

多组学孟德尔随机化分析揭示免疫相关基因表达和DNA甲基化在气道过敏性疾病中的潜在机制

邱燕¹, 蒲坤林², 宋红梅^{3*}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²彭州市中医医院耳鼻喉科, 四川 彭州

³成都中医药大学附属医院耳鼻喉科, 四川 成都

收稿日期: 2025年4月12日; 录用日期: 2025年5月5日; 发布日期: 2025年5月14日

摘要

目的: 识别免疫相关基因在气道过敏性疾病(Airway allergic disease, AAD)中的因果效应和潜在机制。方法: 从ImmPort数据库提取免疫相关基因。使用基于汇总数据的孟德尔随机化(Summary data-based Mendelian randomization, SMR)对过敏性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)和过敏性哮喘(Allergic asthma, AA)的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据与血液中的表达数量性状位点(expression quantitative trait loci, eQTL)和甲基化数量性状基因位点(methylation quantitative trait loci, mQTL)进行整合分析, 同时结合共定位分析共同确定免疫相关基因在气道过敏性疾病风险中潜在的调控机制。结果: 通过整合SMR分析和共定位分析结果, 确定TNFRSF1B表达[OR = 1.481, 95% CI (1.235~1.775), $P_{FDR} = 0.004$]和甲基化位点cg13471521 [OR = 0.765, 95% CI (0.661~0.884), $P_{FDR} = 0.033$]与AR发病相关; CD247 [OR = 0.813, 95% CI (0.721~0.915), $P_{FDR} = 0.024$]、FCER1G [OR = 1.068, 95% CI (1.029~1.109), $P_{FDR} = 0.213$]和PSMD5 [OR = 1.259, 95% CI (1.101~1.439), $P_{FDR} = 0.026$]与AA风险相关, 以及它们的甲基化位点cg01833122、cg10375409、cg09070378、cg09833538和cg14255062与AA发病相关。结论: 这项研究通过孟德尔随机化和共定位分析阐明了免疫相关基因表达和DNA甲基化在气道过敏性疾病发病中的作用, 为临床实践提供了新的方向。

关键词

免疫相关基因, DNA甲基化, 孟德尔随机化, 气道过敏性疾病

*通讯作者。

Multiple Group Mendelian Randomization Analysis Reveals the Potential Mechanisms of Immune-Related Gene Expression and DNA Methylation in Airway Allergic Diseases

Yan Qiu¹, Kunlin Pu², Hongmei Song^{3*}

¹School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Otolaryngology, Pengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Pengzhou Sichuan

³Department of Otolaryngology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Apr. 12th, 2025; accepted: May 5th, 2025; published: May 14th, 2025

Abstract

Objective: To identify the causal effects and potential mechanisms of immune-related genes in airway allergic disease (AAD). **Method:** Immune-related genes were extracted from the ImmPort database. Summary data-based Mendelian randomization (SMR) was used to integrate genome-wide association study (GWAS) data for allergic rhinitis (AR) and allergic asthma (AA) with expression quantitative trait loci (eQTL) and methylation quantitative trait loci (mQTL) in blood, and combined colocalization analysis was performed to jointly determine the potential regulatory mechanisms of immune-related genes in the risk of airway allergic diseases. **Results:** By integrating SMR analysis and colocalization analysis results, we identified that *TNFRSF1B* expression [$OR = 1.481$, 95% CI (1.235~1.775), $P_{FDR} = 0.004$] and methylation site cg13471521 [$OR = 0.765$, 95% CI (0.661~0.884), $P_{FDR} = 0.033$] were associated with the onset of AR; *CD247* [$OR = 0.813$, 95% CI (0.721~0.915), $P_{FDR} = 0.024$], *FCER1G* [$OR = 1.068$, 95% CI (1.029~1.109), $P_{FDR} = 0.213$], and *PSMD5* [$OR = 1.259$, 95% CI (1.101~1.439), $P_{FDR} = 0.026$] were associated with the risk of AA, as well as their methylation sites cg01833122, cg10375409, cg09070378, cg09833538, and cg14255062 were associated with the onset of AA. **Conclusion:** This study elucidates the role of immune-related gene expression and DNA methylation in the pathogenesis of airway allergic diseases through Mendelian randomization and colocalization analysis, providing new directions for clinical practice.

Keywords

Immune-Related Genes, DNA Methylation, Mendelian Randomization, Airway Allergic Disease

Copyright © 2025 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. 介绍

过敏性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)和过敏性哮喘(Allergic asthma, AA)是主要的气道过敏性疾病(Airway

allergic disease, AAD), 其主要特征是慢性过敏性气道炎症。它们经历 2 型辅助 T 细胞炎症过程, 表现出相似的异常外周气道反应性[1][2]。这主要由免疫球蛋白 E (IgE) 介导。目前, IgE 介导的过敏性疾病影响了发达国家超过 25% 的人口[3][4], 已经成为一个影响健康和经济的重要问题。过敏性疾病有一定的遗传成分, 相关基因产物参与和调节 T 和 B 淋巴细胞过敏原的增殖、激活和呈递[5]。越来越多的研究阐释了过敏性疾病中的免疫基因调节作用, 例如, 调节 Th2 免疫应答的基因 BACH2 的 rs905670 和 rs2134814 多态性与过敏性鼻炎风险增加显著相关[6]。尽管各种免疫机制在气道过敏性疾病中的重要作用已得到认可, 但特定的免疫基因及其甲基化在气道过敏性疾病中的影响还未曾探索。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种新兴的流行病学调查方法, 它使用遗传变异作为工具变量来评估暴露与结果之间是否存在潜在的因果关系, 与观察性研究相比, 这种方法不太容易受到混淆和反向因果偏差的影响[7]。目前孟德尔随机化分析已经被广泛用于探索疾病发病机制和关键治疗靶点。基于汇总数据的孟德尔随机化(Summary data-based Mendelian randomization, SMR)是 MR 的拓展, 它能够在全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据与数量性状基因位点(quantitative trait loci, QTL)进行整合分析, 相较于传统 MR, 当暴露和结果可从两个具有大样本量的独立样本中获得时, SMR 显示出更强的统计能力[8]。因此我们利用表达数量性状位点(expression quantitative trait loci, eQTL)、甲基化数量性状基因位点(methylation quantitative trait loci, mQTL)数据和大规模 GWAS 数据, 探索了免疫相关基因表达和 DNA 甲基化在过敏性气道疾病中的相关机制。

2. 材料和方法

2.1. 研究设计

在本研究中, 我们整合了 AR、AA 的 GWAS 数据和血液的 mQTL、eQTL 数据, 进行 SMR 分析, 并利用 MR 验证。随后进行因变量异质性检验(heterogeneity in dependent instruments, HEIDI)和共定位分析完善结果。我们通过上述步骤确定免疫基因表达和相关甲基化在 AAD 中的作用。

2.2. 数据来源

我们从 ImmPort 数据库(<https://www.immport.org/home>)获得了 1744 个免疫相关基因。免疫相关基因的 mQTL 数据来自 McRae AF 等人的汇总分析($n = 1980$) [9], 他们基于 Illumina Human Methylation 450 芯片在 Brisbane Systems Genetics Study ($n = 614$)和 Lothian Birth Cohorts ($n = 1366$)两个队列的外周血样品中测量甲基化状态, 生成了原始 mQTL 数据。免疫基因的 eQTL 数据来自 eQTLGen 联盟, 该联盟包括 31,684 名个体[10]。我们的研究仅利用顺式 eQTL 和顺式 mQTL 数据, 它们在距离基因起点和终点 1 Mb 的范围内构成单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP), 满足全基因组显著阈值($P < 5 \times 10^{-8}$)才被纳入 SMR 分析。AR 和 AA 的 GWAS 数据来自 FinnGen 研究最新公开发布的 R10 版本, 包括 AR 的 12,240 例病例和 392,069 例对照, AA 的 10,723 例病例和 228 085 例对照。具体的诊断标准及纳排标准信息可在 FinnGen 官网找到(https://www.finnngen.fi/en/access_results)。本研究所使用的数据来自公共数据库, 这些数据库已经获得最初研究的伦理批准, 因此不再需要额外的伦理批准。

2.3. 分析方法

我们采用 SMR 方法分析免疫相关 mQTL、eQTL 在气道过敏性疾病中的作用, 以顶部顺式 QTL 为工具变量, 并排除等位基因频率超过指定阈值(设置为 0.2)的 SNP。随后应用 HEIDI 来检验多效性和连锁性[8], HEIDI 测试中 $P < 0.01$ 表明多效性可能存在[11]。同时采用 Benjamini-Hochberg 方法对 SMR 分析结果进行错误发现率(false discovery rate, FDR)调整, 避免假阳性出现。FDR < 0.05 被认为 SMR 分析具有显

著性。随后以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 为阈值筛选 SNP 作为工具变量, 利用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)、MR-Egger、加权中位数(weighted median)、加权模式(weighted mode)和简单模式(sample mode)五种方法进行验证分析。当有足够 SNP 时以 IVW 为主要分析方法, 只有一个 SNP 时以 wald ratio 为主要分析方法。之后又进行共定位分析进一步稳定结果。共定位分析用于检验暴露与结局之间是否共享相同的因果变异。共定位分析支持五个假设, 并计算每个假设的后验概率(posterior probability, PP): H0: 遗传变异与位点内的任何特征无关; H1, 仅与一个性状相关; H2, 仅与另外两个性状相关; H3: 与这两个性状相关, 但不具有共同的因果变异; H4: 与这两个性状相关且共享同一因果变异[12]。根据已发表的文章, 对于 mQTL-GWAS 和 eQTL-GWAS 的共定位, 共定位区域窗口分别为 ± 1000 kb 和 ± 500 kb [13]。H4 的后验概率(PPH4)大于 0.6 被认为是共定位的支持证据[14]。以上所有分析通过 SMR 软件 1.3.1 版本和 R 软件 4.3.1 版本中的 DrugTargetMR 包(版本 0.2.7)实现。

我们主要进行了 SMR 分析和共定位分析。SMR 分析包括: 以 mQTL 和 eQTL 为暴露, AR 和 AA 为结局, 确定潜在的关联基因甲基化位点。最终我们的因果关联基因被定义为: 1) 两个层面的 SMR 分析 $FDR < 0.05$; 2) 两个层面的 SMR 分析 $HEIDI > 0.01$; 3) mQTL 和 eQTL 层面同时满足共定位的 $PPH4 > 0.6$ 。

3. 结果

3.1. AR

3.1.1. 免疫相关基因甲基化与 AR 的 SMR 结果

对免疫相关基因的 mQTL 数据与 AR 的 GWAS 汇总数据进行 SMR 分析, 并经过 HEIDI 测试和 FDR 检验, 我们在 25 个基因附近确定了 52 个与结局有因果关系甲基化位点, 如图 1a 所示。

3.1.2. 免疫相关基因表达与 AR 的 SMR 结果

对免疫相关基因的 eQTL 数据与 AR 的 GWAS 汇总数据进行 SMR 分析, 并经过 HEIDI 测试和 FDR 检验, 我们确定了 8 个与 AR 相关的免疫基因, 分别是 *APOM*、*GZMB*、*HLA-DQA1*、*HLA-DQB1*、*TNFRSF18*、*TNFRSF1B*、*TNFRSF4* 和 *TRIM27*, 如图 2 所示。其中, *TNFRSF1B*、*HLA-DQB1*、*TNFRSF18* 在随后的 MR 分析中得到验证(图 3)。

3.1.3. 整合多组学结果

整合两个层面的 SMR 结果, 得到了 *APOM*、*HLA-DQB1* 和 *TNFRSF1B* 基因表达和相关 5 个甲基化位点。随后的共定位分析结果提示, *TNFRSF1B* 和其甲基化位点 cg13471521 与 AR 有较强的共定位支持。见表 1。

3.2. AA

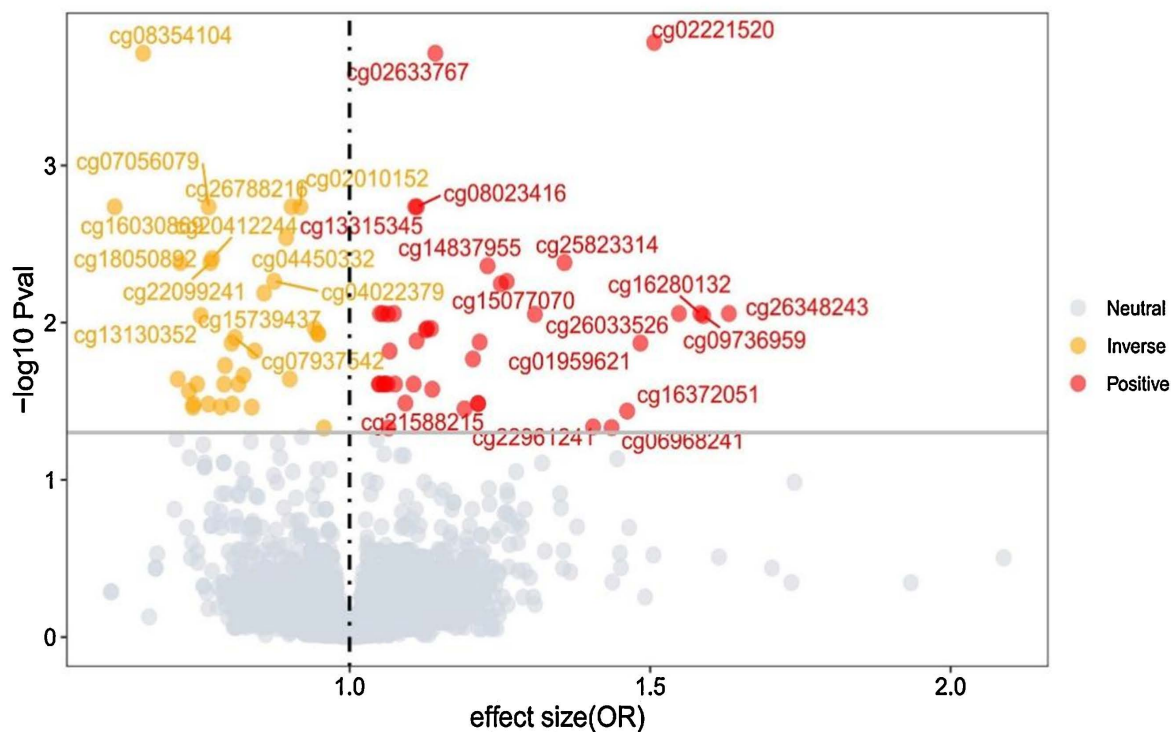
3.2.1. 免疫相关基因甲基化与 AA 的 SMR 结果

对免疫相关基因的 mQTL 数据与 AA 的 GWAS 汇总数据进行 SMR 分析, 并经过 HEIDI 测试和 FDR 检验, 我们在 45 个基因附近确定了 112 个与结局有因果关系甲基化位点, 如图 1b 所示。

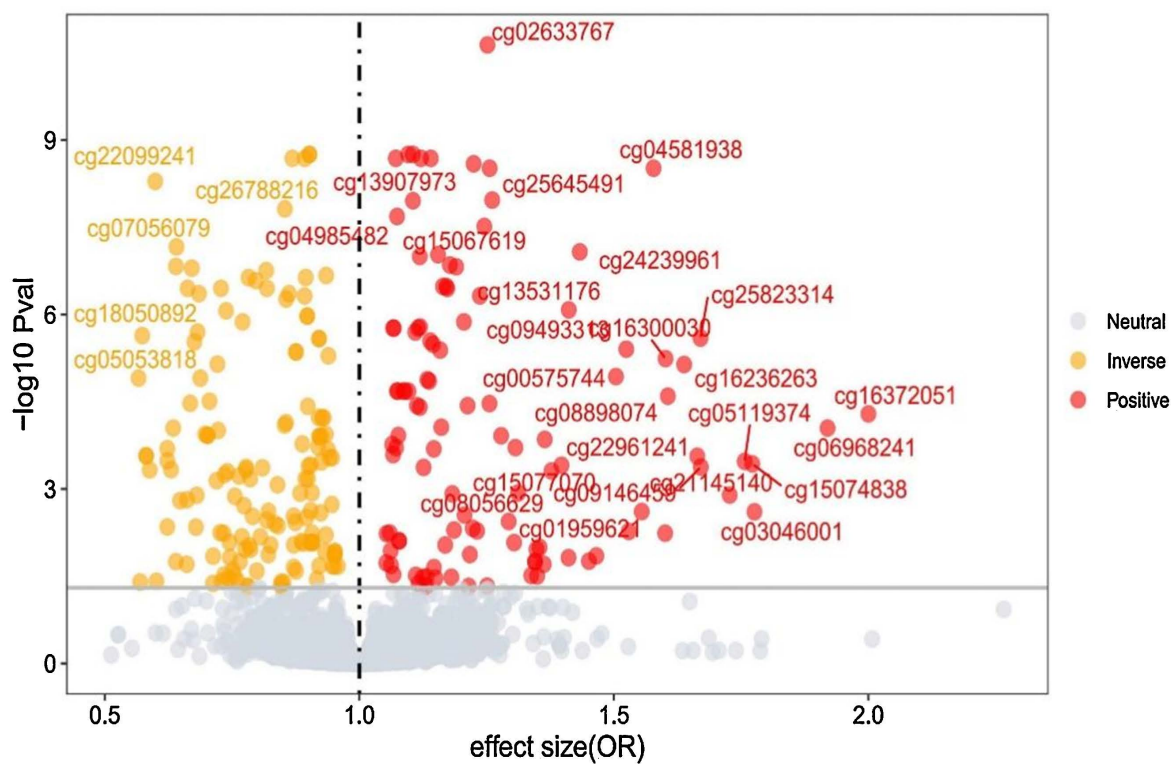
3.2.2. 免疫相关基因表达与 AA 的 SMR 结果

对免疫相关基因的 eQTL 数据与 AA 的 GWAS 汇总数据进行 SMR 分析, 并经过 HEIDI 测试和 FDR 检验, 我们确定了 11 个与 AA 相关的免疫基因, 分别是 *BACH2*、*CD247*、*FCER1G*、*IRF1*、*JAK2*、*PPP3CA*、*PRKCQ*、*PSMD5*、*SLC40A1*、*TAP1* 和 *TRIM27*。如图 2 所示。其中, *PRKCQ*、*PSMD5*、*JAK2*、*BACH2*、*PPP3CA*、*CD247*、*FCER1G* 在随后的 MR 分析中得到验证(图 3)。

a



b



注：a：甲基化与 AR 的 SMR 分析结果；b：甲基化与 AA 的 SMR 分析结果。

Figure 1. Results of methylation SMR analysis

图 1. 甲基化 SMR 分析结果

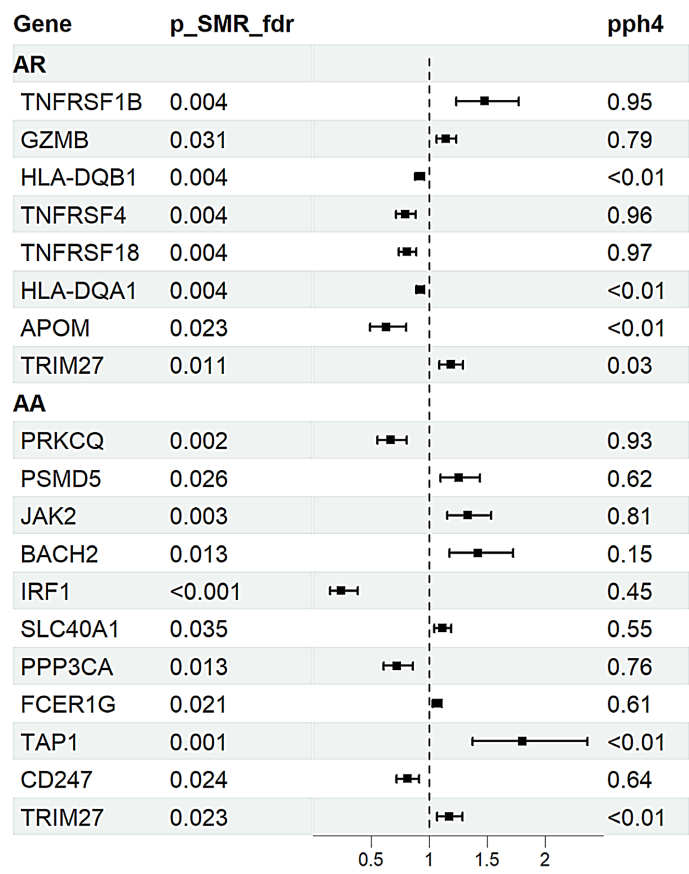


Figure 2. Results of SMR analysis of immune-related gene expression with AR and AA
图 2. 免疫相关基因表达与 AR、AA 的 SMR 分析结果

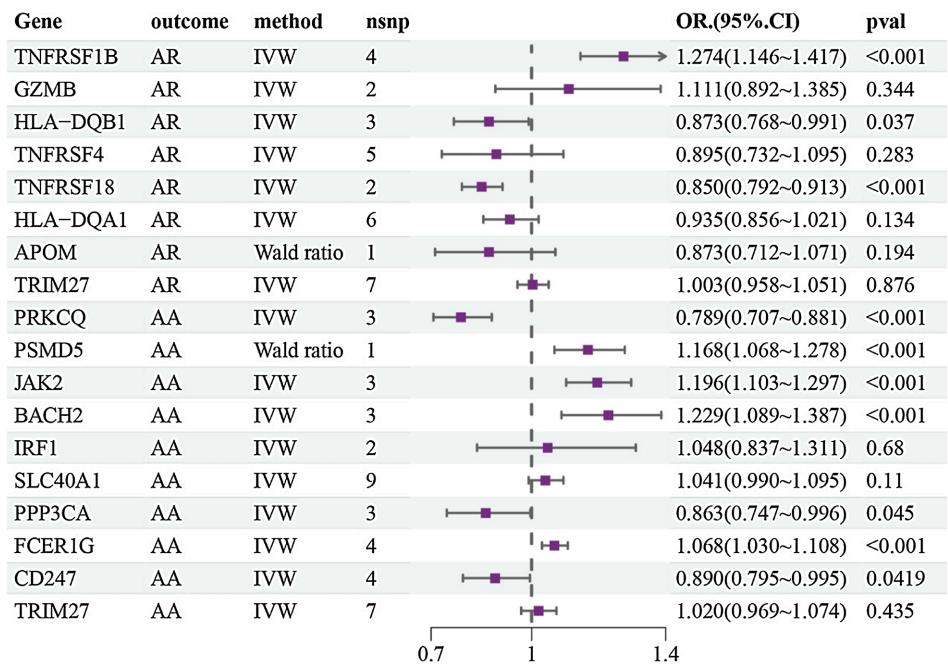


Figure 3. Results of MR validation analysis of immune-related gene expression with AR and AA
图 3. 免疫相关基因表达与 AR、AA 的 MR 验证分析结果

3.2.3. 整合多组学结果

整合两个层面的 SMR 结果，得到了 *BACH2*、*CD247*、*FCER1G*、*PSMD5*、*TAP1* 和 *TRIM27* 这 6 个共表达的基因和相关 17 个甲基化位点。随后的共定位分析结果提示，*CD247* 和其甲基化位点 cg01833122、cg10375409，*FCER1G* 和其甲基化位点 cg09070378，*PSMD5* 和其甲基化位点 cg09833538、cg14255062 与 AA 有较强的共定位支持。见表 1。

Table 1. Colocalization analysis results
表 1. 共定位分析结果

	mQTL	PPH4	eQTL	PPH4
AR	cg03689048	0.01	APOM	<0.01
	cg05053818	<0.01		
	cg09555323	0.01		
	cg21588215	<0.01	HLA-DQB1	<0.01
	cg13471521	0.94	TNFRSF1B	0.95
AA	cg06866423	0.42	BACH2	0.15
	cg09757525	0.95		
	cg18477569	0.97		
	cg25204543	0.15		
	cg01833122	0.68		
	cg10375409	0.65	CD247	0.64
	cg09070378	0.77	FCER1G	0.61
	cg09586646	0.58	PSMD5	0.62
	cg09833538	0.60		
	cg14255062	0.70		
	cg02567488	<0.01		
	cg03465320	<0.01		
	cg07156249	<0.01	TAP1	<0.01
	cg16853860	<0.01		
	cg17840250	<0.01		
	cg03270340	0.01	TRIM27	<0.01
	cg21997109	0.02		

4. 讨论

本研究通过孟德尔随机化分析和共定位分析探讨了免疫相关基因和 DNA 甲基化在 AAD 发病中的潜在机制。确定了与 AR 相关的 1 个基因 *TNFRSF1B* 和甲基化位点 cg13471521；确定了与 AA 相关的 3 个基因 *CD247*、*FCER1G* 和 *PSMD5*，以及调控它们的甲基化位点 cg01833122、cg10375409、cg09070378、cg09833538、cg14255062。

肿瘤坏死因子受体 2 (TNFR2)是两种肿瘤坏死因子(TNF)受体之一，它通过转导信号主要介导单核细胞的激活和增殖调节 TNF- α 的促炎和抗炎过程[15]。 *TNFRSF1B* 基因编码 TNFR2，主要在免疫细胞中表

达, 参与调节免疫反应和平衡。先前的研究表明 TNFR2 表达的减少与过敏进展有关[16]。在过敏中, 受损的 TNF-TNFR2 信号传导会促进 Th2 和 Th17 细胞的极化, 从而加重过敏症状[17], 这可能是机制之一。

高亲和力 IgE 受体(Fcε RI)是由 Fcε RIα、Fcε RIβ 和 Fcε RIγ 三个亚基组成, 分别由三个基因编码, 命名为 *FCER1A*、*FCER1B* 和 *FCER1G*。*FCER1G* 在过敏性炎症信号传导中起关键作用, 其与过敏反应密切相关[18]。研究表明, *FCER1G* 是信号通路中的关键分子, 广泛参与各种免疫反应和细胞类型[19]。Fcε RI 信号通路在肥大细胞中的激活导致了过敏反应, 在此过程中, 肥大细胞被诱导颗粒脱落, 产生组胺并合成促炎细胞因子 TNF-α 和 IL-6 [20]。这可能是 *FCER1G* 参与气道过敏性炎症发病的过程。

泛素-蛋白酶体系统(UPS)是高度调节细胞内蛋白质降解和转换的不可或缺的机制, 因此主导着人类抗原加工、信号转导和细胞周期调节。26S 蛋白酶体由一个具有蛋白水解活性的圆柱形颗粒(20S 蛋白酶体)和一个或两个含 ATP 酶的复合物(19S 帽复合物)组成。其中, 19S 帽复合物由一个碱基和一个盖亚复合物组成, 进一步分为 ATP 酶亚基和非 ATP 酶亚单位[21]。蛋白酶体 26S 亚基, 非 ATP 酶 5 (*PSMD5*), 就是其中一员。目前, 关于 *PSMD5* 基因与过敏性哮喘之间的直接关联研究较为有限。然而, 蛋白酶体系统在免疫系统中的关键作用提示, *PSMD5* 可能在过敏性哮喘的发病机制中发挥间接作用。具体而言, 蛋白酶体介导的蛋白质降解过程影响抗原呈递、细胞因子释放和炎症反应, 这些过程与过敏性哮喘的病理生理密切相关, 我们的发现可能是新的证据, 未来需要更多的研究来明确 *PSMD5* 在过敏性哮喘中的具体作用机制。

CD247 基因编码 T 细胞受体(TCR)复合物的 CD3ζ 链, 在 T 细胞活化和信号传导中发挥关键作用[22]。*CD3ζ* 链的缺失或功能异常可导致 T 细胞活化受损, 影响免疫反应的正常进行。一项全基因组关联研究 (GWAS) 鉴定了与哮喘相关的多个基因位点, 其中 *CD247* 的某些遗传变异可能增加个体患过敏性哮喘的风险, *CD247* 基因的多态性与哮喘的易感性相关[23]。另外, 研究发现, 过敏性哮喘患者的 *CD247* 基因表达水平可能发生变化。在一项研究中, 严重哮喘患者的 *CD247* 表达水平显著低于对照组, 这与我们的结果类似[24], 提示其在哮喘发病机制中的潜在作用。

本研究利用 SMR 和共定位分析整合了多组学数据, 确定了气道性疾病的关键基因和甲基化位点, 并通过 FDR 校正和 HEIDI 测试为结果的稳健性提供了有力证据。除此之外, 本研究也存在一些局限性。我们的暴露数据主要集中在顺式 mQTL 和顺式 eQTL 上, 相关反式数据对结局的影响还需继续探索。另外, 本研究样本主要集中于欧洲人群, 这限制了研究结果的人群推广性。最后, 我们的结果为过敏性气道疾病的生物学机制提供了支持, 但通过功能实验验证我们的发现是非常有必要的。

基金项目

四川省科技厅重点研发项目(No.2023YFS0324)资助。

声 明

利益冲突声明: 本研究不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Haccuria, A., Van Muylem, A., Malinovski, A., Doan, V. and Michils, A. (2018) Small Airways Dysfunction: The Link between Allergic Rhinitis and Allergic Asthma. *European Respiratory Journal*, **51**, Article 1701749. <https://doi.org/10.1183/13993003.01749-2017>
- [2] Michils, A., Elkrim, Y., Haccuria, A. and Van Muylem, A. (2011) Adenosine 5'-Monophosphate Challenge Elicits a More Peripheral Airway Response than Methacholine Challenge. *Journal of Applied Physiology*, **110**, 1241-1247. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01401.2010>
- [3] Jutel, M. and Akdis, C.A. (2011) Immunological Mechanisms of Allergen-Specific Immunotherapy. *Allergy*, **66**, 725-

732. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02589.x>
- [4] Potaczek, D.P., Harb, H., Michel, S., Alhamwe, B.A., Renz, H. and Tost, J. (2017) Epigenetics and Allergy: From Basic Mechanisms to Clinical Applications. *Epigenomics*, **9**, 539-571. <https://doi.org/10.2217/epi-2016-0162>
 - [5] Li, J., Sha, J., Sun, L., Zhu, D. and Meng, C. (2021) Contribution of Regulatory T Cell Methylation Modifications to the Pathogenesis of Allergic Airway Diseases. *Journal of Immunology Research*, **2021**, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2021/5590217>
 - [6] Li, X., Gao, H., Liu, L., Yang, Y., Sun, S. and Liu, Y. (2024) Genetic Polymorphisms of BACH2, a Key Gene Regulating Th2 Immune Response, Increasing Risk of Allergic Rhinitis. *Gene*, **926**, Article 148624. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148624>
 - [7] Burgess, S., Davey Smith, G., Davies, N.M., Dudbridge, F., Gill, D., Glymour, M.M., *et al.* (2019) Guidelines for Performing Mendelian Randomization Investigations. *Wellcome Open Research*, **4**, Article 186. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15555.1>
 - [8] Zhu, Z., Zhang, F., Hu, H., Bakshi, A., Robinson, M.R., Powell, J.E., *et al.* (2016) Integration of Summary Data from GWAS and eQTL Studies Predicts Complex Trait Gene Targets. *Nature Genetics*, **48**, 481-487. <https://doi.org/10.1038/ng.3538>
 - [9] McRae, A.F., Marioni, R.E., Shah, S., Yang, J., Powell, J.E., Harris, S.E., *et al.* (2018) Identification of 55,000 Replicated DNA Methylation QTL. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 17605. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35871-w>
 - [10] Vösa, U., Claringbould, A., Westra, H., Bonder, M.J., Deelen, P., Zeng, B., *et al.* (2021) Large-Scale Cis and Trans-eQTL Analyses Identify Thousands of Genetic Loci and Polygenic Scores That Regulate Blood Gene Expression. *Nature Genetics*, **53**, 1300-1310. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00913-z>
 - [11] Chauquet, S., Zhu, Z., O'Donovan, M.C., Walters, J.T.R., Wray, N.R. and Shah, S. (2021) Association of Antihypertensive Drug Target Genes with Psychiatric Disorders. *JAMA Psychiatry*, **78**, 623-631. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0005>
 - [12] Giambartolomei, C., Vukcevic, D., Schadt, E.E., Franke, L., Hingorani, A.D., Wallace, C., *et al.* (2014) Bayesian Test for Colocalisation between Pairs of Genetic Association Studies Using Summary Statistics. *PLOS Genetics*, **10**, e1004383. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004383>
 - [13] Chen, J., Ruan, X., Sun, Y., Lu, S., Hu, S., Yuan, S., *et al.* (2024) Multi-Omic Insight into the Molecular Networks of Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *eBioMedicine*, **99**, Article 104934. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104934>
 - [14] Xu, S., Li, X., Zhang, S., Qi, C., Zhang, Z., Ma, R., *et al.* (2023) Oxidative Stress Gene Expression, DNA Methylation, and Gut Microbiota Interaction Trigger Crohn's Disease: A Multi-Omics Mendelian Randomization Study. *BMC Medicine*, **21**, Article No. 179. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02878-8>
 - [15] Alshevskaya, A., Zhukova, J., Kireev, F., Lopatnikova, J., Evsegneeva, I., Demina, D., *et al.* (2022) Redistribution of TNF Receptor 1 and 2 Expression on Immune Cells in Patients with Bronchial Asthma. *Cells*, **11**, Article 1736. <https://doi.org/10.3390/cells11111736>
 - [16] Ahmad, S., Azid, N.A., Boer, J.C., Lim, J., Chen, X., Plebanski, M., *et al.* (2018) The Key Role of TNF-TNFR2 Interactions in the Modulation of Allergic Inflammation: A Review. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 2572. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02572>
 - [17] Li, X., Chen, X., Gu, W., Guo, Y., Cheng, Y., Peng, J., *et al.* (2017) Impaired TNF/TNFR2 Signaling Enhances Th2 and Th17 Polarization and Aggravates Allergic Airway Inflammation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **313**, L592-L601. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00409.2016>
 - [18] Zhang, X., Cai, J., Song, F. and Yang, Z. (2022) Prognostic and Immunological Role of FCER1G in Pan-Cancer. *Pathology—Research and Practice*, **240**, Article 154174. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154174>
 - [19] Fu, L., Cheng, Z., Dong, F., Quan, L., Cui, L., Liu, Y., *et al.* (2020) Enhanced Expression of FCER1G Predicts Positive Prognosis in Multiple Myeloma. *Journal of Cancer*, **11**, 1182-1194. <https://doi.org/10.7150/jca.37313>
 - [20] Shin, J. and Greer, A.M. (2015) The Role of Fcεr1 Expressed in Dendritic Cells and Monocytes. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **72**, 2349-2360. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1870-x>
 - [21] Xuan, D.T.M., Wu, C., Kao, T., Ta, H.D.K., Anuraga, G., Andriani, V., *et al.* (2021) Prognostic and Immune Infiltration Signatures of Proteasome 26S Subunit, Non-ATPase (PSMD) Family Genes in Breast Cancer Patients. *Aging*, **13**, 24882-24913. <https://doi.org/10.18632/aging.203722>
 - [22] Briones, A.C., Megino, R.F., Marin, A.V., Chacón-Arguedas, D., García-Martínez, E., Balastegui-Martín, H., *et al.* (2024) Nonsense CD247 Mutations Show Dominant-Negative Features in T-Cell Receptor Expression and Function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **154**, 1022-1032. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.06.019>
 - [23] Zhu, Z., Lee, P.H., Chaffin, M.D., Chung, W., Loh, P., Lu, Q., *et al.* (2018) A Genome-Wide Cross-Trait Analysis from

- UK Biobank Highlights the Shared Genetic Architecture of Asthma and Allergic Diseases. *Nature Genetics*, **50**, 857-864. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0121-0>
- [24] Portelli, M.A., Rakkar, K., Hu, S., Guo, Y. and Adcock, I.M. (2021) Translational Analysis of Moderate to Severe Asthma GWAS Signals into Candidate Causal Genes and Their Functional, Tissue-Dependent and Disease-Related Associations. *Frontiers in Allergy*, **2**, Article 73841. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.738741>