

TGF β 1 基因转录调控研究

包广宇, 高春芳, 孔宪涛

包广宇, 高春芳, 孔宪涛, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院
实验诊断科, 解放军临床免疫中心 上海市 200003
项目负责人: 高春芳, 200003 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长
征医院实验诊断科, 解放军临床免疫中心. wanggaob@online.sh.cn
电话: 021-63610109-73643
收稿日期: 2004-03-15 接受日期: 2004-04-27

摘要

转化生长因子 β 1 是一种多功能的细胞活性调节因子, TGF- β 1 失调在多种疾病的形成中发挥重要作用, 在不同的组织器官和不同的疾病进程中其作用不同, 调节不同组织中 TGF- β 1 蛋白的表达对于疾病的治疗有重要意义, TGF- β 1 基因启动子序列的成功克隆为在分子水平了解这种蛋白的调节机制提供了基础. 现就 TGF- β 1 基因启动子的结构、顺反式作用因子、细胞因子反应元件以及其基因多态性对其活性影响的相关研究进展进行了阐述.

包广宇, 高春芳, 孔宪涛. TGF β 1 基因转录调控研究. 世界华人消化杂志 2004;
12(8):1928-1931

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1928.asp>

0 引言

转化生长因子 β 1(Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是一种多功能的细胞活性调节因子, M_r 为 25 KD, 是属于调节细胞生长、分化和功能的多肽家族的同源二聚体分子^[1], 成熟的 TGF- β 1 同源二聚体分子在胚胎发生、脂肪形成、纤维发生、肌形成、软骨形成、骨发生、上皮细胞分化以及免疫细胞的功能调节方面发挥重要作用^[2-5]. TGF- β 1 存在于所有组织中, 但在骨骼、肺、肾脏和胎盘组织含量较为丰富. TGF- β 1 可以由多种实质细胞产生, 炎症时可以由渗出细胞, 如淋巴细胞、单核细胞/巨噬细胞、血小板等产生或分泌. TGF- β 1 在体外具有广泛的活性, 调节重要的细胞功能, 如调节多种细胞的分化和细胞外基质的产生^[6]. TGF- β 1 的失调可能在多种疾病的形成中发挥重要作用, 这些疾病包括伤口愈合过程的瘢痕形成、癌症发生^[7]、动脉硬化症^[8]、骨质疏松症^[9]和神经退行性疾病^[10].

TGF- β 1 在伤口愈合和组织修复中具有重要作用, 在受伤和炎症发生后, 渗出的细胞成为 TGF- β 1 的主要来源. 产生和释放的 TGF- β 1 刺激多种细胞外基质蛋白的产生并抑制这些蛋白的降解, 这些作用与组织的修复相关, 在某些条件下可以恢复组织的正常结构, 并可能导致组织纤维化. 在多种疾病中, 过量的 TGF- β 1 与病理性的组织纤维化相关, 这种组织纤维化常常累及正常器官的功能^[11]. 另外, 由于 TGF- β 1 在不同的

组织器官和不同的疾病进程中发挥的作用不同, 调节不同组织中 TGF- β 1 蛋白的表达对于疾病的治疗有重要意义, 通过应用 TGF- β 1 或抗 TGF- β 1 治疗由 TGF- β 1 引起的疾病的方法应该是组织特异和细胞特异的. TGF- β 1 基因启动子序列的成功克隆为在分子水平了解这种蛋白的调节机制提供了基础, 极大地推动这一领域的研究.

1 TGF- β 1 基因启动子的结构

人的 TGF β 1 基因位于染色体 19q13, TGF- β 1 基因启动子位于该基因上游 5' 侧翼区大约 2.2 kb 的区域, 在转录起始位点 + 1 和第一密码子之间有一段非翻译区. 人 TGF- β 1 基因的转录起始位点位于 -453 ~ + 727 bp 的区域. TGF- β 1 基因有两个主要的转录起始位点, 分别位于 TGF- β 1 cDNA 5' 侧翼区的 + 1 和 + 271 bp 处, 另外在 + 470 和 + 525 bp 位置存在两个次要的转录起始位点. 人 TGF- β 1 基因由位于包括一个长非翻译引导序列中相隔 271 bp 的两个主要起始位点指导转录. 位于两个转录起始位点之间的区域也具有转录启动活性, 两个启动子受到不同机制的调节. TGF- β 1 基因 5' 侧翼区上游至第 1 个主要转录起始位点 + 1 bp 的序列有几个明显的特征: 在这个区域中不含典型的 "TATA" 盒和 "CAAT" 盒, 是富含 GC 区域的序列, 这些区域是转录所必须的. 位于 -71 bp 位置的 TTCAA 和位于 -356 bp 位 ATTAA 序列与保守的 TATA 盒较为接近; 在启动子的 -265 ~ -1 bp 的序列中 G+C 的达到 80%; 另外, 在 -32, -43, -78, -108, -120, -176, -218, -235 和 -313 bp 位置含有 9 个六核苷酸的重复序列(CCGCCC 或 GGGCGG), 与在病毒和细胞的看家基因的启动子中发现的序列相同. 在两个主要的转录起始位点之间的序列的 + 88 bp 和 + 175 bp 位置也发现了相同的重复序列. 序列 GGGCGG 及其互补序列为转录因子 Sp-1 的结合位点, 这些序列与基因启动子的转录激活作用相关. 同时, 在序列中的 -1 241 和 -556 bp 位置含有负调控元件 FSE2 的同源序列, 其互补序列位于 -1 147 bp 位, FSE2 序列与推断的多瘤病毒的增强子和人的 β -干扰素基因的 IRE 区域的负调控元件相似. FSE2 元件在前脂细胞中对 aP2 基因发挥负调控因子的活性^[12]. 这些负调控序列的位置与人 TGF- β 1-CAT 嵌合基因的 CAT 活性高度一致, 删除这些序列可以增加启动子的活性. 但是, FSE2 序列在 TGF- β 1 启动序列中的真正功能有待进一步研究. 同样在 TGF- β 1 启动序列

的-267位置发现有核因子NF-1的互补保守序列. 在TGF- β 1启动子序列中, 转录因子AP-1的保守序列(TGA/TCTCT/A)位于-418 bp和-371 bp位置.

人TGF- β 1基因5'侧翼区序列中含有两个负调控区域(-1362~-1132 bp和-731~-453 bp)和一个增强子样元件(-1132~-731 bp), 负调控区域明显抑制转录活性. 靠近下游的负调控区域(-731~-453 bp)的作用可以被位于-1132~-731 bp之间的增强子样元件补偿. 负调控区域影响人TGF- β 1基因的启动子活性, 但靠近负调控区域的增强子区域也同样发挥重要的作用.

2 TGF- β 1基因启动子的顺反式作用因子

近年来对核蛋白因子对TGF- β 1启动子活性的作用进行了研究, 他们之间的关系已经比较清楚, 主要核蛋白因子有(1)Sp-1(specific protein-1)是核蛋白因子中参与TGF- β 1基因激活的重要核蛋白, 其特点是与富含GC的靶序列结合. 人的TGF- β 1启动子中含有11个Sp-1结合位点的保守序列(5'-GGGCGG)^[14]. Sp-1可以明显增加TGF- β 1启动子的活性^[16], 但是这些Sp-1结合位点对Sp-1的刺激作用的影响不同, Sp-1与Sp-1结合位点结合后可以引起DNA的环化, 不同的Sp-1结合位点之间具有协同作用. (2)NF-1(nuclear factor-1)是能与CCAAT序列特异结合的核因子, 在TGF- β 1启动序列的-267 bp位置发现有核因子NF-1的互补保守序列. NF-1的结合可以提高TGF- β 1对小鼠 α (2)I型胶原启动子的转录活性^[13]. 研究发现TGF- β 1可以调节其自身mRNA的表达, 这种表现在许多方面与TGF- β 1诱导 α (2)I型胶原的表达过程相一致. TGF- β 1启动子序列中的NF-1位点可以使TGF- β 1在多种培养细胞中通过相同的机制发挥作用. (3)AP-1(activator protein-1)是原癌基因产物(Jun/Jun或Jun/Fos), 可特异地识别TGA/TCTCT/A序列. 在TGF- β 1启动子中, 转录因子AP-1的保守序列位于-418 bp和-371 bp位. AP-1与TGF- β 1启动子结合可以增加启动子的启动活性, 提高血清中的TGF- β 1水平. 在这两个AP-1结合位点中-371 bp位的结合位点具有较强的亲和力^[14]. 另外, v-src的基因产物可以通过AP-1复合体增加TGF- β 1启动子的启动活性^[15]. (4)Zf9/CPBP是Kruppel样锌指状转录因子家族的成员, 在活化的HSC中诱导产生, 最先从体内活化的小鼠星状细胞中克隆出其cDNA^[16](Zf9), 后来在胎盘中也克隆出这种转录因子(称为CPBP)^[17]. Zf9的核苷酸序列与Kruppel样家族成员相一致, 其表达产物Zf9含有一个独特的富含丝氨酸、脯氨酸和亮氨酸N末端活化决定域, 这个决定域在磷酸化过程中具有重要作用. 人的Zf9基因位于染色体10p的端粒附近. 在肝纤维化早期, 转录因子Zf9的表达上升^[16]. Zf9特异地与包括TGF- β 1在内的启动子中富含GC盒元件的多种基因的DNA序列结合, 反式激活这些靶基因的表达. TGF- β 1启动子中含有三个富含GC的区域, 前两个区域中含

有连续的SP-1结合位点, Zf9与含有连续SP-1结合位点的序列有较强的结合作用, 增加TGF- β 1启动子的活性. Zf9和Sp-1对TGF- β 1启动子活化具有协同作用^[18]. (5)EGR-1(early growth response-1): 是一种控制分化和生长的转录因子. EGR-1基因是锌指状基因家族的成员, 编码4种C末端含有三个Cys2-His2型锌指状DNA结合部位的转录因子^[19]. EGR-1优先与富含GC的调节元件(GCEs)结合, 其结合序列为5'-GCGT/GGGGCG-3'或5'-TCCT/ACCTCTCC-3'^[20-21]. 人的TGF- β 1启动子中含有两个富含GC的EGR-1结合位点, EGR-1与这些位点结合后可以提高TGF- β 1启动子的活性, 抑制细胞的生长, 这种抑制作用具有细胞特异性^[22]. (6)细胞性转录因子E2F-1是细胞周期的S期基因表达的重要调节因子^[23], E2F-1 DNA结合位点的保守序列5'-TTTSSCGC-3'(S=C/G)存在于多种基因的启动子中, 并对这些基因启动子具有重要的转录调节作用. E2F-1是一种多成分的转录因子^[24-27], 通过与多种细胞蛋白的相互作用调节E2F-1的转录活性. E2F-1可以消除TGF- β 1的生长抑制作用^[28], 这种作用依赖病毒致癌蛋白的协同. 在TGF- β 1启动子中含有两个E2F-1应答区域: 位于-323~-175 bp之间的T抗原依赖的负调控序列(TdNRS)和位于-34~+10 bp之间的T抗原非依赖的正调控序列(TiPRS). TiPRS是E2F-1的功能性结合位点. E2F-1通过与TGF- β 1启动子的第一个转录起始位点相连的T抗原依赖的负调控序列(TdNRS)和T抗原非依赖的正调控序列(TiPRS)调节TGF- β 1的转录. 在TGF- β 1和E2F-1之间存在一个反馈环对其进行调节^[29].

另外, 研究发现病毒性和细胞性癌蛋白对TGF- β 1启动子活性也有影响. 腺病毒的T抗原具有转化细胞的能力^[30], T抗原可以是细胞永生但并不能单独完全转化细胞^[31]. T抗原可以克服细胞的G1/S关卡使细胞进入S期. S期特异的基因启动子中的E2F-1结合位点在这些基因的表达中发挥重要作用^[32-34]. 研究发现T抗原可以使pRb隐蔽, E2F-1自由地与反应位点结合并调节这些基因的表达^[35]. 腺病毒反式活化蛋白E1A可以抑制TGF- β 启动子启动的基因表达^[36]. 另外, pRb蛋白的过量表达可以活化TGF- β 基因的表达^[37-38]. T抗原和E1A通过位于TGF- β 1启动子-91~-82 bp区域的GC部分抑制TGF- β 1的转录^[36]. pRb通过位于TGF- β 1启动子中的-148~-138 bp和-165~-175 bp位置的反应区域发挥作用. 人乳头瘤病毒16型的E6癌蛋白可以与TGF- β 1启动子-109~-100 bp的GGGGCGGG序列结合, 刺激TGF- β 1启动子的活性^[39].

3 细胞因子反应元件和激素反应元件

有关TGF- β 1启动子中的细胞反应元件和激素反应元件的文献较少, 已有的研究包括(1)神经生长因子(NGF)反应元件(NGFRE): TGF β 1启动子中的-119~-98 bp之间

的序列CGCCCCCGC是Egr-1元件的同源序列。NGF通过与这个含有Egr-1同源序列的独特的启动子元件结合活化TGF β 1启动子,从而可以选择性地提高神经细胞中TGF β 1 mRNA和蛋白的表达。这种调节发生在转录水平^[40]。(2)TGF- β 1反应元件:TGF- β 1启动子中含有两个独特的区域与TGF- β 1的自身调节应答相关,位于-454~-323 bp之间和两个主要转录起始位点之间的序列具有正调控活性,在TGF- β 1启动子-453 bp的上游序列中含有负调控区域,可以抑制TGF β 1启动子的活性^[41]。研究发现,TGF- β 1可以直接提高小鼠的I性胶原蛋白 α (2)的表达,这种作用可能是由NF- κ B的结合位点介导的。由于人的TGF- β 1基因中的-260~-240 bp处存在与NF- κ B保守序列相似的序列,提示NF- κ B可能参与TGF- β 1基因转录的自身调节。

多种细胞因子对TGF β 1的表达有调节作用,这些细胞因子是否影响TGF β 1启动子活性,在转录水平调节TGF β 1的表达还有待进一步研究。

4 TGF β 1启动子中基因多态性对其活性的影响

研究表明,遗传因素在控制血浆中的TGF β 1浓度方面发挥重要作用^[42]。TGF β 1启动子的基因型和血浆中的TGF β 1浓度存在相关。TGF β 1启动子中至少含有三个多态性位点,分别位于-988C>A,-800G>A,-509C>T,其中-800G>A,-509C>T处于连锁不平衡状态,-509C>T多态性与血浆中的TGF β 1浓度有明显的相关关系,TGF β 1基因不同位点存在的特定等位基因与动脉粥样硬化、各种肿瘤的发生有关。G-800A多态性处于CREB的半位点保守序列中,A等位基因可能会降低转录因子与CREB的亲和力^[43],从而降低这些转录因子对TGF β 家族成员的调节作用。另外-800G>A,-509C>T这两个多态性位点位于距离DR1、DR5核激素受体结合位点几个碱基的位置,而这些核激素受体的配体可以在体内或体外调节TGF β 的产生。多态性位点的存在可能使个体易患某些疾病,包括动脉粥样硬化、某些肿瘤和纤维化性疾病^[44]。但在对HCV诱导的肝硬化患者的研究中没有发现TGF β 1启动子中的多态性位点,-800G>A,-509C>T与疾病的严重程度有明显的关系。另外,这些多态性位点是否通过影响TGF β 1启动子启动活性发挥作用目前还不清楚。

总之,由于TGF β 1在生物调节方面具有重要的作用,从转录水平探讨其调控机制对于疾病的预防和治疗有重要的指导意义,TGF β 1启动子结构和功能的研究将是关注的焦点。虽然TGF β 1启动子的克隆成功地大大地推动了这方面的研究进展,但是由于TGF β 1的调节十分复杂,未来的研究将会集中在转录因子和细胞因子对其功能影响方面的研究,以阐述这些转录因子和细胞因子以及他们相互之间的作用对TGF β 1启动子的影响机制。

5 参考文献

- Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, de Crombrughe B. Some recent advances in the chemistry and biology of transforming growth factor-beta. *J Cell Biol* 1987;105:1039-1045
- Hahm KB, Im YH, Parks TW, Park SH, Markowitz S, Jung HY, Green J, Kim SJ. Loss of transforming growth factor beta signalling in the intestine contributes to tissue injury in inflammatory bowel disease. *Gut* 2001;49:190-198
- Yang L, Chan T, Demare J, Iwashina T, Ghahary A, Scott PG, Tredget EE. Healing of burn wounds in transgenic mice overexpressing transforming growth factor-beta 1 in the epidermis. *Am J Pathol* 2001;159:2147-2157
- Hahm KB, Lee KM, Kim YB, Hong WS, Lee WH, Han SU, Kim MW, Ahn BO, Oh TY, Lee MH, Green J, Kim SJ. Conditional loss of TGF-beta signalling leads to increased susceptibility to gastrointestinal carcinogenesis in mice. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 2):115-127
- Lee MS, Sawyer S, Arnush M, Krah T, von Herrath M, Oldstone MA, Sarvetnick N. Transforming growth factor-beta fails to inhibit allograft rejection or virus-induced autoimmune diabetes in transgenic mice. *Transplantation* 1996;61:1112-1115
- Chan T, Ghahary A, Demare J, Yang L, Iwashina T, Scott PG, Tredget EE. Development, characterization, and wound healing of the keratin 14 promoted transforming growth factor-beta1 transgenic mouse. *Wound Repair Regen* 2002;10:177-187
- Ogawa K, Chen F, Kim YJ, Chen Y. Transcriptional regulation of tristetraprolin by transforming growth factor-beta in human T cells. *J Biol Chem* 2003;278:30373-30381
- Paterson IC, Davies M, Stone A, Huntley S, Smith E, Pring M, Eveson JW, Robinson CM, Parkinson EK, Prime SS. TGF-beta1 acts as a tumor suppressor of human malignant keratinocytes independently of Smad 4 expression and ligand-induced G (1) arrest. *Oncogene* 2002;21:1616-1624
- Wolf G, Zahner G, Ziyadeh FN, Stahl RA. Cyclosporin A induces transcription of transforming growth factor beta in a cultured murine proximal tubular cell line. *Exp Nephrol* 1996;4:304-308
- Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, Snieder H, Kemp PR, Metcalfe JC, Carter ND, Spector TD. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1. *Hum Mol Genet* 1999;8:93-97
- Wogensens L, Nielsen CB, Hjorth P, Rasmussen LM, Nielsen AH, Gross K, Sarvetnick N, Ledet T. Under control of the Ren-1c promoter, locally produced transforming growth factor-beta1 induces accumulation of glomerular extracellular matrix in transgenic mice. *Diabetes* 1999;48:182-192
- Krohn K, Rozovsky I, Wals P, Teter B, Anderson CP, Finch CE. Glial fibrillary acidic protein transcription responses to transforming growth factor-beta1 and interleukin-1beta are mediated by a nuclear factor-1-like site in the near-upstream promoter. *J Neurochem* 1999;72:1353-1361
- Lux A, Attisano L, Marchuk DA. Assignment of transforming growth factor beta1 and beta3 and a third new ligand to the type I receptor ALK-1. *J Biol Chem* 1999;274:9984-9992
- Rosenwasser LJ. Promoter polymorphism in the candidate genes, IL-4, IL-9, TGF-beta1, for atopy and asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:268-270
- Docagne F, Nicole O, Marti HH, MacKenzie ET, Buisson A, Vivien D. Transforming growth factor-beta1 as a regulator of the serpins/t-PA axis in cerebral ischemia. *FASEB J* 1999;13:1315-1324
- Kleeff J, Ishiwata T, Maruyama H, Friess H, Truong P, Buchler MW, Falb D, Korc M. The TGF-beta signaling inhibitor Smad7 enhances tumorigenicity in pancreatic cancer. *Oncogene* 1999;18:5363-5372
- Kojima S, Hayashi S, Shimokado K, Suzuki Y, Shimada J, Crippa MP, Friedman SL. Transcriptional activation of urokinase by the Kruppel-like factor Zf9/COPEB activates latent TGF-beta1 in vascular endothelial cells. *Blood* 2000;95:1309-1316
- Vodovotz Y, Lucia MS, DeLuca AM, Mitchell JB, Kopp JB. Reduced hematopoietic function and enhanced radiosensitivity of transforming growth factor-beta1 transgenic mice. *Int J*

- Cancer* 2000;90:13-21
- 19 Matsuzaki K, Date M, Furukawa F, Tahashi Y, Matsushita M, Sakitani K, Yamashiki N, Seki T, Saito H, Nishizawa M, Fujisawa J, Inoue K. Autocrine stimulatory mechanism by transforming growth factor beta in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2000;60:1394-402
 - 20 Daniels MC, McClain DA, Crook ED. Transcriptional regulation of transforming growth factor beta1 by glucose: investigation into the role of the hexosamine biosynthesis pathway. *Am J Med Sci* 2000;319:138-142
 - 21 Liu C, Yao J, Mercola D, Adamson E. The transcription factor EGR-1 directly transactivates the fibronectin gene and enhances attachment of human glioblastoma cell line U251. *J Biol Chem* 2000;275:20315-20323
 - 22 Yazumi S, Ko K, Watanabe N, Shinohara H, Yoshikawa K, Chiba T, Takahashi R. Disrupted transforming growth factor-beta signaling and deregulated growth in human biliary tract cancer cells. *Int J Cancer* 2000;86:782-789
 - 23 Yue J, Mulder KM. Requirement of Ras/MAPK pathway activation by transforming growth factor beta for transforming growth factor beta 1 production in a Smad-dependent pathway. *J Biol Chem* 2000;275:30765-30773
 - 24 Pardali K, Kurisaki A, Moren A, ten Dijke P, Kardassis D, Moustakas A. Role of Smad proteins and transcription factor Sp1 in p21(Waf1/Cip1) regulation by transforming growth factor-beta. *J Biol Chem* 2000;275:29244-29256
 - 25 Luedeking EK, DeKosky ST, Mehdi H, Ganguli M, Kamboh MI. Analysis of genetic polymorphisms in the transforming growth factor-beta1 gene and the risk of Alzheimer's disease. *Hum Genet* 2000;106:565-569
 - 26 Gorlach A, Brandes RP, Bassus S, Kronemann N, Kirchmaier CM, Busse R, Schini-Kerth VB. Oxidative stress and expression of p22phox are involved in the up-regulation of tissue factor in vascular smooth muscle cells in response to activated platelets. *FASEB J* 2000;14:1518-1528
 - 27 Yamamura Y, Hua X, Bergelson S, Lodish HF. Critical role of Smads and AP-1 complex in transforming growth factor-beta-dependent apoptosis. *J Biol Chem* 2000;275:36295-302
 - 28 Wilkinson KA, Aung H, Wu M, Toossi Z. Modulation of transforming growth factor beta-1 gene expression by interleukin-12. *Scand J Immunol* 2000;52:271-277
 - 29 Du B, Fu C, Kent KC, Bush H Jr, Schulick AH, Kreiger K, Collins T, McCaffrey TA. Elevated Egr-1 in human atherosclerotic cells transcriptionally represses the transforming growth factor-beta type II receptor. *J Biol Chem* 2000;275:39039-39047
 - 30 Kim SI, Kim HJ, Han DC, Lee HB. Effect of lovastatin on small GTP binding proteins and on TGF-beta1 and fibronectin expression. *Kidney Int Suppl* 2000;77:S88-92
 - 31 Weigert C, Sauer U, Brodbeck K, Pfeiffer A, Haring HU, Schleicher ED. AP-1 proteins mediate hyperglycemia-induced activation of the human TGF-beta1 promoter in mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2007-2016
 - 32 Norman JT, Clark IM, Garcia PL. Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts. *Kidney Int* 2000;58:2351-2366
 - 33 Wolf G, Hannken T, Schroeder R, Zahner G, Ziyadeh FN, Stahl RA. Antioxidant treatment induces transcription and expression of transforming growth factor beta in cultured renal proximal tubular cells. *FEBS Lett* 2001;488:154-159
 - 34 Cutroneo KR. Human SP1 but not human AP1 binding to the TGF-beta element in the 5' flanking region of the rat PROalpha1(I) collagen gene. *Mol Biol Rep* 2000;27:191-194
 - 35 Yevdokimova N, Wahab NA, Mason RM. Thrombospondin-1 is the key activator of TGF-beta1 in human mesangial cells exposed to high glucose. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:703-712
 - 36 Shi MJ, Park SR, Kim PH, Stavnezer J. Roles of Ets proteins, NF-kappa B and nocodazole in regulating induction of transcription of mouse germline Ig alpha RNA by transforming growth factor-beta1. *Int Immunol* 2001;13:733-746
 - 37 Weigert C, Brodbeck K, Haring HU, Gambaro G, Schleicher ED. Low-molecular-weight heparin prevents high glucose- and phorbol ester-induced TGF-beta 1 gene activation. *Kidney Int* 2001;60:935-943
 - 38 Weinshenker BG, Hebrink D, Kantarci OH, Schaefer-Klein J, Atkinson E, Schaid D, McMurray CM. Genetic variation in the transforming growth factor beta1 gene in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2001;120:138-145
 - 39 Yamada Y. Association of polymorphisms of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis. *Pharmacogenetics* 2001;11:765-771
 - 40 Gewaltig J, Mangasser-Stephan K, Gartung C, Biesterfeld S, Gressner AM. Association of polymorphisms of the transforming growth factor-beta1 gene with the rate of progression of HCV-induced liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2002;316:83-94
 - 41 Pulleyn LJ, Newton R, Adcock IM, Barnes PJ. TGFbeta1 allele association with asthma severity. *Hum Genet* 2001;109:623-627
 - 42 Falanga V, Zhou L, Yufit T. Low oxygen tension stimulates collagen synthesis and COL1A1 transcription through the action of TGF-beta1. *J Cell Physiol* 2002;191:42-50
 - 43 Schramm C, Protschka M, Kohler HH, Podlech J, Reddehase MJ, Schirmacher P, Galle PR, Lohse AW, Blessing M. Impairment of TGF-beta signaling in T cells increases susceptibility to experimental autoimmune hepatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G525-535
 - 44 Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, Eriksen EF. Polymorphisms in the transforming growth factor beta 1 gene and osteoporosis. *Bone* 2003;32:297-310