

ZANIUK, Marcin, HURKAŁA, Kamil, ANTONIK, Dominika, DENYS, Barbara, GÓRA, Karolina, ZDZIENNICKI, Wojciech, ZIMNICKI, Patryk, LATO, Marta, IBERSZER, Konrad & LITWINIUK, Maria. The Genetic risk of asthma: a review of reports on the effect of single nucleotide polymorphisms detected by genome-wide association study on the development and course of asthma using the genes: ORMDL3, ADAM33, DENND1B as examples. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;36(1):27-36. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.36.01.002> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43445> <https://zenodo.org/record/7991562>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.05.2023. Revised: 10.05.2023. Accepted: 01.06.2023. Published: 01.06.2023.

Genetyczne ryzyko zachorowania na astmę: przegląd doniesień o wpływie polimorfizmu pojedynczego nukleotydu wykrywanych metodą asocjacyjnego badania całego genomu na rozwój i przebieg astmy na przykładnie genów: ORMDL3, ADAM33, DENND1B

Genetic risk of asthma: a review of reports on the effect of single nucleotide polymorphisms detected by genome-wide association study on the development and course of asthma using the genes: ORMDL3, ADAM33, DENND1B as examples

Marcin Zaniuk¹, Kamil Hurkała², Dominika Antonik³, Barbara Denys⁴, Karolina Góra⁵, Wojciech Zdziennicki⁶, Patryk Zimnicki⁷, Marta Lato⁸, Konrad Iberszer⁹, Maria Litwiniuk¹⁰

1 Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie, ul. Grenadierów 3, 20-331 Lublin, Poland

2 Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu, ul. Aleje Jana Pawła II 10, 22-400 Zamość, Poland

3 5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie, ul. Wrocławska 1/3, 30-901 Kraków, Poland

4 WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland

5 Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Poland

6 Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu - ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, Poland

7 Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie, ul. Grenadierów 3, 20-331 Lublin, Poland

8 Szpital Specjalistyczny im.J.Dietla w Krakowie, ul.Skarbowa 1, 31-121 Kraków, Poland

9 Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Poland

10 WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin,
Poland

Karolina Góra, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5377-3010>; e-mail: gora.karolina7@gmail.com

Barbara Denys, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1951-1142>; e-mail:
barbaradenys11@gmail.com

Dominika Antonik, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7575-8016>; e-mail:
antonikdominika97@gmail.com

Kamil Hurkała, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5961-9894>; e-mail: kamilhurkala@gmail.com

Konrad Iberszer, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-9883>; e-mail:
konrad.iberszer@gmail.com

Marcin Zaniuk, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4643-0594>; e-mail:
marcin.zaniuk@gmail.com

Maria Litwiniuk, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5396-7482>; e-mail:
litwiniuk.mm@gmail.com

Marta Lato, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4121-3400>; e-mail: coronarysulcus@gmail.com

Patryk Zimnicki, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5808-8661>; e-mail:
patryk.zimnicki.97@o2.pl

Wojciech Zdziennicki, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1254-9740>; e-mail:
wojtekzdzienicki@gmail.com

Abstrakt:

Astma, choroba zapalna dolnych i górnych dróg oddechowych, jest jedną z najczęściej występujących chorób w społeczeństwie. Zależnie od źródła i badanej populacji, odsetek chorych na astmę waha się od 5% do aż 15%. Uważa się, że rozwój astmy spowodowany jest nakładaniem się osobniczej skłonności organizmu do rozwoju choroby oraz działania czynników środowiskowych. Od lat naukowcy badają genetyczne podłoże astmy. Od kilkunastu lat mają w swoim arsenale nową broń - metodę GWAS. Zastosowanie tej metody umożliwiło badaczom odkrycie zależności między wariacjami genów występujących u chorych a zwiększonym ryzykiem rozwoju astmy.

Słowa klucze: astma, SNP, GWAS, ORMDL3, ADAM33, DENND1B

Abstract:

Asthma, an inflammatory disease of the lower and upper airways, is one of the most common diseases in society. Depending on the source and the population studied, the percentage of asthma patients ranges from 5% to as high as 15%. The development of asthma is believed to be caused by an overlap between the body's personal propensity to develop the disease and environmental factors. For years, scientists have been studying the genetic basis of asthma. For several years they have had a new weapon in their arsenal - the GWAS method. The use of this method has enabled researchers to discover the relationship between gene variants found in patients and an increased risk of developing asthma.

Key words: asthma, SNP, GWAS, ORMDL3, ADAM33, DENND1B

Astma jest jedną z najczęściej występujących chorób w współczesnym społeczeństwie - dotyczy 9,7% kobiet i 5,5% mężczyzn na świecie [2]. Z raportu NFZ opublikowanego w 2020 roku, w Polsce, na astmę chorowało 4917 osób na 100 tys. mieszkańców. Daje to łącznie około 2 miliony chorych. W raporcie możemy znaleźć dane dotyczące struktury zachorowań w zależności od wieku. W grupach wiekowych: poniżej 5 roku życia oraz 5-14 lat liczba chorych na astmę w zależności od płci jest zbliżona, z niewielką przewagą chorych płci męskiej. Po 15 roku życia dochodzi do zmiany tego trendu - częściej astma jest rozpoznawana u chorych płci żeńskiej. Dane te pokrywają się z danymi prezentowanymi w innych opracowaniach dotyczących tej choroby.

Astma zaliczana jest do chorób o podłożu zapalnym dotyczących górnych i dolnych dróg oddechowych [1]. U chorych występują napady : duszności, świszczącego oddechu, uczucia ściskania w klatce piersiowej, brak tchu [1]. Patogeneza astmy jest niezwykle złożona - za jej rozwój nie jest odpowiedzialny pojedynczy gen czy narażenie na jeden czynnik ryzyka, a nakładanie się predyspozycji genetycznej oraz wpływ czynników środowiska. Uważa się, że u większości astmatyków występuje nadreaktywność oskrzeli na substancje stymulujące, co prowadzi do nadmiernego zwężania się dróg oddechowych w obecności stymulanta[3]. Znanymi czynnikami wywołującymi objawy choroby są: alergen, infekcje, otyłość, hormony, palenie tytoniu, ćwiczenia fizyczne, zimne powietrze, podłoże genetyczne, uogólniona eozynofilia.

Przewlekła odpowiedź zapalna leżąca u podłoża astmy związana jest z aktywnością komórek tucznych, eozynofili, limfocytów T, makrofagów, neutrofilów i komórek nabłonkowych [31]. W rozwoju choroby biorą udział różne elementy odpowiedzi immunologicznej organizmu:

- odpowiedź zależna od limfocytów Th1 - zwykle związana z infekcjami wirusowymi

- Odpowiedź zależna od limfocytów Th2 - związana z uwalnianiem cytokin: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13
- Odpowiedź zależna od limfocytów Th17 - komórki te produkują IL-17 i IL-22, które biorą udział w remodelingu ściany dróg oddechowych [4]

U astmatyków dochodzi do nieodwracalnych zmian w budowie dróg oddechowych, tzn.: remodeling, które spowodowane są toczącym się przewlekłym procesem zapalnym [5]. W ścianie dróg oddechowych dochodzi do: przerostu i rozrostu mięśni gładkich ściany dróg oddechowych, obrzęku błony śluzowej, zwiększenia produkcji śluzu oraz przerostu gruczołów śluzowych [5]. Dodatkowo stwierdza się pogrubienie błony podstawnej, obrzęk podnabłonkowy oraz włóknienie podnabłonkowe oraz angiogenezę. Włóknienie spowodowane jest uwalnianiem przez fibroblasty czynników zapalnych - IL-17, IL-11 oraz TGF- β [6].

Osobnicza skłonność genetyczna do rozwoju astmy jest tematem niekończących badań. Na przestrzeni lat naukowcom udało zidentyfikować liczne geny oraz loci chromosomów, które wydają się być związane są z ryzykiem rozwoju choroby. W 1997 Banks-Schlegle i współpracownicy przeprowadzili pionierskie badanie, które powaliło na zidentyfikowanie loci kodu genetycznego związane z zwiększonym ryzykiem rozwoju astmy. Badacze porównali genom 140 par bliźniaków chorujących na astmę, i gdy było to możliwe, także genom ich rodziców. W badaniu wzięto pod uwagę chorych pochodzących z 3 grup etnicznych: Afroamerykanie, Latynosi i rasa kaukaska. Badaczom udało się zlokalizować 6 loci genów związanych z rozwojem astmy: 5p15 i 17p11.1—q11.2 w grupie Afroamerykanów, loci 11p15 i 19q13 w grupie rasy kaukaskiej oraz 2q33 i 21q21 w grupie o latynoskiej [3].

Predyspozycje genetyczną do rozwoju astmy można podzielić na następujące grupy:

1) geny związane z odpornością wrodzoną i immunoregulacją; 2) geny związane z różnicowaniem komórek Th2 i funkcjami efektorowymi; 3) geny związane z biologią nabłonka i odpornością śluzówki; oraz 4) geny związane z czynnością płuc, przebudową dróg oddechowych i ciężkością choroby [7].

Celem pracy jest przedstawienie przeglądu literatury związanej z wykorzystaniem metody asocjacyjnego badania całego genomu (*ang. Genome-wide association studies; GWAS*) w celu identyfikacji polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (*ang. single nucleotide polymorphism; SNP*) oraz ich wpływu na rozwój i przebieg astmy. W tym celu autorzy dokonali przeglądu piśmiennictwa zawartego w bazie publikacji PubMed. Wyselekcjonowano 25 artykułów, na podstawie których przeprowadzono analizę zagadnienia.

GWAS jest to technika badania genetycznego oparta na technologii płytek mikromacierzy i umożliwia jednoczesną identyfikację tysięcy polimorfizmów SNP. Jest to badanie z wyboru do poszukiwania zmienności w genach związanych z rozwojem różnych chorób. Warianty genetyczne

spowodowane zamianą pojedynczego nukleotydu są odpowiedzialne za 90% międzyosobniczej zmienności genomu człowieka i mogą wpływać na zmienność fenotypową [8]. Dzięki wykorzystaniu badania GWAS możliwe jest stwierdzenie istotnych statystycznie różnic w występowaniu polimorficznych wariantów danego genu - alleli - w wybranych grupach badanych, które różnią się pod względem badanej cechy. W przypadku GWAS często wykorzystuje się osoby spokrewnione ze sobą, które jednak są różne fenotypowo [9]. Jednym z zastosowań metody GWAS jest możliwość określenia indywidualnego ryzyka jednostki do rozwinięcia się choroby psychicznej lub somatycznej, np.: astmy [9]. Metoda GWAS wymaga zebrania informacji genetycznej i fenotypowej od tysięcy osobników danego gatunku. Do analizy niezbędne jest pobranie minimum 500,000 SNP [10]. Wykorzystanie tak dużej próby wynika z faktu, że każdy locus ma bardzo mały wkład w podatność na rozwój choroby [10]. Dodatkowo, tak duża pula badanych SNP, wymusza na badaczach zaostrożenie wskaźnika P (ang. P-value) z $P < 0,05$ do $P < 10^{-8}$ [10].

Dzięki użyciu metody GWAS, u chorych na astmę, udało się zidentyfikować liczne geny oraz rejony genomu, które mogą mieć wpływ na zwiększenie osobniczego ryzyka rozwoju astmy. Okazało się, że z rozwojem astmy, związane są głównie sekwencje niekodujące genomu [11]. Obecnie przeważa pogląd, że rozwój astmy jest wynikiem skomplikowanych interakcji między środowiskiem a podatnością genetyczną jednostki [12,13]

Loci 17q12-21 jest jednym z najlepiej przebadanych rejonów genomu człowieka. Badacze uznają go za jeden z najważniejszych czynników genetycznych wpływających na ryzyko rozwoju astmy [14]. Dodatkowo, naukowcom udało się ustalić związek polimorfizmy genów związanych z locus 17q12-21 a rozwojem astmy w młodym wieku [15]. Loci 17q12-21 jest powiązane z genami: *ORMDL3*, *GSDMB*, *ZPBP2*, *ERBB2* [16]. O związku loci 17q12-21 z rozwojem astmy jako pierwszy doniósł, w 2007 roku, przez Moffatt i współpracowników [17]. Inni autorzy, w trakcie swoich badań ustalili związek locus 17q12-21 z rozwojem innych chorób, głównie o podłożu autoimmunologicznym: choroby Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, cukrzycy typu I, RZS [14]. Moffatt, przy wykorzystaniu metody GWAS, przeanalizował genotyp 994 dzieci chorych na astmę oraz 1243 osób zdrowych. Badacze zidentyfikowali 3 SNP, których obecność, silnie korelowała z obecnością astmy. Były to SNP: rs7216389, rs11650680 i rs3859192 [17]. W trakcie dalszej analizy danych badacze ustalili silną korelację obecność SNP rs7216389 genu *ORMDL3* z rozwojem astmy wczesnodziecięcej [17]. Badacze ustalili, że SNP genu *ORMDL3* związane z rozwojem astmy wczesnodziecięcej zlokalizowane są w rejonach niekodujących - dochodzi do wzrostu transkrypcji genu *ORMDL3* [17,14]

Gen *ORMDL3* odpowiedzialny jest za produkcję przez błonowego białka zlokalizowanego na endoplazmatycznym retikulum komórek. Produkty tego genu, mRNA, udało się zlokalizować w płucach oraz wątrobie, nerkach, trzustce ludzi. Badania na drożdżak dowodzą,

że geny z rodziny ORL negatywnie wpływają na syntezę *de novo* sfingolipidów [25]. Badaczom nie udało się ustalić konkretnego patomechanizmu wpływu specyficznych wariantów genu ORMDL3 na rozwój astmy [24]. Według hipotezy James i współpracowników dochodzi do podwyższenia wewnątrzkomórkowych poziomów związków grupy ceramidów (*ang. ceramide*) - co skutkuje nasileniem reakcji zapalnej oraz rozwojem nadwrażliwości [24]. Według innej hipotezy może dochodzić do nagromadzenia źle sfałdowanych białek w świetle siateczki, co powoduje indukcję stresu siateczki śródplazmatycznej (ER stress) i aktywację szlaku adaptacyjnej odpowiedzi na stres zwanej UPR (*ang. unfolded protein response*), której celem jest przywrócenie homeostazy w ER [24]. Zarówno UPR jak i ER uważane są za zjawiska związane z rozwojem astmy [24].

Eerdewegh i współpracownicy, podczas analizy genotypu 460 rodzin rasy kaukaskiej, zidentyfikowali gen *ADAM33* zlokalizowany na chromosomie 20 [23]. Badaczom udało się ustalić związek między obecnością tego genu a występowaniem astmy i nadwrażliwości oskrzeli [23].

Gen *ADAM33* odpowiada za produkcję metaloproteiny zależnej od cynku. Do znanych funkcji, za które odpowiada gen *ADAM33* należą: aktywacja komórek, proteoliza, przyleganie, fuzja, przekazywanie sygnału między komórkami [18,19]. Produkty genu *ADAM33* - głównie mRNA, zostało zlokalizowane w mięśniach gładkich, fibroblastach i miofibroblastach [19]. Wymienione miejsca ekspresji genu *ADAM33* pozwalają badaczom teoretyzować, że białko to może brać udział w procesie remodelingu ścian dróg oddechowych u chorych na astmę - są to na ten moment jedynie teorie [18]. Badaczom, przy użyciu przeciwciał skierowanych przeciwko części cytoplazmatycznej produktu genu *ADAM33*, udało się zlokalizować produkt genu *ADAM33* w mięśniach gładkich dróg oddechowych [19]. Naukowcom udało się ustalić, że pewne warianty genu *ADAM33* odpowiadają za szybsze pogarszanie się funkcji płuc chorych na astmę. I tak np: u chorych z wariantem S_2 genu *ADAM33* stwierdzono przyspieszony spadek FEV1 w czasie - badacze ustalili, że ten wariant genu *ADAM33* był nie tylko odpowiedzialny za rozwój astmy ale też i za jej ostrzejszy przebieg [19]. Simpson i współpracownicy ocenili zależność między obecnością różnych SNP genu *ADMA33* a szybciej pogarszającą się funkcją płuc funkcją płuc. Badaczom udało ustalić się związek obecności SNP: F+1, N+1,ST+5, T1 i T2 a występowaniem świszczącego oddechu u dzieci w młodym wieku [20]

Sleiman i współpracownicy donoszą, w artykule opublikowanym w 2010, o obecności istotnego związku pomiędzy locus 1q31 a rozwojem astmy w populacji dzieci z korzeniami europejskimi oraz w populacji dzieci z korzeniami afrykańskimi. Locus to związane jest z genem *DENND1B* - produktem tego genu jest białko obecne na komórkach dendrytycznych, komórkach NK oraz wchodzi w interakcje z TNF- α (*ang. tumor necrosis factor α*).[21] Udział genu *DENND1B* w patogenezie astmy, według Yang i współpracowników polega na zwiększonym poziomie odpowiedzi immunologicznej związanej z limfocytami Th2. W 2016 Yang i współpracownicy

zapropowali następujący mechanizm działania genu DENND1B: w prawidłowych warunkach, tzn komórka posiada prawidłowy wariant genu DENND1B, produkt tego genu kontroluje produkcję cytokin przez komórki Th2 poprzez zmianę czasu trwania pobudzenia receptorów komórek T (ang. TCR). W komórkach z nieprawidłową wersją genu DENND1B spowolniony jest proces internalizacji TCR, przez co dochodzi do wydłużenia trwania czasu pobudzenia receptora, co skutkuje zwiększonym uwalnianiem cytokin prozapalnych: IL4, IL-5 i IL-13 [21] - cytokiny te są ważnymi mediatorami reakcji zapalnej związanej z rozwojem astmy [4].

Na podstawie przedstawionych zmienności 3 genów jasno widać związek osobniczej podatności - wynikający z genetycznej predyspozycji, na rozwój oraz przebieg astmy. Odkrycia te powinny zachęcać naukowców do poszukiwania dalszych zmienności genetycznych związanych z rozwojem choroby - może to powalić na wcześniejsze wykrywanie choroby, selekcjonowanie grupy ryzyka i wdrażania profilaktyki oraz może pozwolić na rozwój celowanych terapii lub skuteczniejszych kontrolowania objawów astmy. Przedstawienie związku wszystkich doniesień naukowców o odkryciach nowych genów związanych z rozwojem astmy przekracza ramy niniejszego opracowania.

Bibliografia:

1. Mims, J. W. (2015). Asthma: definitions and pathophysiology. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 5(S1), S2–S6. doi:10.1002/alr.21609
2. Graziottin A, Serafini A. Perimenstrual asthma: from pathophysiology to treatment strategies. *Multidiscip Respir Med*. 2016 Aug 1;11:30. doi: 10.1186/s40248-016-0065-0. PMID: 27482380; PMCID: PMC4967997
3. A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nat Genet*. 1997 Apr;15(4):389-92. doi: 10.1038/ng0497-389. Erratum in: *Nat Genet*. 2020 Oct 22;; PMID: 9090385.
4. M.D. Gans, T. Gavrilova, Understanding the Immunology of Asthma: Pathophysiology, Biomarkers, and Treatments for Asthma Endotypes, *Paediatric Respiratory Reviews* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.08.002>
5. Busse WW, et al. Expert Panel Report Three. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health; 2007
6. Chakir J, Shannon J, Molet S, et al. Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF-beta, IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1293–8

7. Maslan J, Mims JW. What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. *Otolaryngol Clin North Am.* 2014 Feb;47(1):13-22. doi: 10.1016/j.otc.2013.09.010. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24286675.
8. Maslan J, Mims JW. What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. *Otolaryngol Clin North Am.* 2014 Feb;47(1):13-22. doi: 10.1016/j.otc.2013.09.010. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24286675.
9. Uffelmann, E., Huang, Q.Q., Munung, N.S. et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers* 1, 59 (2021). <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>
10. Flint J. GWAS. *Curr Biol.* 2013 Apr 8;23(7):R265-6. doi: 10.1016/j.cub.2013.01.040. PMID: 23578868
11. Gautam Y, Afanador Y, Ghandikota S, Mersha TB. Comprehensive functional annotation of susceptibility variants associated with asthma. *Hum Genet.* 2020 Aug;139(8):1037-1053. doi: 10.1007/s00439-020-02151-5. Epub 2020 Apr 2. Erratum in: *Hum Genet.* 2020 May 4;: PMID: 32240371; PMCID: PMC7415519.
12. Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. Genetics and Epigenetics in Asthma. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 27;22(5):2412. doi: 10.3390/ijms22052412. PMID: 33673725; PMCID: PMC7957649.
13. Koppelman GH. Gene by environment interaction in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006 Mar;6(2):103-11. doi: 10.1007/s11882-006-0047-y. PMID: 16566859.
14. Stein MM, Thompson EE, Schoettler N, Helling BA, Magnaye KM, Stanhope C, Igartua C, Morin A, Washington C 3rd, Nicolae D, Bønnelykke K, Ober C. A decade of research on the 17q12-21 asthma locus: Piecing together the puzzle. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Sep;142(3):749-764.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.974. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29307657; PMCID: PMC6172038.
15. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier MH, Boland A, Bousquet J, et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008;359:1985–94
16. Daya M, Rafaels N, Brunetti TM, Chavan S, Levin AM, Shetty A, Gignoux CR, Boorgula MP, Wojcik G, Campbell M, Vergara C, Torgerson DG, Ortega VE, Doumatey A, Johnston HR, Acevedo N, Araujo MI, Avila PC, Belbin G, Bleecker E, Bustamante C, Caraballo L, Cruz A, Dunston GM, Eng C, Faruque MU, Ferguson TS, Figueiredo C, Ford JG, Gan W, Gourraud PA, Hansel NN, Hernandez RD, Herrera-Paz EF, Jiménez S, Kenny EE, Knight-Madden J, Kumar R, Lange LA, Lange EM, Lizee A, Maul P, Maul T, Mayorga A, Meyers D, Nicolae DL, O'Connor TD, Oliveira RR, Olopade CO, Olopade O, Qin ZS, Rotimi C, Vince N, Watson H, Wilks RJ, Wilson JG, Salzberg S, Ober C, Burchard EG, Williams LK, Beaty TH, Taub MA, Ruczinski I, Mathias RA, Barnes KC; CAAPA. Association study in African-admixed populations across the

- Americas recapitulates asthma risk loci in non-African populations. *Nat Commun.* 2019 Feb 20;10(1):880. doi: 10.1038/s41467-019-08469-7. Erratum in: *Nat Commun.* 2019 Sep 4;10(1):4082. PMID: 30787307; PMCID: PMC6382865.
17. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, et al. Genetic variants regulating *ORMDL3* expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007;448:470–3.
 18. Tripathi P, Awasthi S, Gao P. ADAM metallopeptidase domain 33 (*ADAM33*): a promising target for asthma. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:572025. doi: 10.1155/2014/572025. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24817794; PMCID: PMC4003756.
 19. Holgate ST, Yang Y, Haitchi HM, Powell RM, Holloway JW, Yoshisue H, Pang YY, Cakebread J, Davies DE. The genetics of asthma: *ADAM33* as an example of a susceptibility gene. *Proc Am Thorac Soc.* 2006 Jul;3(5):440-3. doi: 10.1513/pats.200603-026AW. PMID: 16799089.
 20. Simpson A, Maniatis N, Jury F, Cakebread JA, Lowe LA, Holgate ST, Woodcock A, Ollier WE, Collins A, Custovic A, et al. Polymorphisms in a disintegrin and metalloprotease 33 (*ADAM33*) predict impaired early-life lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:55–60.
 21. Fiuza BSD, Silva MJ, Alcântara-Neves NM, Barreto ML, Costa RDS, Figueiredo CA. Polymorphisms in *DENND1B* gene are associated with asthma and atopy phenotypes in Brazilian children. *Mol Immunol.* 2017 Oct;90:33-41. doi: 10.1016/j.molimm.2017.06.030. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28668455.
 22. Barreto-Luis A, Pino-Yanes M, Corrales A, Campo P, Callero A, Acosta-Herrera M, Cumplido J, Ma SF, Martinez-Tadeo J, Villar J, Garcia JG, Carrillo T, Carracedo Á, Blanca M, Flores C. Genome-wide association study in Spanish identifies *ADAM* metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif, 9 (*ADAMTS9*), as a novel asthma susceptibility gene. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Mar;137(3):964-6. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.051. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26620591.
 23. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, Torrey D, Pandit S, McKenny J, Braunschweiger K, Walsh A, Liu Z, Hayward B, Folz C, Manning SP, Bawa A, Saracino L, Thackston M, Benckekroun Y, Capparell N, Wang M, Adair R, Feng Y, Dubois J, FitzGerald MG, Huang H, Gibson R, Allen KM, Pedan A, Danzig MR, Umland SP, Egan RW, Cuss FM, Rorke S, Clough JB, Holloway JW, Holgate ST, Keith TP. Association of the *ADAM33* gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature.* 2002 Jul 25;418(6896):426-30. doi: 10.1038/nature00878. Epub 2002 Jul 10. PMID: 12110844.

24. James B, Milstien S, Spiegel S. ORMDL3 and allergic asthma: From physiology to pathology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Sep;144(3):634-640. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.023. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31376405; PMCID: PMC6910079.
25. Breslow DK, Collins SR, Bodenmiller B, Aebersold R, Simons K, Shevchenko A, Ejsing CS, Weissman JS. Orm family proteins mediate sphingolipid homeostasis. *Nature*. 2010 Feb 25;463(7284):1048-53. doi: 10.1038/nature08787. PMID: 20182505; PMCID: PMC2877384.