

# 囊性纤维化表型变异与修饰基因关系的研究进展

杨 恬, 田代印\*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年4月11日; 录用日期: 2024年5月4日; 发布日期: 2024年5月11日

## 摘要

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是由囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)基因突变引起的一种单基因常染色体隐性遗传病, 可引起多个器官系统受累。尽管囊性纤维化临床表型与基因突变种类相关, 但即使具有相同突变的个体, 也可有不同的疾病表现, 而有研究表明修饰基因在这其中起到了关键作用, 特别是在囊性纤维化肺部疾病方面。本文就囊性纤维化表型变异与修饰基因关系的相关研究进行综述, 并主要介绍肺部表型变异相关的修饰基因。

## 关键词

囊性纤维化, 囊性纤维化跨膜传导调节因子, 基因突变, 表型变异, 修饰基因

# Research Progress of the Relationship between Phenotypic Variability and Modifier Genes in Cystic Fibrosis

Tian Yang, Daiyin Tian\*

Department of Respiratory Medicine Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing

Received: Apr. 11<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 4<sup>th</sup>, 2024; published: May 11<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 杨恬, 田代印. 囊性纤维化表型变异与修饰基因关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 524-529.  
DOI: 10.12677/acm.2024.1451458

## Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a single gene autosomal recessive condition caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, which can cause multiple organ system involvement. Although the cystic fibrosis clinical phenotype is associated with a variety of gene mutations, even individuals with the same mutation can have different disease manifestations, and there are studies suggesting that modifier genes play a key role in this, particularly in cystic fibrosis lung diseases. In this review, we focus on the relationship between CF phenotype and modifier genes, and mainly introduce the modifier genes related to CF lung diseases.

## Keywords

Cystic Fibrosis, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, Gene Mutation, Phenotypic Variability, Modifier Genes

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是一种常染色体隐性遗传病,是由囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)基因突变导致多个器官系统广泛受累的单基因病。目前已知的 CFTR 基因突变种类有 2000 多种[1]。这种基因突变会导致作为环磷腺苷依赖的氯离子通道的 CFTR 蛋白功能缺陷或缺失,破坏细胞表面离子的正常生理运输。由于 CFTR 分布广泛,主要位于上皮细胞的顶膜上,CF 往往累及多个器官系统(包括呼吸道、肠道、胰腺、肝胆系统、生殖系统、汗腺等),可以对预期寿命和生活质量产生重大影响。不同地区 CF 的发病率各不相同,既往认为 CF 在欧洲发病率较高,而在亚洲地区罕见,然而,随着基因检测技术的不断提高,我国 CF 诊断人数也逐渐增多[2]。

研究发现,虽然 CF 临床表型与基因型相关,但其仍具有高度的表型变异性[3] [4],这说明仍有其他因素参与 CF 疾病表现和进展的调节。国外一些研究发现与异卵双胞胎相比,同卵双胞胎的表型一致性更高[5],证实了修饰基因的潜在作用。随着研究的进展,越来越多的证据表明修饰基因在决定 CF 发病率和死亡率以及对现有治疗的反应等疾病表型方面具有重要作用[6] [7] [8]。其中,CF 肺部疾病的修饰基因受到了广泛的关注。本文主要对 CF 修饰基因的相关研究进行综述,并介绍几种常见的肺部表型变异相关的修饰基因,希望为疾病表型、病情变化的预测及未来基因治疗药物的研发提供线索。

## 2. CF 的表型变异

CF 的临床表型往往多种多样,其中,呼吸系统和消化系统最常受累,主要表现为慢性阻塞性肺部疾病、胰腺外分泌功能不全,另外营养不良、慢性鼻窦炎、CF 相关肝病、CF 相关糖尿病、远端肠梗阻综合征、男性不育等也可发生[9]。其中,慢性肺病对 CF 患者的生活质量和预期寿命的影响最大[10] [11]。研究表明,我国 CF 患者以呼吸系统受累最为常见[12]。

CF 疾病表型与不同类别的 CFTR 变异有关,特别体现在临床表现的严重性、发病率和死亡率的关联性以及对不同类型治疗的反应性方面[4] [13] [14]。早在 20 世纪 90 年代就有研究认为 CFTR 突变类别是

与 CF 相关胰腺疾病的一个相当好的预测因子。

然而, 随着更多研究的开展, 发现具有相同 CFTR 基因变异位点的人, 即使是兄弟姐妹, 也可能表现出不同的疾病表型。除胰腺外分泌状态外, CFTR 变异与 CF 疾病表型之间几乎没有关联[15] [16] [17]。目前主要认为, 突变的表型效应, 尤其是肺部表型, 受到环境(被动吸烟、社会经济地位、医疗条件等)及基因修饰等因素的强烈影响。Marson 在他的研究中总结分析认为疾病表型, 包括对药物的反应, 是由 CFTR 基因型、修饰基因、环境以及他们之间的相互作用组成的多因素方程的结果, 最终表型会根据三个变量影响的多少以及它们之间的相互作用而决定, 并且也表明胰腺表型受基因型影响最大, 而肺部表型受修饰基因影响最大[18]。

### 3. 修饰基因的研究方法

修饰基因的研究策略主要分为连锁分析研究和关联分析研究。连锁分析往往需要家系信息, 通过分析可能的修饰基因在临床表型相似的兄弟姐妹之间是否具有的一致性, 在表型不相似的兄弟姐妹中是否不一致, 进而判断修饰基因与表型的相关性。由于一个家系中多名患病儿童的可能性较小, 样本量不足, 因此更多的研究采用关联分析。随着基因测序技术的发展, 从最开始的候选基因研究到如今全外显子或全基因组关联研究(Genome-wide association studies, GWAS)的广泛运用, 关联研究的开展已经发现了相当数量的 CF 可能的修饰基因, 并且发现影响 CF 各受累脏器的修饰基因不完全相同, 同一个修饰基因也可能对多个脏器的致病产生作用。

### 4. 修饰基因与 CF 肺病

肺部表现是 CF 死亡和发病的主要原因, 因为异常稠密的粘液和慢性细菌感染造成的呼吸道阻塞可引起持续的炎症反应, 导致支气管扩张症和肺气肿, 随着时间的推移演变最终发展为呼吸衰竭[19] [20] [21]。研究表明, 超过 50% 的 CF 肺部表型变异可能是由于修饰基因的干预[22]。修饰基因在 CF 肺病中的作用涉及许多方面, 大致可以分为参与组织损伤及修复、细胞因子、对炎症和感染的反应、上皮表面离子转运、对药物治疗的反应等[6]。下面介绍部分与 CF 肺部疾病相关联的修饰基因。

#### 4.1. 谷胱甘肽(Glutathione, GSH)和谷胱甘肽-S-转移酶(Glutathione-S-Transferase, GST)

GSH 是一种保护性抗氧化剂, 在保护肺部免受氧化损伤中起着重要作用。一些研究已经发现 GST 基因多态与 CF 肺病之间存在关联。在一项对 146 名 CF 儿童的研究中发现 GSTM3\*B 等位基因纯合的儿童有更好的肺功能[23], 还有研究发现 GSTP1 多态性和铜绿假单胞菌早期感染显著相关[24]。但在对 GST 的研究中存在争议, 有研究结果认为 GSTM1、GSTP1 或 GSTT1 基因型与 CF 肺部疾病状况没有明显的相关性[23] [25]。

#### 4.2. 转化生长因子 $\beta 1$ (Transforming Growth Factor $\beta 1$ , TGF $\beta 1$ )

TGF $\beta 1$  是一种调节细胞生长和分化的多功能的细胞因子, 其高表达与肺纤维化的发生有关。TGF $\beta 1$  基因的研究主要集中在位于 869 T/C 和 915 G/C 的等位基因上, 虽然仍有争议, 但更多研究结果表明其基因的多态性可能与 TGF $\beta 1$  水平、慢性铜绿假单胞菌感染、FEV1 下降风险、肺功能恶化速度显著相关[26] [27], 869 位的 CC 基因型更被认为与更严重的疾病状态之间存在关联[25], 并可能与环境因素(香烟烟雾)相互作用而导致慢性阻塞性肺疾病[28]。

#### 4.3. 甘露糖结合凝集素 2 (MBL2)

MBL2 是天然免疫系统的一种模式识别分子, 可以识别多种微生物表面的甘露糖残基, 从而激活补

体系统, 发挥抗菌和抗病毒作用。MBL2 基因变异在慢性肺病中得到了相当广泛的研究, 其基因的多态性可能导致 MBL2 蛋白的不稳定和低水平表达[29], 而 MBL2 的缺乏与感染易感性增加相关[30]。许多研究表明了低 MBL 相关的基因型与更严重的肺部疾病之间的关联。一项 Meta 分析结果说明 MBL 表达不足相关的 MBL2 基因型与铜绿假单胞菌的早期感染、肺功能的恶化及存活率较差相关[31]。

#### 4.4. SLC26A9

SLC26A9 属于溶质载体家族 26 (SLC26), 是一种阴离子通道转运蛋白, 由参与离子转运机制的膜蛋白组成。有研究表明在永生化的人支气管上皮细胞系中, SLC26A9 的过表达和沉默分别导致 CFTR 表达和功能的增加和减少[32] [33]。目前 SLC26A9 已被定义为囊性纤维化胃肠道表现的修饰基因, 但其与肺功能的关系仍存在争议, 甚至许多研究表明其与 CF 肺部表现不存在相关性, 例如, 一项主要涉及携带 CFTR 最常见突变位点 c.1521\_1523delCTT (p.F508del) 的受试者的全基因组研究的荟萃分析中, 没有发现 SLC26A9 变异与 CF 患者肺功能的差异有关[34]。

#### 4.5. 肾上腺素能受体 $\beta_2$ (Adrenergic Receptors $\beta_2$ , ADRB2)

ADRB2 是 G 蛋白偶联受体家族的一员, 主要表达于肺部气道平滑肌细胞, 激活 ADRB2 可导致气道平滑肌松弛, 降低气道阻力, 同时促进黏液分泌和纤毛摆动, 有利于清除肺部有害物质。目前关于 ADRB2 基因多态性对支气管扩张剂反应的研究是相互矛盾的。一项研究报告认为其基因多态性与支气管扩张剂的反应相关[35], 而在 Hart 等人的一项研究中则并没有发现这种相关性[36]。

#### 4.6. 其他

其他与 CF 肺部疾病相关的修饰基因也被广泛研究, 比如参与组织损伤及修复的 NOS、GCLC、PPP2R1 等基因、参与对炎症和感染的反应的 TLRs 基因、CD14 基因, 参与上皮表面离子转运的 ABCC1、CLCAL、CLCN2、ENaC 等基因, 以及参与对药物治疗的反应的 Bcl1 基因等。而几项大型全基因组关联研究基于对 FEV1 的多次测量, 并通过对性别、年龄和存活率的校正, 使不同年龄和队列的分析成为可能, 证实了 MUC20/MUC4、SLC9A3/CEP72、HLA class II、EHF/APIP、CHP2/PRKCB、AGTR2/SLC6A14 等基因与 CF 肺病之间的关联[37] [38] [39]。

### 5. 总结与展望

随着对 CF 研究的不断进展, 我们发现了修饰基因在 CF 的表型中起到的重要作用, 并结合环境等因素, 一定程度上解释了具有相同 CFTR 基因突变类型的患者表型变异的原因。目前, 除了基于可能的候选基因研究, GWAS 也为修饰基因的研究提供了新的信息, 极大地扩展了可能的表型修饰基因及其在 CF 中作用机制的认识。然而, 尽管越来越多相关的修饰基因被发现, 但关于它们在 CF 中确切的影响及影响程度仍不明朗。本文重点提到的几个修饰基因, 虽然有相应的研究支持它们在 CF 肺疾病方面的贡献, 但仍各有一部分研究结论并没有发现关联性, 甚至得出了相反的结论。因此, 在修饰基因相关研究的可重复性上仍需继续探索。

基于基因修饰物在决定 CF 发病率和死亡率以及对现有治疗的反应等方面具有的重要作用, 它的识别将使人们能够预测它们将如何影响患者的表型, 如何影响和改变药物治疗反应, 这对 CF 的诊治起着积极的正面作用。同时, 应该意识到, 除了遗传因素外, 环境因素在 CF 疾病中的作用, 更卫生的生活环境、更适宜的气候以及更少的香烟接触等, 也能减轻 CF 患者气道的慢性炎症反应, 降低感染的风险, 延长患者的生存时间。

目前, CF 在我国仍为罕见病, 其发病率尚不清楚, 相关病例报道仅有一百多例, 并且几乎没有对修

饰基因的相关研究发表, 但从目前报道的 CFTR 基因突变类型来看, 我国的 CF 基因突变谱与欧洲等较高发病率的地区有很大的不同, 甚至出现了从未被报道过的突变, 因此, 不排除在 CF 上有新的修饰基因及作用机制。希望随着国内对 CF 认识的不断提高, 减少对 CF 的误诊和漏诊率, 建立起属于中国人的 CFTR 基因及表型谱, 并开展更多 CF 修饰基因的相关研究。

## 参考文献

- [1] Butnariu, L.I., Tarca, E., Cojocaru, E., *et al.* (2021) Genetic Modifying Factors of Cystic Fibrosis Phenotype: A Challenge for Modern Medicine. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 5821. <https://doi.org/10.3390/jcm10245821>
- [2] Guo, X., Liu, K., Liu, Y., *et al.* (2018) Clinical and Genetic Characteristics of Cystic Fibrosis in CHINESE Patients: A Systemic Review of Reported Cases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **13**, Article No. 224. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0968-2>
- [3] Burke, W., Aitken, M.L., Chen, S.H., *et al.* (1992) Variable Severity of Pulmonary Disease in Adults with Identical Cystic Fibrosis Mutations. *Chest*, **102**, 506-509. <https://doi.org/10.1378/chest.102.2.506>
- [4] Mckone, E.F., Emerson, S.S., Edwards, K.L., *et al.* (2003) Effect of Genotype on Phenotype and Mortality in Cystic Fibrosis: A Retrospective Cohort Study. *The Lancet*, **361**, 1671-1676. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13368-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13368-5)
- [5] Blackman, S.M., Deering-Brose, R., Mcwilliams, R., *et al.* (2006) Relative Contribution of Genetic and Nongenetic Modifiers to Intestinal Obstruction in Cystic Fibrosis. *Gastroenterology*, **131**, 1030-1039. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.07.016>
- [6] Sepahzad, A., Morris-Rosendahl, D.J. and Davies, J.C. (2021) Cystic Fibrosis Lung Disease Modifiers and Their Relevance in the New Era of Precision Medicine. *Genes*, **12**, Article 562. <https://doi.org/10.3390/genes12040562>
- [7] Buranawuti, K., Boyle, M.P., Cheng, S., *et al.* (2007) Variants in Mannose-Binding Lectin and Tumour Necrosis Factor Alpha Affect Survival in Cystic Fibrosis. *Journal of Medical Genetics*, **44**, 209-214. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.046318>
- [8] Strug, L.J., Gonska, T., He, G., *et al.* (2016) Cystic Fibrosis Gene Modifier SLC26A9 Modulates Airway Response to CFTR-Directed Therapeutics. *Human Molecular Genetics*, **25**, 4590-4600. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw290>
- [9] 林霖, 王岩, 吴传斌, 等. 囊性纤维化及其治疗方法的研究进展[J]. *药学报*, 2022, 57(7): 2024-2031.
- [10] Gibson, R.L., Burns, J.L. and Ramsey, B.W. (2003) Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **168**, 918-951. <https://doi.org/10.1164/rccm.200304-505SO>
- [11] Stahl, M., Steinke, E. and Mall, M.A. (2021) Quantification of Phenotypic Variability of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Genes*, **12**, Article 803. <https://doi.org/10.3390/genes12060803>
- [12] Shen, Y., Liu, J., Zhong, L., *et al.* (2016) Clinical Phenotypes and Genotypic Spectrum of Cystic Fibrosis in Chinese Children. *The Journal of Pediatrics*, **171**, 269-76. e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.12.025>
- [13] Cutting, G.R. (2015) Cystic Fibrosis Genetics: From Molecular Understanding to Clinical Application. *Nature Reviews Genetics*, **16**, 45-56. <https://doi.org/10.1038/nrg3849>
- [14] O'neal, W.K. and Knowles, M.R. (2018) Cystic Fibrosis Disease Modifiers: Complex Genetics Defines the Phenotypic Diversity in a Monogenic Disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, **19**, 201-222. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083117-021329>
- [15] Santis, G., Osborne, L., Knight, R.A., *et al.* (1990) Independent Genetic Determinants of Pancreatic and Pulmonary Status in Cystic Fibrosis. *The Lancet*, **336**, 1081-1084. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92566-Z](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92566-Z)
- [16] Rowntree, R.K. and Harris, A. (2003) The Phenotypic Consequences of CFTR Mutations. *Annals of Human Genetics*, **67**, 471-485. <https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.2003.00028.x>
- [17] Mésinèle, J., Ruffin, M., Guillot, L., *et al.* (2022) Modifier Factors of Cystic Fibrosis Phenotypes: A Focus on Modifier Genes. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 14205. <https://doi.org/10.3390/ijms232214205>
- [18] Marson, F.A.L. (2018) Disease-Modifying Genetic Factors in Cystic Fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **24**, 296-308. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000479>
- [19] (2000) Erratum: EUROGAPPP PROJECT 1999-2000 Public and Professional Policy Committee (PPPC)\* Population Genetic Screening Programmes: Proposed Recommendations of the European Society of Human Genetics. *European Journal of Human Genetics*, **8**, 998-1000. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200587>
- [20] Cutting, G.R. (2006) Causes of Variation in the Cystic Fibrosis Phenotype. *Annales Nestlé (English Ed.)*, **64**, 111-117. <https://doi.org/10.1159/000095375>

- [21] Barrio, R. (2015) Management of Endocrine Disease: Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Novel Pathogenic Insights Opening New Therapeutic Avenues. *European Journal of Endocrinology*, **172**, R131-R141. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0644>
- [22] Vanscoy, L.L., Blackman, S.M., Collaco, J.M., *et al.* (2007) Heritability of Lung Disease Severity in Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **175**, 1036-1043. <https://doi.org/10.1164/rccm.200608-1164OC>
- [23] Flamant, C., Henrion-Caude, A., Boëlle, P.Y., *et al.* (2004) Glutathione-S-Transferase M1, M3, P1 and T1 Polymorphisms and Severity of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Pharmacogenetics*, **14**, 295-301. <https://doi.org/10.1097/00008571-200405000-00004>
- [24] Feuillet-Fieux, M.N., Nguyen-Khoa, T., Loriot, M.A., *et al.* (2009) Glutathione S-Transferases Related to *P. aeruginosa* Lung Infection in Cystic Fibrosis Children: Preliminary Study. *Clinical Biochemistry*, **42**, 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.09.116>
- [25] Drumm, M.L., Konstan, M.W., Schluchter, M.D., *et al.* (2005) Genetic Modifiers of Lung Disease in Cystic Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, **353**, 1443-1453. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051469>
- [26] Arkwright, P.D., Laurie, S., Super, M., *et al.* (2000) TGF- $\beta_1$  Genotype and Accelerated Decline in Lung Function of Patients with Cystic Fibrosis. *Thorax*, **55**, 459-462. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.6.459>
- [27] Trojan, T., Alejandre Alcazar, M.A., Fink, G., *et al.* (2022) The Effect of TGF- $\beta(1)$  Polymorphisms on Pulmonary Disease Progression in Patients with Cystic Fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*, **22**, Article No. 183. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01977-1>
- [28] Collaco, J.M., Vanscoy, L., Bremer, L., *et al.* (2008) Interactions between Secondhand Smoke and Genes That Affect Cystic Fibrosis Lung Disease. *JAMA*, **299**, 417-424. <https://doi.org/10.1001/jama.299.4.417>
- [29] Nourkami-Tutdibi, N., Freitag, K., Zemlin, M., *et al.* (2021) Genetic Association with *Pseudomonas aeruginosa* Acquisition in Cystic Fibrosis: Influence of Surfactant Protein D and Mannose-Binding Lectin. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 587313. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.587313>
- [30] Turner, M.W. (2003) The Role of Mannose-Binding Lectin in Health and Disease. *Molecular Immunology*, **40**, 423-429. [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(03\)00155-X](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(03)00155-X)
- [31] Chalmers, J.D., Fleming, G.B., Hill, A.T., *et al.* (2011) Impact of Mannose-Binding Lectin Insufficiency on the Course of Cystic Fibrosis: A Review and Meta-Analysis. *Glycobiology*, **21**, 271-282. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwq161>
- [32] Pinto, M.C., Quresma, M.C., Silva, I.A.L., *et al.* (2021) Synergy in Cystic Fibrosis Therapies: Targeting SLC26A9. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 13064. <https://doi.org/10.3390/ijms222313064>
- [33] Gorrieri, G., Zara, F. and Scudieri, P. (2022) SLC26A9 as a Potential Modifier and Therapeutic Target in Cystic Fibrosis Lung Disease. *Biomolecules*, **12**, Article 202. <https://doi.org/10.3390/biom12020202>
- [34] Corvol, H., Mésinè, J., Douksieh, I.H., *et al.* (2018) SLC26A9 Gene Is Associated with Lung Function Response to Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article 828. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00828>
- [35] De Paiva, A.C., Marson, F.A., Ribeiro, J.D., *et al.* (2014) Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly Polymorphisms of the Beta2-Adrenergic Receptor Gene as Risk Factors. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, **10**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-8>
- [36] Hart, M.A., Konstan, M.W., Darrah, R.J., *et al.* (2005) Beta 2 Adrenergic Receptor Polymorphisms in Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, **39**, 544-550. <https://doi.org/10.1002/ppul.20210>
- [37] Wright, F.A., Strug, L.J., Doshi, V.K., *et al.* (2011) Genome-Wide Association and Linkage Identify Modifier Loci of Lung Disease Severity in Cystic Fibrosis at 11p13 and 20q13.2. *Nature Genetics*, **43**, 539-546. <https://doi.org/10.1038/ng.838>
- [38] Corvol, H., Blackman, S.M., Boëlle, P.Y., *et al.* (2015) Genome-Wide Association Meta-Analysis Identifies Five Modifier Loci of Lung Disease Severity in Cystic Fibrosis. *Nature Communications*, **6**, Article No. 8382. <https://doi.org/10.1038/ncomms9382>
- [39] Zhou, Y.-H., Gallins, P.J., *et al.* (2023) Genetic Modifiers of Cystic Fibrosis Lung Disease Severity: Whole-Genome Analysis of 7,840 Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **207**, 1324-1333. <https://doi.org/10.1164/rccm.202209-1653OC>