phosphatidylserine receptor cleavage impairs apoptotic cell clearance in cystic fibrosis and bronchiectasis. *J Clin Invest* 2002;109:661-70.
22. Ferrara F, D'Adda D, Falchi M, Dall'Asta L. The macrophagic activity of patients affected by pneumonia or chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tissue React* 1996;18:109-14.
23. Fujita M, Shannon JM, Irvin CG, Fagan KA, Cool C, Augustin A, et al. Overexpression of tumor necrosis factor-alpha produces an increase in lung volumes and pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;280:L39-49.
24. McDonald PP, Fadok VA, Bratton D, Henson PM. Transcriptional and translational regulation of inflammatory mediator production by endogenous TGF-beta in macrophages that have ingested apoptotic cells. *J Immunol* 1999;163:6164-72.
25. Wert SE, Yoshida M, LeVine AM, Ikegami M, Jones T, Ross GF, et al. Increased metalloproteinase activity, oxidant production, and emphysema in surfactant protein D gene-inactivated mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:5972-7.
26. Honda Y, Takahashi H, Kuroki Y, Akino T, Abe S. Decreased contents of surfactant proteins A and D in BAL fluids of healthy smokers. *Chest* 1996;109:1006-9.
27. Morimoto K, Janssen WJ, Fessler MB, McPhillips KA, Borges VM, Bowler RP, et al. Lovastatin enhances clearance of apoptotic cells (efferocytosis) with implications for chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol* 2006;176:7657-65.
28. Voelkel N, Taraseviciene-Stewart L. Emphysema: an autoimmune vascular disease? *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:23-5.
29. Gadgil A, Zhu X, Sciruba FC, Duncan SR. Altered T-cell phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:487-8.
30. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002;296:301-5.
31. Parker LC, Prince LR, Sabroe I. Translational mini-review series on Toll-like receptors: networks regulated by Toll-like receptors mediate innate and adaptive immunity. *Clin Exp Immunol* 2007;147:199-207.
32. Bratke K, Klug M, Bier A, Julius P, Kuepper M, Virchow JC, et al. Function-associated surface molecules on airway dendritic cells in cigarette smokers. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;38:655-60.
33. Demedts IK, Bracke KR, Van Pottelberge G, Testelmans D, Verleden GM, Vermassen FE, et al. Accumulation of dendritic cells and increased CCL20 levels in the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:998-1005.
34. Di Stefano A, Caramori G, Capelli A, Gnemmi I, Ricciardolo FL, Oates T, et al. STAT4 activation in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;24:78-85.
35. Freeman CM, Curtis JL, Chensue SW. CC chemokine receptor 5 and CXC chemokine receptor 6 expression by lung CD8+ cells correlates with chronic obstructive pulmonary disease severity. *Am J Pathol* 2007;171:767-76.
36. Shapiro SD. End-stage chronic obstructive pulmonary disease: the cigarette is burned out but inflammation

- rages on. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:339-40.
37. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007; 13:567-9.
38. Feghali-Bostwick CA, Gadgil AS, Otterbein LE, Pilewski JM, Stoner MW, Csizmadia E, et al. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:156-63.