

Aus dem
IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung GmbH
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Wissenschaftlicher Geschäftsführer: Prof. Dr. Jean Krutmann

Effekte von Gen-Umwelt-Interaktionen auf die respiratorische Gesundheit in verschiedenen Altersgruppen und ethnischen Gruppen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors Public Health
der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sara Kress

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. Klaus Unfried

Zweitgutachter: Prof. Dr. Holger Schwender

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

- 1 Kress, S., Wigmann, C., Zhao, Q., Herder, C., Abramson, M. J., Schwender, H., Schikowski, T., (2022), Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility. *Respiratory Research*, (23) 265
- 2 Kress, S., Kilanowski, A., Wigmann, C., Zhao, Q., Zhao, T., Abramson, M. J., Gappa, M., Standl, M., Unfried, K., Schikowski, T., (2022), Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility. *Science of the Total Environment*, (841) 156655
- 3 Kress, S., Hara, A., Wigmann, C., Sato, T., Suzuki, K., Pham, K.-O., Zhao, Q., Areal, A., Tajima, A. Schwender, H., Nakamura, H., Schikowski, T., (2022), The role of polygenic susceptibility on air pollution-associated asthma between German and Japanese elderly women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, (19) 9869

Zusammenfassung

Chronisch respiratorische Erkrankungen wie Asthma tragen einen großen Anteil zur Krankheitslast bei. Atemwegsentzündungen sind einer der relevantesten Mechanismen zur Erklärung wie Luftschadstoffe die respiratorische Gesundheit schädigen. Gen-Umwelt-Interaktionen (GxE) untersuchen, wie die genetische Prädisposition den Effekt von Luftverschmutzung auf das Erkrankungsrisiko beeinflusst und andersherum, wie Luftverschmutzung den Effekt der genetischen Ausstattung beeinflusst. Bisher hat keine Studie GxE Effekte zwischen vulnerablen Gruppen verglichen, obwohl Unterschiede angenommen werden.

Die Fragestellung *inwiefern interagiert die individuelle genetische Ausstattung mit der Luftverschmutzung hinsichtlich der respiratorischen Gesundheit in verschiedenen Altersgruppen und ethnischen Gruppen?* wird anhand von Datenanalysen verschiedener Kohortenstudien in drei Publikationen untersucht. Hinsichtlich Asthma und Biomarker für Atemwegsentzündungen wurden mit Hilfe von Regressionsanalysen die Effekte (1) von chronischer Luftverschmutzung (verschiedene Luftschadstoffe bis zu einem 15 Jahres-Zeitfenster), (2) des individuellen polygenetischen Risikoscores über risikoassoziierte genetische Varianten und (3) von GxE untersucht. Die GxE Effekte wurden zwischen (4) Altersgruppen (Jugendliche und ältere Frauen) und (5) ethnischen Gruppen (deutsche und japanische Frauen) verglichen.

Die Ergebnisse zeigen (1) Effekte der Luftverschmutzung für bestimmte Gesundheitszielgrößen und ethnische Gruppen, (2) keine bzw. protektive polygenetische Effekte auf Asthma bei deutschen älteren Frauen sowie (3-5) keine stabilen GxE Effekte. Aufgrund der Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen in Subgruppen wird jedoch vermutet, dass sich die zugrundeliegenden biologischen Mechanismen zwischen Subgruppen unterscheiden.

GxE sollten in großen longitudinalen Studien unter Einbezug des polygenetischen Risikoscores sowie verschiedener vulnerabler Gruppen weiter untersucht werden. Mit dem Erkenntnisgewinn über GxE können im Weiteren vulnerable Gruppen identifiziert werden, um langfristig eine individuelle Gesundheitsversorgung und eine Reduzierung gesundheitlicher Ungleichheiten anzugehen.

Abstract

Chronic respiratory diseases such as asthma are contributing to a major burden of diseases. Airway inflammation is one of the most relevant mechanisms to explain the harmful effect of air pollution on respiratory health. Gene-environment interactions (GxE) examine how the genetic predisposition influences the effect of air pollution on the risk of disease and vice versa how air pollution influences the effect of genetic make-up. No study to date has compared GxE effects between vulnerable groups, although differences are hypothesised.

The research question *how does the individual genetic make-up interact with air pollution regarding respiratory health in different age and ethnic groups?* is investigated in three publications using data analyses of different cohort studies. Using regression models to asthma and biomarkers of airway inflammation the effects of (1) chronic air pollution (different air pollution particles up to 15 years exposure window), (2) the individual polygenic risk score including risk-related genetic variants, and (3) GxE were examined. The GxE effects were compared between (4) age (adolescents and elderly women) and (5) ethnic (German and Japanese women) groups.

The results showed (1) air pollution effects on specific health outcomes and in ethnic groups, (2) no, or protective polygenic effects on asthma in elderly German women, and (3-5) no stable GxE effects. Due to the results of sensitivity analyses in subgroups, it is hypothesised that the underlying biological mechanisms differ between subgroups.

GxE should be further studied using large longitudinal studies including the polygenic risk score and various vulnerable groups. With the knowledge gained about GxE, vulnerable groups can then be identified in order to address personalised health care and reduce health inequalities in the future.

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin	GWIS	genomweite Interaktionsstudien
ATS	<i>American Thoracic Society</i>	GxE	Gen-Umwelt-Interaktion
C	Cytosin	HRC	<i>Haplotype Reference Consortium</i>
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung	LISA	<i>The Influence of Life style factors on the development of the Immune System and Allergies in East and West Germany</i>
DALY	<i>Disability-Adjusted Life Years</i> (deutsch: behinderungs-bereinigte Lebensjahre)	LTB₄	Leukotrien B ₄
DNA	<i>Desoxyribonucleinacid</i> (deutsch: Desoxyribonukleinsäure)	LUR	<i>Land Use Regression Models</i> (deutsch: Land-nutzungsmodelle)
ERS	<i>European Respiratory Society</i>	ml/s	Milliliter pro Sekunde
ESCAPE	<i>European Study of Cohorts for Air Pollution Effects</i>	NO	Stickstoffmonoxid
FeNO	<i>fractional exhaled nitric oxide</i> (deutsch: fraktioniert ausge-atmeter Stickstoff-monoxid)	NO_x	Stickoxide
G	Guanin	NO₂	Stickstoffdioxid
GINIplus	<i>German Infant study on the influence of Nutrition Intervention plus environmental and genetic influences on allergy development</i>	PM_{0,1/ 2,5/ 10}	Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von weniger als 0,1/ 2,5/ 10 Mikrometer
GRS	genetischer Risikoscore	PM_{coarse}	Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von 2,5 bis 10 Mikrometer
GWAS	genomweite Assoziationsstudie	PM_{2,5 absorbance}	Messung der Schwärzung bzw. des Rußes von PM _{2,5} Partikeln
		ppb	<i>parts per billion</i> (deutsch: Teile pro Milliarde)

PRS	polygenetischer Risikoscore	T	Thymin
SALIA	<i>Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging</i>	TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (deutsch: Einzel-nukleotid-Polymorphismus)	WHO	Weltgesundheitsorganisation
		$\mu\text{g}/\text{m}^3$	Mikrogramm pro Kubikmeter
		μm	Mikrometer

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Public-Health-Relevanz	1
1.2	Respiratorische Gesundheit	4
1.2.1	Asthma	5
1.2.2	Biomarker für Atemwegsentzündungen	7
1.3	Luftverschmutzung	10
1.4	Wirkung von Luftverschmutzung auf die respiratorische Gesundheit	13
1.5	Genetische Variationen	19
1.6	Genetische Prädisposition und respiratorische Gesundheit	24
1.6.1	Hypothesenbasierter Kandidatenansatz	25
1.6.2	Genomweite Assoziationsstudien	27
1.7	Polygenetische Risikoscores	29
1.8	Gen-Umwelt-Interaktionen	34
1.9	Vulnerable Gruppen	39
1.10	Ethikvota	41
1.11	Ziele der Arbeit	43
2	Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility, Kress, S., Wigmann, C., Zhao, Q., Herder, C., Abramson, M. J., Schwender, H., Schikowski, T., Respiratory Research, 23: 265, (2022)	45
3	Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility, Kress, S., Kilanowski, A., Wigmann, C., Zhao, Q., Zhao, T., Abramson, M. J., Gappa, M., Standl, M., Unfried, K., Schikowski, T., Science of the Total Environment, 841: 156655, (2022)	46
4	The role of polygenic susceptibility on air pollution-associated asthma between German and Japanese elderly women, Kress, S., Hara, A.,	

Wigmann, C., Sato, T., Suzuki, K., Pham, K.-O., Zhao, Q., Areal, A., Tajima, A., Schwender, H., Nakamura, H., Schikowski, T., International Journal of Environmental Research and Public Health, 19: 9869, (2022)	47
5 Diskussion	48
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	48
5.2 Diskussion der Ergebnisse	50
5.2.1 Effekte von chronischer Exposition gegenüber Luftschadstoffen auf die respiratorische Gesundheit	50
5.2.2 Effekte der polygenetischen Prädisposition auf die respiratorische Gesundheit	56
5.2.3 Effekte von Gen-Umwelt-Interaktionen auf die respiratorische Gesundheit unter Einbeziehung chronischer Exposition gegenüber Luftschadstoffen sowie des polygenetischen Risikoscores in vulnerablen Gruppen.....	58
5.2.4 Unterschied der Effekte von Gen-Umwelt-Interaktionen zwischen verschiedenen Altersgruppen	61
5.2.5 Unterschied der Effekte von Gen-Umwelt-Interaktionen zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen	63
5.3 Stärken und Limitationen.....	65
5.3.1 Datengrundlage und Studiendesign	65
5.3.2 Variablenauswahl und -erfassung	67
5.3.3 Statistische Analyse	71
5.3.4 Generalisierbarkeit	72
5.4 Implikationen und Handlungsempfehlungen.....	73
5.5 Schlussfolgerung.....	77
6 Literatur- und Quellenverzeichnis	79
7 Anhang	107

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Berechnung der Krankheitslast (eigene Darstellung).....	4
Abb. 2: Einflussfaktoren, Charakteristika und Symptomatik von Asthma (eigene Darstellung).....	5
Abb. 3: Messung der fraktioniert ausgeatmeten Stickstoffmonoxid (FeNO)-Konzentration (eigene Darstellung).....	9
Abb. 4: Vergleich und Veranschaulichung des Durchmessers von Luftschadstoffpartikeln (eigene Darstellung).....	11
Abb. 5: Wirkungspfad von Luftverschmutzung auf die respiratorische Gesundheit (eigene Darstellung)..	13
Abb. 6: Zusammenhang zwischen der Größe von Luftschadstoffpartikeln und der Gesundheitsschädigung (eigene Darstellung).....	15
Abb. 7: Aufbau der DNA (eigene Darstellung).....	19
Abb. 8: Erklärung des <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (SNP, deutsch: Einzelnukleotid-Polymorphismus) (eigene Darstellung).....	20
Abb. 9: Gendatenaufbereitung ausgehend von der DNA Isolation bis hin zu bereinigten und imputierten Gendaten mit Anführung des Beispiels der GINIplus/LISA Studie (eigene Darstellung).....	22
Abb. 10: Darstellung des hypothesenbasierten Kandidatenansatzes (eigene Darstellung).....	26
Abb. 11: Darstellung des Ansatzes einer genomweiten Assoziationsstudie einschließlich eines beispielhaften <i>Manhattan Plots</i> (eigene Darstellung)..	27
Abb. 12: Einfluss der genetischen Ausstattung im Vergleich zwischen Mukoviszidose und Asthma (eigene Darstellung).....	30
Abb. 13: Verschiedene Modelle des Polygenetischen Risikoscores (PRS) (eigene Darstellung).....	32
Abb. 14: Darstellung von Gen-Umwelt-Interaktionen (Eigene Darstellung)..	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ethikvota mit Zulassungsdatum, Ethikkommission und Referenznummer für die Studien, deren Daten in dieser Dissertation verwendet worden sind (eigene Darstellung).....	41
---	----

1 Einleitung

Im folgenden Kapitel wird die Public-Health-Relevanz des Themas *Effekte von Gen-Umwelt-Interaktionen auf die respiratorische Gesundheit in verschiedenen Altersgruppen und ethnischen Gruppen* erläutert. Anschließend werden der theoretische Hintergrund, die inhaltlichen Zusammenhänge sowie der aktuelle Stand der Forschung dargelegt. Unter Einbeziehung der aktuellen Forschungslücken wird zudem die Zielsetzung mit der übergeordneten wissenschaftlichen Fragestellung sowie den zugehörigen Hypothesen im Zusammenhang zu den drei Publikationen dargelegt.

1.1 Public-Health-Relevanz

Über 90 Prozent der Weltbevölkerung sind einer **Luftverschmutzung** ausgesetzt, welche die gesundheitsorientierten Grenzwerte für Luftqualität der Weltgesundheitsorganisation (WHO) übersteigt (WHO, 2022; Boogaard et al., 2019). Luftverschmutzung ist eine bekannte globale Public Health Herausforderung (Boogaard et al., 2019). Als einer der größten Risikofaktoren für Mortalität ist die Reduzierung der Luftverschmutzung bereits in den *United Nations Sustainable Development Goals* verankert (Boogaard et al., 2019; The United Nations, 2019). Es besteht Evidenz dafür, dass die Exposition gegenüber Luftschadstoffen ein Risikofaktor für sowohl Mortalität, als auch Morbidität ist (Boogaard et al., 2019). Eine chronische Exposition gegenüber Luftschadstoffen wie Feinstaub (siehe Kapitel 1.3) steht im Zusammenhang mit einer erhöhten natürlich bedingten Sterblichkeit. Dabei wurde der Zusammenhang auch für Luftschadstoffkonzentrationen unterhalb der europäischen Grenzwerte von 25 Mikrogramm pro Kubikmeter ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) mit Hilfe von Daten aus 22 Kohortenstudien gezeigt (Beelen et al., 2014). Trotz der seit 25 Jahren sinkenden Luftschadstoffkonzentrationen in den Industrieländern, wird die Luftverschmutzung im Jahr 2017 mit 4,9 Millionen Tode assoziiert (Boogaard et al., 2019).

Luftverschmutzung steht insbesondere im Zusammenhang mit der **respiratorischen Gesundheit** und beeinflusst die Lebenslänge sowie die Lebensqualität der Bevölkerung (Boogaard et al., 2019). Dabei wird der Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und der kardiopulmonalen

Mortalität mit 14 bis 20 Prozent über eine verringerte Lungenfunktion vermittelt (Dalecká et al., 2021) (siehe Kapitel 1.2).

Jedoch sind nicht alle Bevölkerungsgruppen gleichermaßen betroffen. Oft wird das **Alter**, das Geschlecht sowie der sozioökonomische Status mit dem Risiko für eine Erkrankung in Verbindung gesetzt. Individuell **benachteiligte** Menschen leben häufiger in benachteiligten sozialen Settings (Lebenswelten) (Hartung & Rosenbrock, 2022), sodass sich gesundheitsschädliche individuelle Lebensstilfaktoren und Umweltfaktoren zu einem höheren Gesundheitsrisiko kumulieren (WHO, 2022). Diese Individuen oder Bevölkerungsgruppen weisen generell ein höheres Risiko für nichtübertragbare Erkrankungen auf.

Die Prävention von nichtübertragbaren Erkrankungen steht im Fokus der Gesundheitsversorgung in den Industrieländern. Kürzlich hat die COVID-19 Pandemie jedoch die Herausforderungen im Gesundheitswesen mit dessen begrenzten Ressourcen verdeutlicht. Für die Prävention sowie Therapie von Erkrankungen wäre es daher zielführend das individuelle Erkrankungsrisiko zu kennen, sodass **individuelle Versorgungsangebote** für mitunter chronisch respiratorische Erkrankungen entwickelt werden können.

Mit der Entschlüsselung des menschlichen **Genoms** im Jahr 2003 wurden der individuellen Medizin neue Möglichkeiten eröffnet (Shastry, 2002; Venter et al., 2001) (siehe Kapitel 1.5 und 1.6). Informationen über die genetische Ausstattung lassen sich bewerten und in einen Risikoscore zusammenfassen. Ein bestimmter genomweiter Risikoscore (**polygenetischer Risikoscore (PRS)**, siehe Kapitel 1.7) kann beispielsweise die 2,5 Prozent der Bevölkerung identifizieren, die ein vierfach erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheiten haben (Khera et al., 2018). Studien haben gezeigt, dass der PRS alleine das Risiko für Brustkrebs besser schätzen kann, als die bisher angewendeten klinischen Ansätze (Martin et al., 2021). Die Einbeziehung des genetischen Erkrankungsrisikos könnte neben dem altersbasierten Kriterium in der Gesundheitsversorgung genutzt werden (Khoury et al., 2013). Individuen mit einem erhöhten genetischen Risiko für eine bestimmte Erkrankung könnten dann früher oder häufiger präventive Angebote erhalten (Khoury et al., 2013). Dies würde nicht nur die individuelle Gesundheit und die Bevölkerungsgesundheit insgesamt verbessern, sondern auch Gesundheitskosten einsparen.

Jedoch könnte dies nach dem aktuellen Stand der Forschung gesundheitliche Ungleichheiten ebenfalls teilweise begünstigen. Zum jetzigen Zeitpunkt sind aufgrund der Datenlage Berechnungen des PRS für die europäische Bevölkerung deutlich präziser und sensitiver, sodass Individuen anderer **Ethnizitäten** benachteiligt werden würden (Martin et al., 2021).

Hinsichtlich komplexer Erkrankungen sollten stets möglichst viele Faktoren individuell einbezogen werden. Ein signifikanter Anteil von phänotypischen Diversitäten wird durch genetische Unterschiede erklärt, die mit der Umwelt interagieren (Moss et al., 2019; Murcray et al., 2009; Tebbutt et al., 2007). Eine größere erklärte Varianz der Gesundheitszielgröße wird durch die Einbeziehung von **Gen-Umwelt-Interaktionen (GxE)** angestrebt (Pasman et al., 2019) (siehe Kapitel 1.8). Es wird vermutet, dass GxE das Risiko für chronisch respiratorische Erkrankungen in verschiedenen vulnerablen Individuen und Subgruppen, also die ein erhöhtes Risiko für einen negativen Gesundheitseffekt tragen (Sacks et al., 2011) (siehe Kapitel 1.9), unterschiedlich beeinflussen (Ottman, 1990).

Vor dem Hintergrund global wachsender Herausforderungen, wie die Prävention respiratorischer Erkrankungen sowie die Reduzierung gesundheitlicher Ungleichheiten, ist es wichtig vorhandene Ressourcen der Gesundheitsversorgung optimal und bedarfsgerecht zu nutzen. Dafür ist wissenschaftliche Evidenz über die Zusammenhänge zwischen Umweltfaktoren, genetischer Ausstattung und Gesundheitszielgrößen in vulnerablen Gruppen notwendig. So lassen sich geeignete Ansatzpunkte für Prävention und Therapie identifizieren.

Mit der vorliegenden Arbeit wird ein Beitrag geleistet, Effekte von GxE auf die respiratorische Gesundheit in verschiedenen Altersgruppen und ethnischen Gruppen zu schätzen sowie vulnerable Individuen und Subgruppen zu identifizieren. Im Folgenden wird der theoretische Hintergrund von respiratorischer Gesundheit, Luftverschmutzung sowie genetischer Prädisposition bis hin zum theoretischen Hintergrund von GxE und vulnerablen Gruppen dargelegt. Dabei werden die inhaltlichen Zusammenhänge der drei Publikationen zusammen mit dem aktuellen Stand der Forschung dargestellt.

1.2 Respiratorische Gesundheit

Chronisch respiratorische Erkrankungen sind weltweit eine der Hauptursachen für Todesfälle und Krankheitslasten (Soriano et al., 2020). 544,9 Millionen Menschen weltweit hatten im Jahr 2017 eine chronisch respiratorische Erkrankung, was einem Anstieg von 39,8 Prozent gegenüber dem Jahr 1990 entspricht (Soriano et al., 2020). Mit sieben Prozent (Jahr 2017) sind chronisch respiratorische Erkrankungen weltweit die dritthäufigste Todesursache (Soriano et al., 2020). Zusammen tragen sie zu einer Krankheitslast von 112 316 763 *Disability-Adjusted Life Years* (DALY, deutsch: behinderungsbereinigte Lebensjahre) bei (davon in Deutschland: 1 247 634 DALY) (Soriano et al., 2020). Eine Darstellung zur Erklärung der Berechnung der Krankheitslast findet sich in Abb. 1. Innerhalb der Industrieländer setzte sich die Krankheitslast gleichermaßen aus 702,0 *Years Lived with Disability* (deutsch: mit Behinderung gelebte Lebensjahre) und 688,8 *Years of Life Lost* (deutsch: verlorene Lebensjahre) zusammen (Soriano et al., 2020).

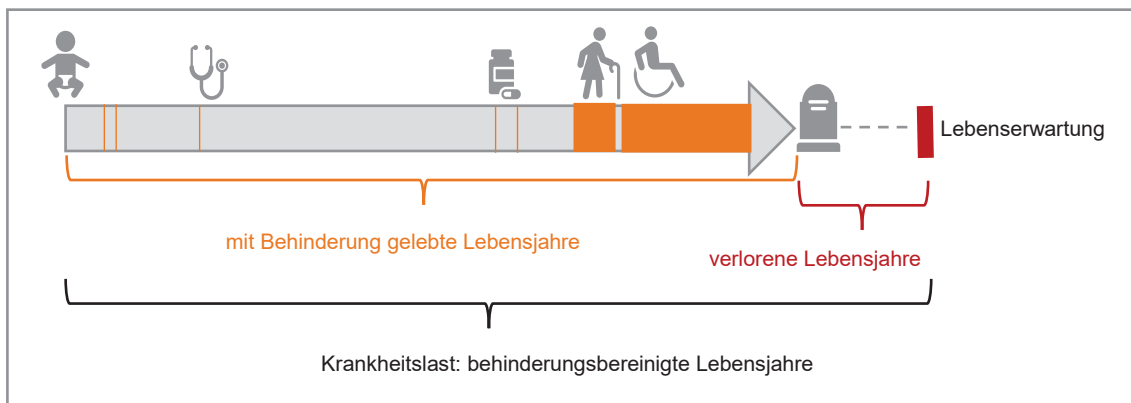


Abb. 1: **Berechnung der Krankheitslast** (eigene Darstellung).

Chronisch respiratorische Erkrankungen haben im Jahr 2019 zu Gesundheitskosten von mindestens 380 Milliarden Euro innerhalb der 28 Mitgliedsländer der Europäischen Union geführt. Die anfallenden Kosten setzen sich mitunter aus direkten Kosten der Pflege und Gesundheitsversorgung, indirekten Kosten des Arbeitsproduktivitätsverlustes sowie des monetären Betrags der Krankheitslast zusammen (European Respiratory Society, 2022). Dabei ist ein Großteil der Krankheitslast, Mortalität und Krankheitskosten vermeidbar, beispielsweise mit Hilfe einer angepassten Gesundheitsversorgung (Soriano et al., 2020; Ferkol & Schraufnagel, 2014).

Asthma trägt einen großen Anteil zur Krankheitslast bei (Soriano et al., 2020), wobei die Prävalenz von chronisch respiratorischen Erkrankungen eine hohe Variabilität zwischen dem Geschlecht, Alter und Regionen aufweist (Soriano et al., 2020).

1.2.1 Asthma

Wie in Abb. 2 graphisch zusammengefasst, wird Asthma als heterogene Erkrankung charakterisiert durch chronische Atemwegsentzündungen, anfallsweise und reversible Verengung der Bronchien bei der Ausatmung (Atemwegsobstruktion) und eine Übererregbarkeit der Atemwege (Hyperreagibilität) (Papi et al., 2018; Bousquet et al., 2000). Dabei ist bei einer Hyperreagibilität die glatte Muskulatur der Atemwege durch aktivierte Mastzellen verstärkt hyperkontraktil (Papi et al., 2018; Bousquet et al., 2000). Symptome von Asthma sind pfeifende Atemgeräusche, Husten, Engegefühl in der Brust und Atemnot (Papi et al., 2018; Bousquet et al., 2000).

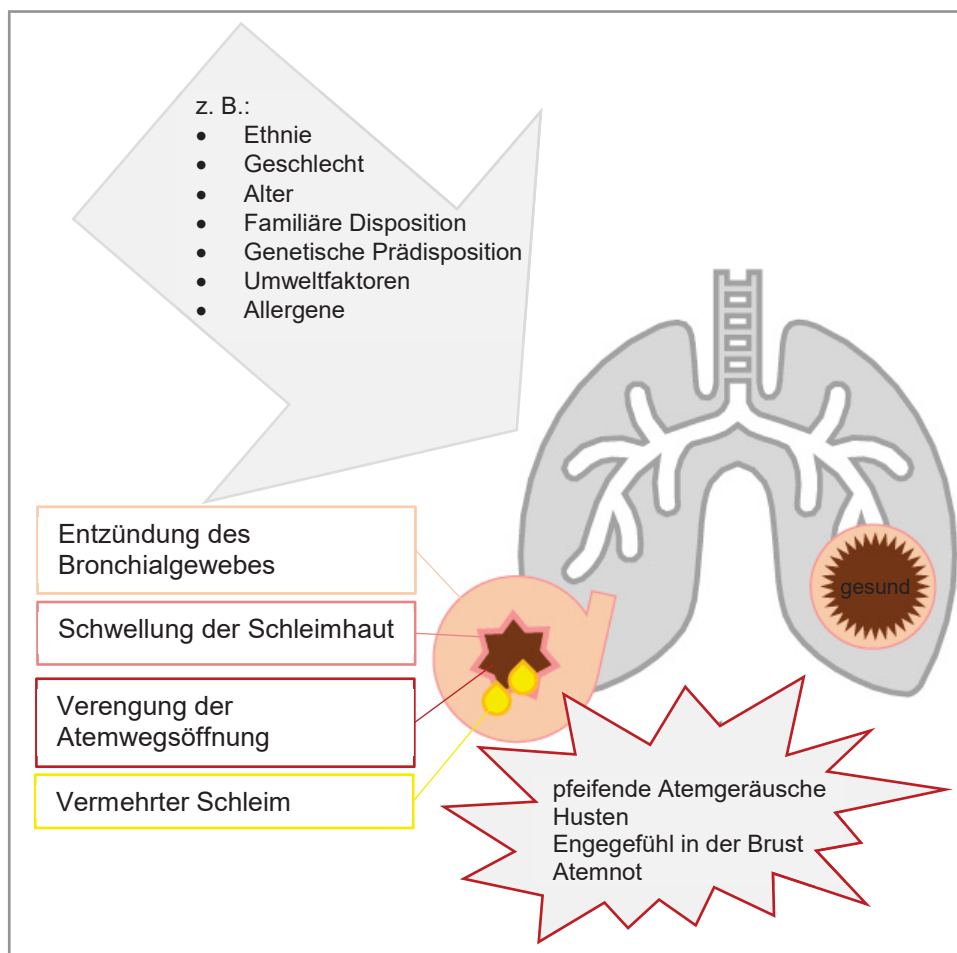


Abb. 2: **Einflussfaktoren, Charakteristika und Symptomatik von Asthma** (eigene Darstellung).

Asthma betrifft alle Ethnien und Altersgruppen, wobei deutliche Unterschiede bestehen (Ferkol & Schraufnagel, 2014). In Deutschland ist Asthma mit einer Prävalenz von 4,5 Prozent mit 165 239 DALY assoziiert (Soriano et al., 2020). Fünf- bis Neunjährige haben generell die höchste Asthmaprävalenz, wobei Jungen bis zum Alter von neun Jahren eine höhere Prävalenz haben. Ab einem Alter von zehn Jahren sind Mädchen und Frauen bis ins hohe Alter häufiger von Asthma betroffen als Männer (Soriano et al., 2020; Papi et al., 2018). Diese Umkehrung nach der Pubertät steht im Zusammenhang mit der Größe der Lunge (Papi et al., 2018).

Es bestehen deutliche Unterschiede in der Lungenfunktion und asthmarelevanten Gesundheitszielgrößen zwischen verschiedenen Ethnien, wobei beispielsweise afroamerikanische Individuen vulnerabler sind, im Vergleich zu kaukasischen und lateinamerikanischen Individuen (Lester et al., 2001) und asiatische Individuen im Vergleich zu kaukasischen Individuen (Kim et al., 2016).

Die Ausprägung von Asthma wird durch komplexe GxE erklärt (Papi et al., 2018). Unter den relevantesten Risikofaktoren werden neben einer genetischen Prädisposition und der Exposition gegenüber Luftverschmutzung, auch Allergene, Ernährungsfaktoren sowie abnormale immunologische Reaktionen beschrieben (Ferkol & Schraufnagel, 2014). Asthma beginnend im Kindesalter ist mit Ekzemen/Dermatitis, Schnupfen/Rhinitis, Nahrungsmittelallergien, einer familiären Disposition, Husten sowie Atemwegsentzündungen assoziiert (Papi et al., 2018). Demgegenüber ist Asthma, welches erstmalig im Erwachsenenalter auftritt, oft nicht-allergisch/atopisch und ist charakterisiert durch einen schwereren Verlauf wie eine stärkere Verringerung der Lungenfunktion (Papi et al., 2018).

Die charakteristischen Atemwegsentzündungen von Asthma lassen sich in eosinophile, neutrophile oder gemischte Entzündungsreaktionen einteilen (Pelaia et al., 2015). Eosinophile Atemwegsentzündungen treten bei 50 Prozent der Erwachsenen mit Asthma auf, während nicht-eosinophiles Asthma häufiger bei Kindern beschrieben wird (Papi et al., 2018). Gemischte Entzündungsreaktionen sind mit einem schweren Verlauf von Asthma assoziiert (Muñoz et al., 2015).

1.2.2 Biomarker für Atemwegsentzündungen

Atemwegsentzündungen stehen im Zusammenhang mit der Entwicklung verschiedener chronisch respiratorischer Erkrankungen wie Asthma (Schraufnagel et al., 2019; Suhaimi & Jalaludin, 2015). Bei Atemwegsentzündungen sind verschiedene Zellen wie Eosinophile, Neutrophile und Makrophagen in einer komplexen Wechselwirkung involviert (Muñoz et al., 2015). Biomarker für Atemwegsentzündungen, definiert als Indikatoren für pathobiologische Prozesse (FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016), zeigen lokale Entzündungen in der Lunge an. Sie ermöglichen es die Entwicklung von respiratorischen Erkrankungen frühzeitig zu identifizieren und primär- oder sekundärpräventive Maßnahmen ansetzen zu können (Di Palma et al., 2021; Wu et al., 2018).

Biomarker für Atemwegsentzündungen können nicht-invasiv beispielsweise mit Hilfe von induzierten Sputumproben gesammelt werden (Raulf-Heimsoth et al., 2011). Um eine Sputumprobe zu induzieren, atmet ein Individuum zehn Minuten eine isotonische Kochsalzlösung (0,9 Prozent) ein. Anschließend wird das Individuum dazu aufgefordert sich zu räuspern sowie zu husten und Sputum auszuhusten (Raulf-Heimsoth et al., 2011).

Verschiedene Biomarker für entzündliche/ inflammatorische Atemwegserkrankungen bzw. die zugrundeliegenden inflammatorischen Reaktionen sind bekannt (Pelaia et al., 2015; Bousquet et al., 2000). So bietet die **Auszählung der verschiedenen Zellen in Sputumproben** Rückschluss auf das Bestehen und die Art einer Atemwegsentzündung (Muñoz et al., 2015). Wie im Kapitel 1.2.1 angeführt, kann die Anzahl der Eosinophilen und Neutrophilen für die primäre und sekundäre Asthmaprävention relevant sein (Muñoz et al., 2015).

Biomarker können des Weiteren nach ihren Funktionen unterschieden werden. Neben Biomarkern für oxidative DNA-Schäden und Biomarkern für Entzündungen nach oxidativen Schäden, z. B. Tumornekrosefaktor-alpha (TNF)- α , gibt es Biomarker als Mediatoren nach Entzündungen, z. B. Leukotrien B₄ (LTB₄) und *fractional exhaled nitric oxide* (FeNO, deutsch:

fraktioniert ausgeatmeter Stickstoffmonoxid) (Kress, Wigmann et al., 2022; Kim et al., 2016; Suhaimi & Jalaludin, 2015; Dweik et al., 2011).

TNF- α ist ein entzündungsfördernder Botenstoff (Zytokin), welcher u. a. während allergischer Reaktionen von Makrophagen und Mastzellen freigesetzt wird (Kim et al., 2016; Yang et al., 2014). Wie im Kapitel 1.2.1 beschrieben, wird Asthma unter anderem dadurch charakterisiert, dass die glatte Muskulatur der Atemwege verstärkt von aktivierten Mastzellen hyperkontraktile ist (Papi et al., 2018; Bousquet et al., 2000), sodass TNF- α in der Asthmapathogenese relevant ist (Yang et al., 2014).

LTB₄ induziert die Apoptose, den selbstprogrammierten Zelltod, in Endothelzellen der Pulmonalarterie und trägt so zu Gewebeverletzungen und Entzündungen bei (Tian et al., 2013). Bei Patient:innen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) trägt LTB₄ zu einem Anstieg von Neutrophilen in den Atemwegen bei, was eine neutrophile Entzündungsreaktion charakterisiert (Crooks et al., 2000).

FeNO ist ein weiterer Biomarker. Bei einer subklinischen Atemwegsentzündung produziert das Epithelium hohe Konzentrationen von Stickstoffmonoxid (NO), welches direkt über die ausgeatmete Luft messbar ist (Kim et al., 2016; Dweik et al., 2011). Die Produktion von NO ist ein komplexer Prozess bei dem verschiedene Zelltypen und Zytokine, u. a. TNF- α , beteiligt sind (Kim et al., 2016). Die FeNO-Konzentration wird als nicht-invasiver Biomarker für Atemwegsentzündungen genutzt und spielt somit eine große Rolle in der Diagnose und dem Monitoring für chronisch respiratorische Erkrankungen wie Asthma (Kim et al., 2016). Dabei indiziert eine hohe FeNO-Konzentration (Erwachsene: > 50 *parts per billion* (ppb, deutsch: Teile pro Milliarde), Kinder: > 35 ppb) eine eosinophile Atemwegsentzündung (Dweik et al., 2011).

Gemessen wird die FeNO-Konzentration nach den Empfehlungen der *American Thoracic Society* (ATS) und der *European Respiratory Society* (ERS) mit Hilfe eines standardisierten Messverfahrens (ATS/ERS, 2005), wie in Abb. 3 vereinfacht dargestellt.

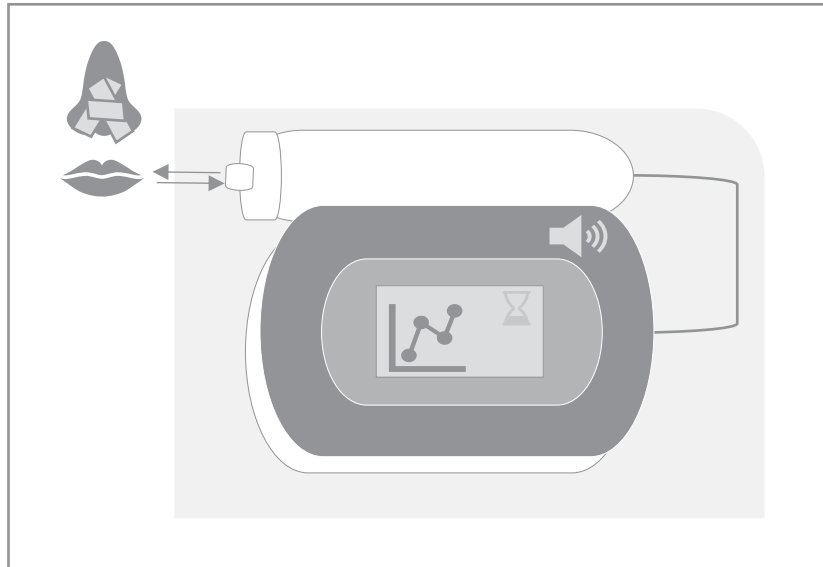


Abb. 3: **Messung der fraktioniert ausatemten Stickstoffmonoxid (FeNO)-Konzentration** (eigene Darstellung).

Dabei wird ein spezielles FeNO-Messinstrument verwendet. In einer stehenden Position wird in das Mundstück des Geräts eingeatmet, wobei eine Nasenklammer die nasale Inspiration verhindert. Um die Lunge zunächst mit NO-freier Luft zu füllen, wird zuerst schnell durch das Mundstück bis zur gesamten Lungenkapazität eingeatmet. Danach folgt das langsame Ausatmen durch das Mundstück mit einer Durchflussrate von 50 ± 5 Milliliter pro Sekunde (ml/s) über einen Zeitraum von sechs Sekunden. Dabei helfen Ton- und Lichtsignale des Geräts die erforderliche Durchflussrate einzuhalten (ATS/ERS, 2005).

Die NO-Produktion hängt mit vielen Faktoren zusammen. Die wichtigsten Determinanten sind Alter, Geschlecht, Ethnizität und atopische Erkrankungen. Dabei wurde zusammengefasst (Nerpin et al., 2019; Kim et al., 2016), dass die FeNO-Konzentration mit dem Alter ansteigt und Jungen ein höheres FeNO-Level aufweisen, als Mädchen. Da die Lungengröße mit der Körpergröße assoziiert ist, ist diese ebenfalls relevant. Hinsichtlich der Ethnizität haben z. B. asiatische Individuen eine höhere FeNO-Konzentration gegenüber kaukasischen Individuen (Kim et al., 2016). Weitere Determinanten sind genetische Variationen, Lebensstilfaktoren, wie NO enthaltene Lebensmittel sowie Rauchen und Umweltfaktoren wie Luftverschmutzung (Nerpin et al., 2019; Kim et al., 2016; Dweik et al., 2011; ATS/ERS, 2005).

1.3 Luftverschmutzung

Luftverschmutzung wird definiert als jegliche Substanz in der Luft, die Menschen, Tiere, Vegetationen oder Stoffen schädigt (Kampa & Castanas, 2008). Sie setzt sich aus Luftschadstoffen wie Stäuben und Gasen zusammen, welche regional und saisonal mitunter durch die Temperatur variieren (Umweltbundesamt, 2021a; Boogaard et al., 2019; Cohen et al., 2017).

Die Quellen von Luftverschmutzung sind vielfältig. Neben natürlichen Quellen wie Bodenerosionen, Pflanzen oder Mikroorganismen, tragen anthropogene Quellen, insbesondere Industrieanlagen, der motorisierte Verkehr und Heizungen zur Luftverschmutzung bei (Umweltbundesamt, 2021a; Peters et al., 2019).

Stäube und Gase werden je nach Entstehung in primäre und sekundäre Luftschadstoffe unterschieden (Schraufnagel et al., 2019). **Stäube** können aus den oben genannten Quellen entstammen (primäre Schadstoffe) oder darüber hinaus z. B. durch Ammoniakemissionen der Landwirtschaft zusammen mit Stickstoffdioxid (NO_2) oder Schwefeldioxid gebildet werden (sekundäre Schadstoffe) (Umweltbundesamt, 2021a; Schraufnagel et al., 2019). Sie werden anhand ihres aerodynamischen Durchmessers kategorisiert, da dieser im Zusammenhang zum Gesundheitseffekt steht (siehe Kapitel 1.4) (Schraufnagel, 2020). Unter Feinstaub werden Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von weniger als 10 Mikrometer (μm , PM_{10}) und weniger als 2,5 μm ($\text{PM}_{2,5}$) beschrieben (Schraufnagel et al., 2019; Eeftens et al., 2012), siehe Abb. 4 zur Veranschaulichung des Durchmessers.

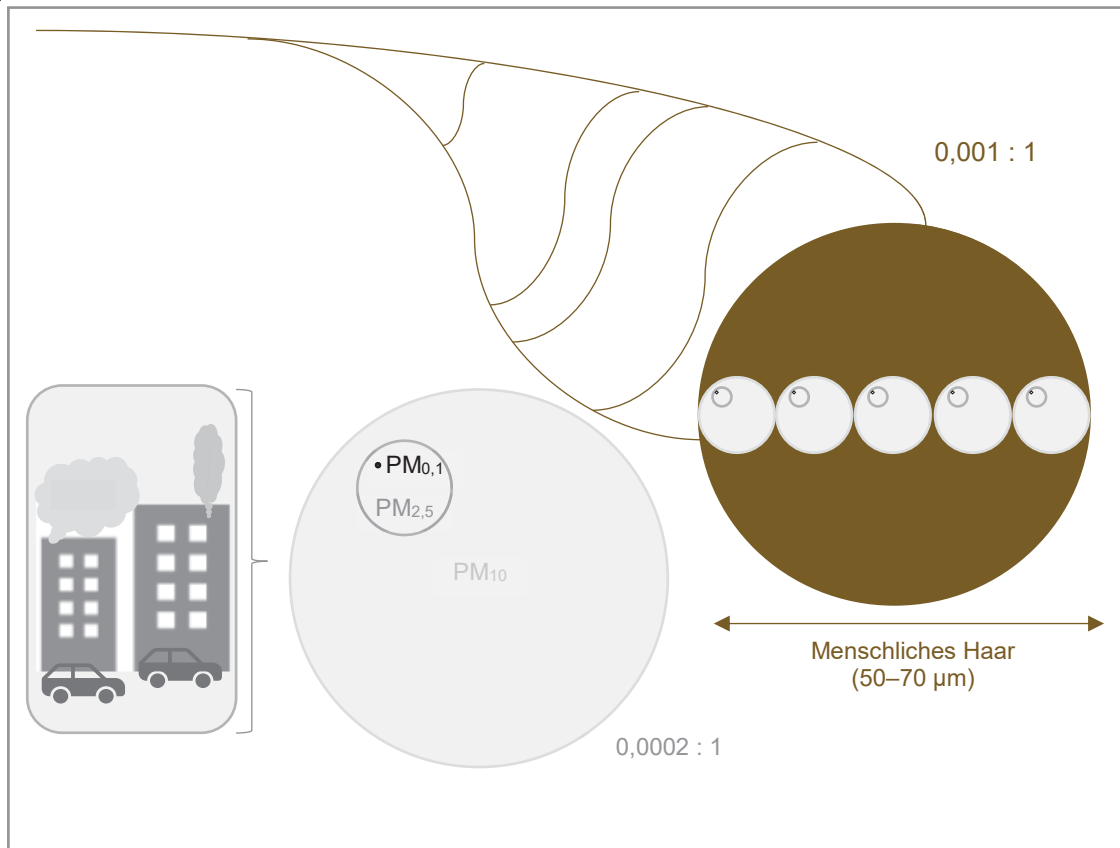


Abb. 4: **Vergleich und Veranschaulichung des Durchmessers von Luftschadstoffpartikeln** (eigene Darstellung). μm = Mikrometer, $\text{PM}_{0,1/2,5/10}$ = Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von weniger als 0,1/ 2,5/ 10 μm .

Die Kategorisierung anhand des Durchmessers bedingt somit eine Überlappung, sodass die Gruppe von PM_{10} auch $\text{PM}_{2,5}$ Partikel enthält (Schraufnagel, 2020; Schraufnagel et al., 2019). Weitere Luftschadstoffpartikel sind $\text{PM}_{\text{coarse}}$ (Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von 2,5 bis 10 μm) und $\text{PM}_{2,5 \text{ absorbance}}$, was die Messung der Schwärzung bzw. des Rußes von $\text{PM}_{2,5}$ Partikeln darstellt (Eeftens et al., 2012). Ultrafeine Partikel, die in dieser Arbeit aufgrund fehlender Datenverfügbarkeit nicht berücksichtigt werden konnten, weisen einen aerodynamischen Durchmesser von weniger als 0,1 μm ($\text{PM}_{0,1}$) auf (Umweltbundesamt, 2021a; Peters et al., 2019) und werden aufgrund des Überlappungsproblems anhand der Partikelanzahl pro Kubikzentimeter gemessen (Schraufnagel, 2020). Während größere Partikel als Staub oder Dunst mit geeignetem Licht sichtbar sind, sind kleinere Partikel für das menschliche Auge nicht sichtbar (Schraufnagel et al., 2019).

Stickoxide (NO_x) und Stickstoffdioxid sind Gase, die bei Verbrennungsprozessen, wie bei der Verbrennung von Kohle, Öl, Gas und Holz als primärer Schadstoff freigesetzt werden (Umweltbundesamt, 2022; Schraufnagel et al., 2019). Stickoxide reagieren des Weiteren mit Sonneneinstrahlung am Boden über photochemische Prozesse zum sekundären Luftschadstoff Ozon (Umweltbundesamt, 2022; 2021b; Peters et al., 2019; Schraufnagel et al., 2019). Aufgrund der fehlender Datenverfügbarkeit wird Ozon in dieser Dissertation nicht berücksichtigt.

Es gibt verschiedene **Mess- und Modellierungsmethoden** von Luftverschmutzung. In den ersten Modellen wurde zunächst die gemessene Luftverschmutzung von einem oder wenigen Messinstrumenten auf alle Individuen in der naheliegenden Stadt übertragen. Aktuelle epidemiologische Studien hingegen beziehen oft *Land Use Regression Models* (LUR, deutsch: Landnutzungsmodelle) ein (Boogaard et al., 2019). LUR-Modelle analysieren mit Hilfe von multiplen linearen Regressionen den Zusammenhang zwischen gemessener Luftschadstoffkonzentration mehrerer Messstationen und weiteren Prädiktoren aus geografischen Informationssystemen wie Verkehr und Landnutzung (Beelen et al., 2013; Eeftens et al., 2012). In der *European Study of Cohorts for Air Pollution Effects* (ESCAPE, <http://www.escapeproject.eu/>) wurden mithilfe von LUR-Modellen Schätzungen über die Luftverschmutzung an der Wohnadresse von Proband:innen für 36 Studienorte innerhalb von Europa generiert (Beelen et al., 2013). Die LUR-Modelle bieten die Möglichkeit auf kleinräumiger Ebene, wie innerhalb einer Stadt, Unterschiede in der Luftschadstoffkonzentration zu schätzen (Beelen et al., 2013; Eeftens et al., 2012).

Neuste Modelle nutzen im Weiteren Satellitendaten, die eine globale und präzise Messung von Luftschadstoffkonzentrationen abzielen. Ebenso werden Hybridmodelle von unterschiedlichen Mess- und Modellierungsmethoden angewendet (Tularam et al., 2021).

1.4 Wirkung von Luftverschmutzung auf die respiratorische Gesundheit

Über 90 Prozent der Weltbevölkerung (WHO, 2022) sind mit jedem Atemzug über die menschliche Lunge gegenüber Luftverschmutzung exponiert (Ferkol & Schraufnagel, 2014). Wie und durch welche Mechanismen Luftschadstoffe auf die respiratorische Gesundheit wirken, ist jedoch noch nicht hinreichend erforscht. Es werden verschiedene potentielle **biologische Wirkungspfade** angenommen.

Atemwegsentzündungen sind einer der relevantesten zugrundeliegenden Mechanismen zur Erklärung der Wirkung von Luftverschmutzung auf die respiratorische Gesundheit sowohl bei Kindern, als auch bei Erwachsenen (Peters et al., 2021; Abramson et al., 2020; Schraufnagel et al., 2019; Kim et al., 2016; Miller & Peden, 2014). Wie in Abb. 5 veranschaulicht, induzieren dabei Luftschadstoffe oxidativen Stress und aktivieren subklinische inflammatorische Biomarker mit der potentiellen Folge einer systemischen Schädigung Gesundheit (Sies & Jones, 2020; Schraufnagel et al., 2019; Hampel et al., 2015). Dabei entspricht dieser Wirkungspfad nicht vorgegebenen Stufen, sondern vielmehr Phasen, die ineinander übergehen können und einander beeinflussen.

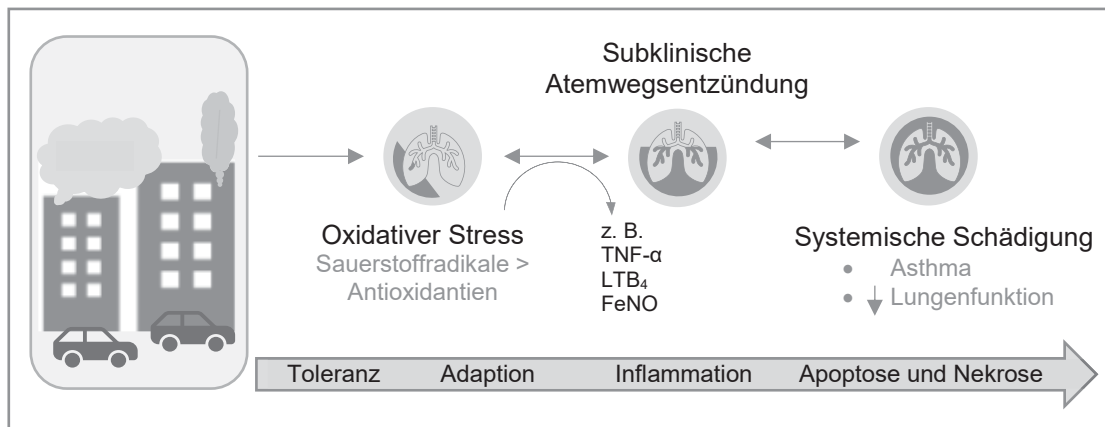


Abb. 5: **Wirkungspfad von Luftverschmutzung auf die respiratorische Gesundheit** (eigene Darstellung). FeNO = fraktioniert ausgeatmeter Stickstoffmonoxid, LTB₄ = Leukotrien B₄, TNF-α = Tumornekrosefaktor-alpha.

Im Detail werden durch Luftschadstoffe reaktive Sauerstoffspezies aus Makrophagen freigesetzt, welche oxidativen Stress induzieren und dann Zytokine, wie TNF-α, aktivieren, welche wiederum Entzündungsprozesse

verursachen (Kim et al., 2016; Bousquet et al., 2000; Ribeiro et al., 1996). Dadurch steigt auch die Produktion von NO, sodass der Effekt von Luftverschmutzung auf Atemwegsentzündungen über die FeNO-Konzentration gemessen werden kann (Kim et al., 2016).

Oxidativer Stress ist ein gestörtes Gleichgewicht zwischen schädigenden reaktiven Sauerstoffspezies (Sauerstoffradikalen) und schützenden Antioxidantien (Sies & Jones, 2020; Suhaimi & Jalaludin, 2015). Die Fähigkeit gesundheitsschädigende Effekte durch oxidativen Stress zu vermeiden, steht im Zusammenhang mit dem Altern und der Langlebigkeit (Peters et al., 2021; Finkel & Holbrook, 2000).

Die inflammatorische Reaktion auf Zellebene wird von Toleranz, über Adaption und Inflammation bis hin zur Apoptose und Nekrose veranschaulicht (Peters et al., 2021) und beschrieben (Madaniyazi et al., 2020; Schraufnagel et al., 2019; Wittkopp et al., 2016). Zudem wird die angeborene und erworbene Immunreaktion durch Luftschadstoffe auf Asthma dargestellt (Miller & Peden, 2014).

Epidemiologische Studien haben im Weiteren gezeigt, dass die gesundheitsschädigende Wirkung von Luftverschmutzung vielfältig ist und neben der respiratorischen, auch die kardiovaskuläre, reproduktive, kognitive, neurologische, dermatologische und metabolische Gesundheit betreffen (Peters et al., 2019; Boogaard et al., 2019). Einige Gesundheitseffekte treten kurz nach der Exposition auf, beispielsweise Husten, Schwierigkeiten beim Atmen und tränende Augen, andere wiederum werden erst nach einer längeren Zeit wahrgenommen (Schraufnagel et al., 2019).

Zahlreiche epidemiologische Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und respiratorischer Gesundheit. In einer systematischen Übersichtsarbeit (Cabieses et al., 2014) wurde die bedeutende Rolle der Umwelt für die Asthmaprävalenz dargelegt, indem Menschen mit Migrationshintergrund mit Einheimischen verglichen worden sind. Für Personen, die aus einem Land mit niedriger in ein Land mit hoher Asthmaprävalenz einwanderten, war die Prävalenz zunächst auch niedriger im Vergleich zu den

Einheimischen. Sie stieg allerdings mit längerer Aufenthaltsdauer auf ein ähnliches Niveau wie bei den Einheimischen an (Cabieses et al., 2014).

Innerhalb von epidemiologischen Studien zur Auswirkung von Luftverschmutzung auf die respiratorische Gesundheit können Expositionsart, -quantität, -zeitpunkt und -dauer wie folgt unterschieden werden.

Expositionsart

Inflammatorische Reaktionen unterscheiden sich je nach Luftschadstoff (Kim et al., 2016; Holloway et al., 2012). Hinsichtlich des Feinstaubes hängt die gesundheitsschädigende Wirkung, wie in Kapitel 1.3 bereits angeführt und wie in Abb. 6 nachstehend veranschaulicht, mit dem Durchmesser der Partikel zusammen (Schraufnagel, 2020).

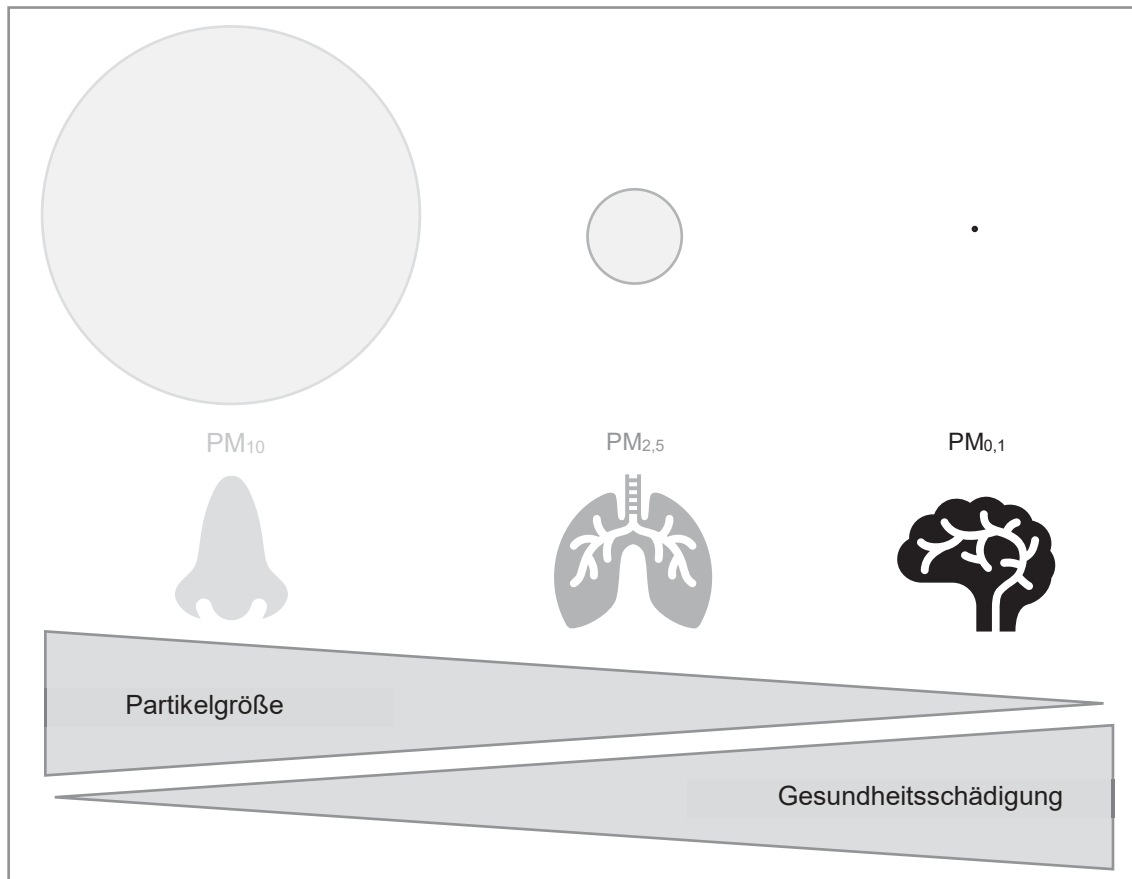


Abb. 6: **Zusammenhang zwischen der Größe von Luftschadstoffpartikeln und der Gesundheitsschädigung** (eigene Darstellung). PM_{0,1/ 2,5/ 10} = Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von weniger als 0,1/ 2,5/ 10 Mikrometer.

PM₁₀ kann mindestens bis in die Nasenhöhle eines Menschen eindringen, PM_{2,5} bis in die kleinsten Gefäße der Lunge, den Bronchien und Lungenalveolen,

während $PM_{0,1}$ bis in den Blutkreislauf und somit bis zu jedem Organ eindringen kann. Kleinere Partikel haben so eine höhere Toxizität für den menschlichen Organismus. Dementsprechend reichen die Gesundheitseffekte vom Aushusten der größeren Partikel bis hin zu Veränderungen in den Blutgefäßen und im vegetativen Nervensystem bei kleineren Partikeln (Umweltbundesamt, 2021a; Schraufnagel, 2020; Peters et al., 2019; Schraufnagel et al., 2019). Im Weiteren ist die Toxizität auch abhängig von der Struktur und Komposition der Partikel (Schraufnagel et al., 2019).

In einer Studie von 22 europäischen Kohorten wurde der Zusammenhang zwischen chronischer Exposition gegenüber verschiedenen Luftschadstoffen (PM_{10} , $PM_{2,5}$, PM_{coarse} , $PM_{2,5}$ absorbance, NO_x und NO_2) und natürlich bedingter Mortalität untersucht. Dabei zeigte die Exposition gegenüber $PM_{2,5}$ ein erhöhtes Risiko (Beelen et al., 2014). Expositionen gegenüber NO_x und NO_2 sind im Weiteren mit dem Risiko für kardiopulmonale Mortalität nach 22 Jahren assoziiert, wobei der Zusammenhang mit bis zu 20 Prozent über eine verringerte Lungenfunktion vermittelt wird (Dalecká et al., 2021).

In einer toxikologischen Studie wurde gezeigt, dass insbesondere $PM_{2,5}$ (gegenüber PM_{10}) das Gleichgewicht zwischen proinflammatorischen TNF- α und antiinflammatorischen Zellen stören kann (Dobrevá et al., 2015). NO_2 ist ein Reizgas, das bis tief in die Lunge eindringen und dort die oben beschriebenen inflammatorischen Prozesse induzieren kann (Olaniyan et al., 2020; Peters et al., 2019; Schraufnagel et al., 2019).

Expositionsquantität

Anhand von biologischen Prozessen auf Zellebene wurde gezeigt, dass eine gewisse Konzentration von Luftschadstoffen toleriert werden kann, während ab einer bestimmten höheren Konzentration Schädigungen oder die Apoptose und Nekrose eintreten (Peters et al., 2021). Die Wirkung von Luftverschmutzung wird daher auch über die Expositionsquantität der jeweiligen Luftschadstoffe bewertet.

Zur Verringerung von gesundheitsschädigenden Auswirkungen wurden Luftqualitätsziele in der europäischen Richtlinie 2008/EG/50 festgelegt. Die Grenzwerte, die wissenschaftlich fundiert festgelegt worden sind, dürfen nach Erlass dieser Richtlinie nicht überschritten werden (PM_{10} : $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$,

PM_{2,5}: 25 µg/m³, NO₂: 40 µg/m³) (Europäisches Parlament und Europäischer Rat, 2008).

Eine Metaanalyse von 15 Studien über den Langzeiteffekt von NO₂ zeigte, dass bei einer Konzentration von 20 µg/m³ bereits signifikante Gesundheitseffekte beobachtet werden können (Hoek et al., 2013). Eine Reduzierung der NO₂-Konzentration steht auch im Zusammenhang mit einer relativen Verbesserung der Lungenfunktion bei älteren Frauen in Deutschland (Hüls et al., 2019). Aufgrund der gesundheitsschädigenden Wirkung von Luftschadstoffkonzentrationen unterhalb der gesetzten Grenzwerte (Beelen et al., 2014), hat die WHO die Grenzwerte der Luftqualität im Jahr 2021 angepasst (PM₁₀: 15 µg/m³, PM_{2,5}: 5 µg/m³, NO₂: 10 µg/m³) (WHO, 2021).

Expositionszeitpunkt

Hinsichtlich des Expositionszeitpunktes wurde zusammengefasst, dass Expositionen sowohl in den vorgeburtlichen, als auch in den ersten Lebensjahren relevant für die Entwicklung von Asthma und die Lungenfunktion sind (Miller & Peden, 2014). Dies stehe im Zusammenhang mit der Entwicklung des Immunsystems sowie der Lunge (Schraufnagel et al., 2019; Miller & Peden, 2014).

Daneben besteht seit über 30 Jahren die **Hygienehypothese** (Strachan, 1989), welche besagt, dass frühkindliche Expositionen gegenüber bestimmten Bakterien das Immunsystem weiterentwickeln und so vor allergischen Erkrankungen und Asthma schützen (Pfefferle et al., 2021).

Expositionsdauer

Auf Zellebene wurde gezeigt, dass eine kontinuierliche und andauernde Exposition im Zusammenhang zur Apoptose und Nekrose steht (Peters et al., 2021). Während viele epidemiologische Studien Kurzzeiteffekte von Luftverschmutzung auf die respiratorische Gesundheit untersuchten, beispielsweise auf Lungenfunktion und COPD (Doiron et al., 2019; Adam et al., 2015) sowie FeNO (Chen et al., 2020), gibt es wenige Studien, die Langzeiteffekte fokussierten. Insgesamt zeigten diese inkonsistente Ergebnisse (Bowatte et al., 2017).

In einer europäischen Studie von 6 bis 8-Jährigen ($n = 5\,921$) wurde kein Zusammenhang zur Lungenfunktion mit der Exposition gegenüber PM_{10} , $PM_{2,5}$, PM_{coarse} , $PM_{2,5\ absorbance}$, NO_x und NO_2 zum Zeitpunkt der Geburt gefunden, während die Expositionen gegenüber $PM_{2,5}$, $PM_{2,5\ absorbance}$, NO_x und NO_2 an der aktuellen Wohnadresse mit einer Verringerung der Lungenfunktion assoziiert ist (Gehring et al., 2013). Eine ähnliche Studie über die Asthmaprävalenz bei 8 bis 10-Jährigen ($n = 10\,377$) hat ebenfalls keinen Zusammenhang zur Luftverschmutzung zum Zeitpunkt der Geburt gefunden (Mölter et al., 2015). Auch das FeNO-Level von Kindern stand nicht im Zusammenhang zu einer Exposition gegenüber Luftschadstoffen über einen Zeitraum von einem Jahr (Liu et al., 2014).

Bei älteren Frauen wurden für eine Luftverschmutzung über einen Zeitraum von fünf Jahren schädigende Effekte auf die hier untersuchten Biomarker für Atemwegsentzündungen gefunden (Vossoughi et al., 2014). In einer Längsschnittanalyse von sechs europäischen Kohorten ($n = 17\,909$ bis $23\,704$) zur Asthmainzidenz bei Erwachsenen zeigten die Luftschadstoffe $PM_{2,5}$, PM_{10} , $PM_{2,5\ absorbance}$, NO_x und NO_2 einen schädlichen Trend, der aber statistisch nicht signifikant war (Jacquemin et al., 2015). Eine Metaanalyse von europäischen Erwachsenen (43–73 Jahre) zeigte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und einer Veränderung der Lungenfunktion über die Zeit (Adam et al., 2015).

Dagegen wurde ein Zusammenhang zwischen einer niedrigen Exposition gegenüber NO_2 über einen Zeitraum von fünf Jahren und einer erhöhten Asthmaprävalenz im Alter von 45 bis 50 Jahren in der *Tasmanian Longitudinal Health Study* gefunden (Bowatte et al., 2017). Eine landesweite Studie mit US-amerikanischen Frauen zeigte ebenfalls Langzeiteffekte zwischen einer Exposition gegenüber $PM_{2,5}$ und der Asthmainzidenz im Erwachsenenalter (Young et al., 2014).

1.5 Genetische Variationen

Mit der Entschlüsselung (= Sequenzierung) des menschlichen Genoms wurde die Abfolge von Nukleotiden des gesamten Genoms bestimmt (Venter et al., 2001). In Abb. 7 wird der Aufbau der Desoxyribonucleinacid (**DNA**, deutsch: Desoxyribonukleinsäure) von der Zelle mit Zellkern bis zu den Basen der DNA vereinfacht veranschaulicht.

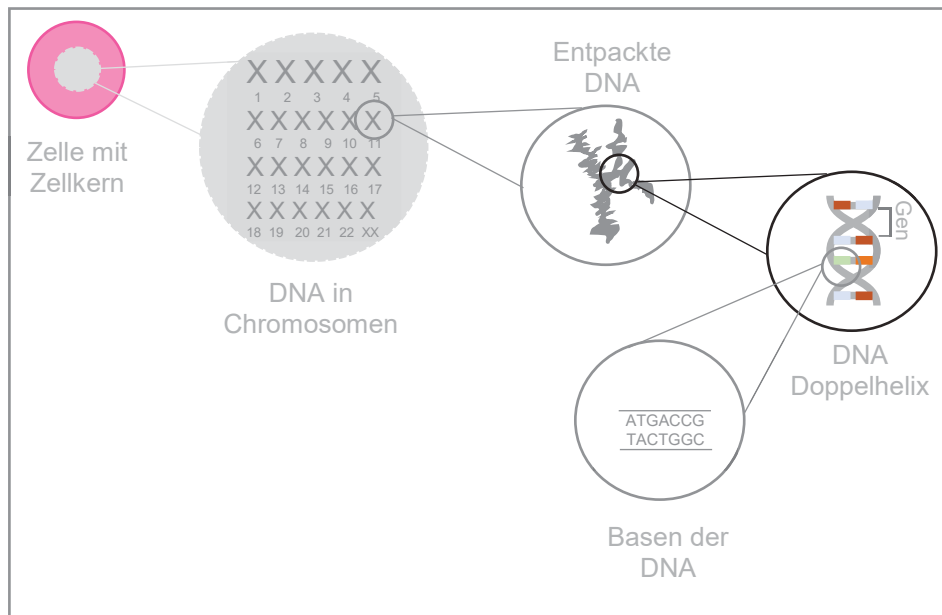


Abb. 7: **Aufbau der DNA** (eigene Darstellung). A = Adenin, C = Cytosin, DNA = *Desoxyribonucleinacid* (deutsch: Desoxyribonukleinsäure), G = Guanin, T = Thymin.

Nukleotide unterscheiden sich in ihren **Basen**. Die Basen der DNA sind Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T), wobei sich A mit T und C mit G binden (Nature Education, 2019).

Die Transportform der DNA ist das **Chromosom**. Jede menschliche Zelle besitzt 46 Chromosomen, davon 22 homologe Chromosomen, jeweils von einem Elternteil, sowie zwei Geschlechtschromosomen, ein X-Chromosom von der Mutter und ein X oder Y-Chromosom von dem Vater. Auf einem Chromosom gibt es festgelegte Positionen der DNA-Sequenz (van der Mei et al., 2014).

Als Genotyp wird die Sammlung von Genen eines Individuums bezeichnet. Ein Gen bezeichnet einen Abschnitt der DNA mit dem ein bestimmtes Merkmal definiert wird. Die kodierte DNA in den Genen wird genutzt, um Proteine zu synthetisieren (van der Mei et al., 2014). Die Ausprägung des Genotyps als ein

zu beobachtendes Merkmal des Individuums wird als Phänotyp bezeichnet (van der Mei et al., 2014).

Ein Gen kann zwei oder mehrere Varianten haben, welche als **Allele** bezeichnet werden. Für jedes Gen trägt ein Individuum zwei Allele, eines von jedem Elternteil. Bei einem Genotyp mit zwei Allelen (Allel A und Allel B) ergeben sich folgende Möglichkeiten: Homozygot A/A, Heterozygot A/B und Homozygot B/B (van der Mei et al., 2014).

Während die DNA zwischen Individuen zu 99,9 Prozent identisch ist, bestehen dennoch genetische Variationen (Tebbutt et al., 2007; Shastry, 2002; Venter et al., 2001). Eine Abänderung der DNA-Sequenz wird als Mutation beschrieben. Eine Mutation, die in über einem Prozent einer Population auftritt, wird als Polymorphismus klassifiziert. Der Austausch eines einzelnen Nukleotids bzw. Basenpaares an einer bestimmten Position, wie in Abb. 8 dargestellt, ist definiert als *Single Nucleotide Polymorphism* (**SNP**, deutsch: Einzelnukleotid-Polymorphismus) (Nature Education, 2019; Shastry, 2002).

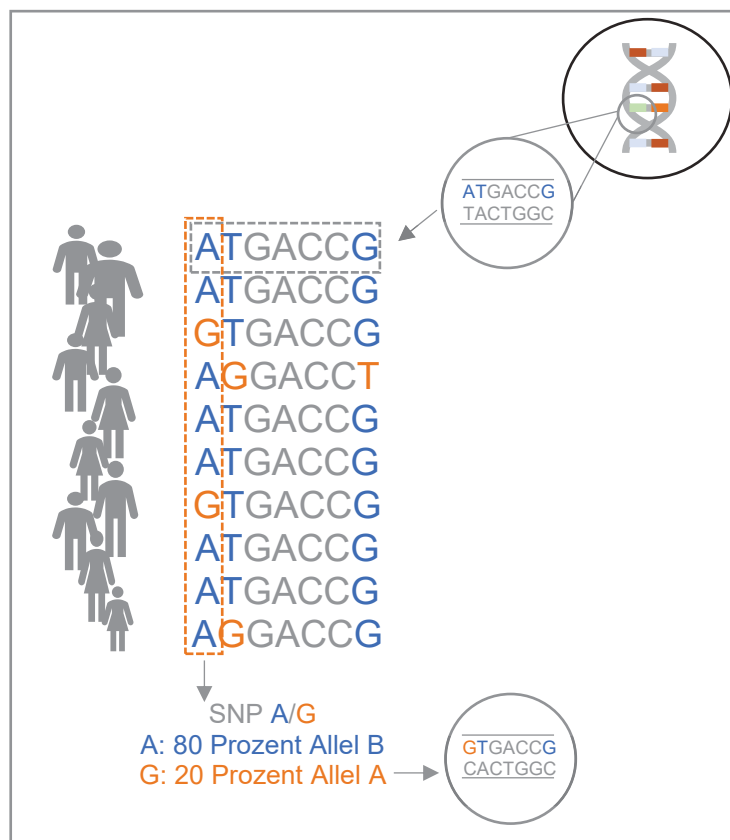


Abb. 8: Erklärung des *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP, deutsch: Einzelnukleotid-Polymorphismus) (eigene Darstellung). A = Adenin, C = Cytosin, G = Guanin, T = Thymin.

SNPs machen 90 Prozent der Unterschiede in der menschlichen DNA aus (Huang et al., 2015; Shastry, 2002). Sie treten etwa alle 200 bis 300 Basenpaare innerhalb von Genen (dann hat das Gen mehrere Allele) oder auch in nicht kodierten Abschnitten der DNA auf (Nature Education, 2019; Tebbutt et al., 2007). SNPs bestimmen so die Diversität zwischen Populationen, die Individualität, aber auch die Vulnerabilität gegenüber Erkrankungen, beeinflussen deren Therapien sowie die Wirkung von Umweltfaktoren (van der Mei et al., 2014; Paré, 2012; Shastry, 2002).

Genetische Varianten, wie SNPs, die nah beieinander liegen, können miteinander korrelieren und sind hinsichtlich ihrer Häufigkeit nicht unabhängig voneinander. Sie liegen in einem *linkage disequilibrium* (deutsch: Kopplungsungleichgewicht) (El-Husseini et al., 2020).

Die **Methoden, genetische Informationen zu gewinnen sowie aufzubereiten** sind komplex und entwickeln sich stetig weiter. Die folgende Abb. 9 stellt eine der Möglichkeiten vereinfacht dar.

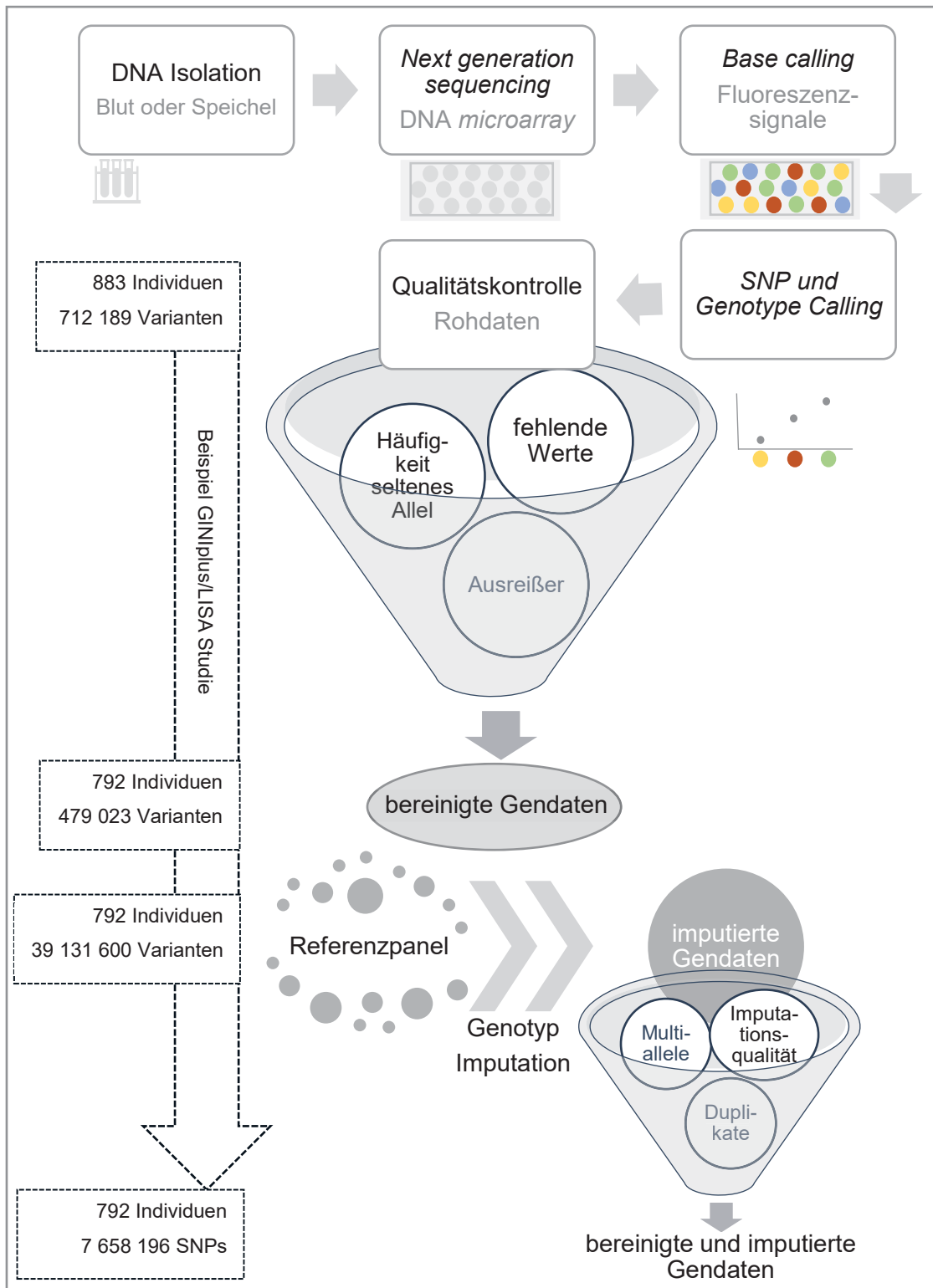


Abb. 9: **Gendatenaufbereitung ausgehend von der DNA Isolation bis hin zu bereinigten und imputierten Gendaten mit Anführung des Beispiels der GINIplus/LISA Studie** (eigene Darstellung). DNA = Desoxyribonucleinacid (deutsch: Desoxyribonukleinsäure), GINIplus = *German Infant study on the influence of Nutrition Intervention plus environmental and genetic influences on allergy development*, LISA = *The Influence of Life style factors on the development of the Immune System and Allergies in East and West Germany*, SNP = *Single Nucleotide Polymorphism* (deutsch: Einzelnukleotid-Polymorphismus).

Demnach kann aus Blut oder Speichelproben die **DNA isoliert** werden. Mit Hilfe von DNA *microarrays* können letztendlich SNPs und Genotypen sequenziert werden. Auf einem DNA *microarray* können multiethnische genetische Varianten liegen, aber es werden auch spezielle DNA *microarrays* für spezifische ethnische Populationen entwickelt (Illumina, 2022a; Kawai et al., 2015).

Ein Verfahren für die Genotypisierung ist das **next generation sequencing**. Der DNA *microarray* Hersteller Illumina verwendet die Methode *sequencing by synthesis*. Vereinfacht werden dabei Millionen Kopien von einsträngigen DNA-Fragmenten amplifiziert. Danach binden chemisch modifizierte Nukleotide durch die natürliche Bindungskomplementarität an den ersten DNA-Strang. Dieser Vorgang wiederholt sich im Weiteren für den zweiten Strang (Illumina, 2022c; Nielsen et al., 2011).

Jede Base sendet ein individuelles Fluoreszenzsignal anhand dessen die DNA-Sequenz bestimmt werden kann (**base calling**) (Illumina, 2022b; Nielsen et al., 2011). Ist die DNA-Sequenz mit dessen Basen identifiziert, folgt in der Regel eine Qualitätskontrolle, die eine Einschätzung über die Fehlerrate beim *base calling* liefert (Nielsen et al., 2011).

Daraufhin werden anhand der identifizierten Basen und deren Qualitätsscore die SNPs (**SNP calling**) und der Genotyp für jedes Individuum (**genotype calling**) bestimmt. Bei dem *SNP calling* werden die Positionen identifiziert, an denen ein Polymorphismus vorliegt oder sich mindestens eine Base von der Referenz unterscheidet. An diesen Positionen wird dann der Genotyp des Individuums bestimmt. Für diesen Vorgang gibt es verschiedene Algorithmen und Methoden (Nielsen et al., 2011). Die einfachste Methode ist es, die Allele zu zählen und über Grenzwerte zu definieren, ab wann ein SNP vorliegt (Nielsen et al., 2011).

Die erhaltenen Rohdaten können im Weiteren in einer **Qualitätskontrolle** bereinigt werden. In Reed et al. werden Schritte der Qualitätskontrolle erläutert (Reed et al., 2015), wobei sich diese durch die Charakteristik der Studie, der Daten sowie durch die Forschungsfrage ändern können.

Nach der Qualitätskontrolle sind 300 000 bis 1 000 000 Einzelnukleotid Varianten pro Individuum zu erwarten. Mit dem Ziel Informationen des gesamten Genoms

abzubilden, wird oft eine **Genotyp Imputation** angewendet (Das et al., 2016). Bei der Imputation werden Ähnlichkeiten zwischen den vorliegenden Gendaten und einem Referenzpanel genutzt, um nicht-genotypisierte Varianten hinzu zu schätzen. Ein Referenzpanel ist von dem *Haplotype Reference Consortium* (HRC) entwickelt worden und umfasst genetische Informationen von über 32 000 Individuen aus über 20 Studien (Das et al., 2016). Die Stichprobengröße, Anzahl an seltenen Varianten sowie die Übereinstimmung der Studiencharakteristika beeinflussen die Qualität der Imputation und der resultierenden Gendaten (Kawai et al., 2015). Ein Algorithmus für die Genotyp Imputation wurde entwickelt, der in einem webbasierten Imputationsserver zur eigenständigen Anwendung bereitgestellt wird (Das et al., 2016). Die Imputation ist somit eine kostengünstigere Möglichkeit, da so nicht das gesamte Genom sequenziert werden muss, aber nahezu vollständige Daten über das Genom eines Individuums vorliegen (Kawai et al., 2015).

Nach der Imputation folgt oftmals eine weitere **Qualitätskontrolle** (Reed et al., 2015).

Grundlage dieser Dissertation war es, die genetischen Rohdaten der Kohortenstudien *German Infant study on the influence of Nutrition Intervention plus environmental and genetic influences on allergy development* (GINIplus) und *The Influence of Life style factors on the development of the Immune System and Allergies in East and West Germany* (LISA) aus Wesel (Details unter Kapitel 7.1.1 im Anhang) mit Hilfe einer neu zu generierenden Pipeline in der Statistiksoftware R aufzubereiten und mit Hilfe der aktuellen Referenzpopulation die Genotypen zu imputieren. Ebenso wurde diese Pipeline auf die bestehenden Gendaten der *Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging* (SALIA) Studie (Details unter Kapitel 7.1.2 im Anhang) sowie den neu genotypisierten Daten aus dem Jahr 2020 angewendet, um ein einheitliches Verfahren zu schaffen.

1.6 Genetische Prädisposition und respiratorische Gesundheit

Bestimmte genetische Variationen wie SNPs stehen im Zusammenhang mit der Entwicklung bestimmter Erkrankungen (Nature Education, 2019; Chakravarti, 2001). SNPs auf dem gesamten Genom erklären zwischen 50 und 66 Prozent

von individuellen Unterschieden in der Lungenfunktion, was einem ähnlichen Anteil entspricht, der durch die familiäre Disposition erklärt wird (Klimentidis et al., 2013). Die grundlegende Theorie über den Zusammenhang zwischen genetischer Prädisposition und respiratorischer Gesundheit stützt sich auf die Mechanismen, die eine Entwicklung von respiratorischen Erkrankungen erklären. Es wird davon ausgegangen, dass der Wirkungspfad der Atemwegsentszündung (siehe Kapitel 1.4) genetisch reguliert wird (Schraufnagel et al., 2019). Dabei besteht generell die Hypothese, dass eine höhere Anzahl an seltenen genetischen Varianten das Risiko für eine Erkrankung erhöht (Risikoallel).

Die Häufigkeit der seltenen genetischen Varianten variiert zwischen Populationen abhängig vom Geschlecht, Alter, sozioökonomischen Status und der Ethnizität (Mostafavi et al., 2020; Duncan et al., 2019; Tebbutt et al., 2007). Die Theorie des *ancestral bottleneck* (deutsch: Ahnenengpass) wird herangeführt, um genetische Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien zu erklären (Ortega & Meyers, 2014). Dabei führte die unterschiedliche Vermischung der Vorfahren dazu, dass sich die Häufigkeit seltener genetischer Varianten zwischen ethnischen Populationen unterscheidet. So sind bei afrikanischen Individuen dreimal so viele seltene genetische Varianten vorhanden wie bei kaukasischen oder asiatischen Individuen (Ortega & Meyers, 2014). Eine Analyse von seltenen genetischen Variationen ausgewählter SNPs zeigte, dass ethnische Gruppen spezifische Risikoallele tragen (Huang et al., 2015). So sind 15 Prozent der gesamten SNPs spezifisch für bestimmte Populationen (Huang et al., 2015). Daraus ergibt sich eine Vulnerabilität für bestimmte ethnische Bevölkerungsgruppen gegenüber bestimmten Erkrankungen.

Um den Zusammenhang der genetischen Ausstattung mit der respiratorischen Gesundheit zu bestimmen, werden Assoziationsstudien angewendet. Dabei kann der hypothesenbasierte oder der hypothesenfreie Ansatz verfolgt werden (Belsky & Israel, 2014; Holloway et al., 2012).

1.6.1 Hypothesenbasierter Kandidatenansatz

Zahlreiche epidemiologische Studien haben auf Grundlage bekannter biologischer Wirkungspfade einzelne Kandidaten-Gene oder Kandidaten-SNPs

im Zusammenhang zur respiratorischen Gesundheit analysiert (**hypothesenbasierter** Kandidatenansatz) (Belsky & Israel, 2014). Ziel dabei ist es, den Einfluss des vermuteten relevanten Gens oder SNPs zu quantifizieren, um letztlich Gene zu identifizieren, die zur Entwicklung der Erkrankung beitragen (Tebbutt et al., 2007; Shastry, 2002). Die vermuteten relevanten Gene oder SNPs werden über den biologischen Wirkungspfad abgeleitet, wie in folgender Abb. 10 veranschaulicht.

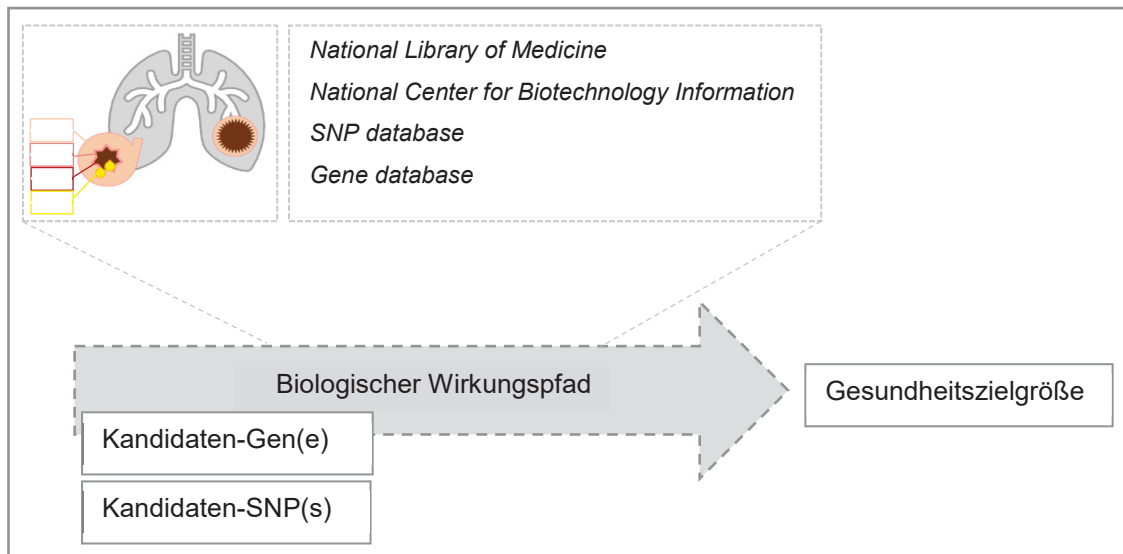


Abb. 10: **Darstellung des hypothesenbasierten Kandidatenansatzes** (eigene Darstellung). SNP = *Single Nucleotide Polymorphism* (deutsch: Einzelnukleotid-Polymorphismus).

Beispielsweise können über Proteine, die mit der Erkrankung zusammenhängen, Gene und im Weiteren funktionelle SNPs abgeleitet werden (Belsky & Israel, 2014). Der größte Vorteil des Kandidatenansatzes ist die hiermit direkt abzuleitende biologische Plausibilität (Belsky & Israel, 2014; Tebbutt et al., 2007).

Im Detail können verschiedene Ansätze (Tebbutt et al., 2007), resultierende Wirkungspfade, Bevölkerungsgruppen wie Altersgruppen (Di Palma et al., 2021) und respiratorische Gesundheitszielgrößen unterschieden werden. Hinsichtlich Asthma sind verschiedene Gene mit der Entstehung der Erkrankung oder auch mit Asthmaattacken bereits assoziiert worden (Di Palma et al., 2021).

Eine große Limitation des hypothesenbasierten Kandidatenansatzes ist, dass dieser nur auf zuvor generiertem Wissen fundiert (Belsky & Israel, 2014).

1.6.2 Genomweite Assoziationsstudien

Mit der Entschlüsselung der Sequenz des gesamten Genoms (Venter et al., 2001) ist es gegenüber dem hypothesenbasierten Kandidatenansatz möglich, die Identifizierung relevanter Gene oder SNPs **hypothesenfrei** anzustreben (Belsky & Israel, 2014; Shastry, 2002), wie in Abb. 11 veranschaulicht wird.

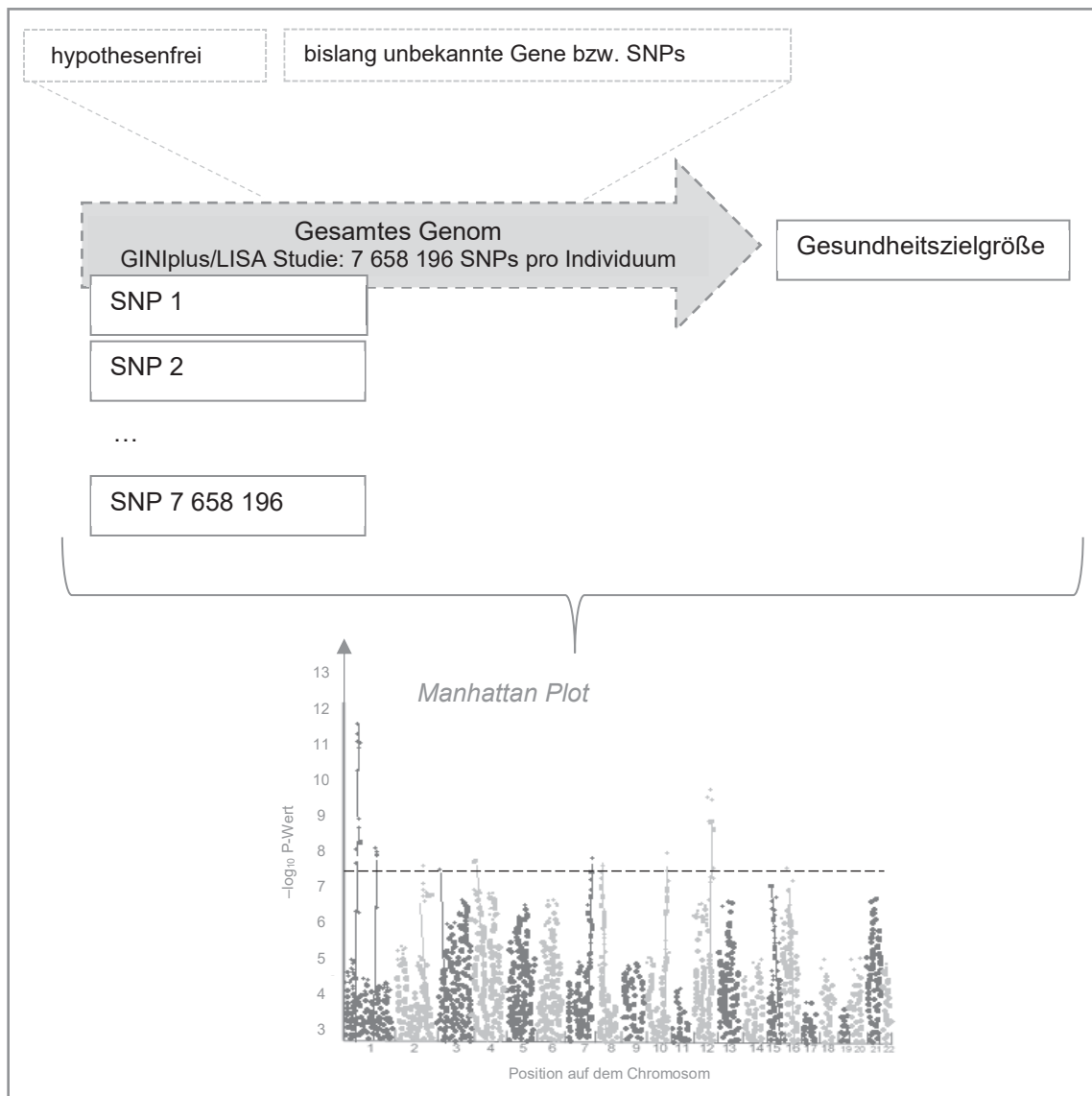


Abb. 11: Darstellung des Ansatzes einer genomweiten Assoziationsstudie einschließlich eines beispielhaften *Manhattan Plots* (eigene Darstellung). SNP = *Single Nucleotide Polymorphism* (deutsch: Einzelnukleotid-Polymorphismus).

So können aus dem gesamten Genom bisher unbekannte relevante Gene oder SNPs auf Grundlage statistischer Grenzwerte identifiziert werden (Belsky & Israel, 2014; Shastry, 2002). In den sogenannten **genomweiten**

Assoziationsstudien (GWAS) wird genomweit nach Assoziationen mit der Gesundheitszielgröße gesucht (Belsky & Israel, 2014).

Dabei wird für jeden SNP des Genoms ein Regressionsmodell für die Gesundheitszielgröße getestet (Belsky & Israel, 2014). Die Ergebnisse werden auf Grundlage der Plausibilität der Nullhypothese, dem p-Wert, sortiert und oftmals in einem *Manhattan Plot* veranschaulicht (Dudbridge, 2013). Dabei ist zu sehen, dass SNPs, die nah beieinander liegen oft auch im *linkage disequilibrium* stehen (El-Husseini et al., 2020; Thomas, 2010).

Mit Hilfe der identifizierten SNPs aus den GWAS können im Weiteren Gene und biologische Wirkungspfade abgeleitet werden (El-Husseini et al., 2020; Shrine, Guyatt et al., 2019). Eine Vielzahl an GWAS für verschiedene Gesundheitszielgrößen ist in einer Online-Datenbank, dem GWAS Katalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>), frei zugänglich zu finden.

Der größte Vorteil der GWAS ist das Einschließen von Genen oder SNPs, die nicht innerhalb der bekannten biologischen Wirkungspfade der Gesundheitszielgröße auftreten (Belsky & Israel, 2014). Ein Nachteil ist hingegen die Abhängigkeit vom statistischen Modell, sodass das Ziel der größtmöglichen statistischen Power verfolgt wird (Belsky & Israel, 2014). Um falsch-positive Assoziationen zu verringern, erfordert die multiple Teststrategie der GWAS eine Bonferroni-Korrektur, sodass (unter Annahme von 1 000 000 SNPs) ein Zusammenhang anhand eines p-Wertes unter 5×10^{-8} als genomweit signifikant angenommen wird (Belsky & Israel, 2014). Des Weiteren wird die Stichprobengröße von über 10 000 Individuen in jeder GWAS angestrebt (Kim & Ober, 2019; Belsky & Israel, 2014).

Hinsichtlich der Lungenfunktion und COPD wurden in einer GWAS mit 400 102 Individuen kaukasischer Abstammung 279 relevante SNPs identifiziert, wovon 139 SNPs bis dahin unbekannt waren (Shrine, Guyatt et al., 2019). Die bisherigen GWAS zu Asthma wurden bereits zusammengefasst (Kim & Ober, 2019). In einer Übersichtsarbeit wurden die Ergebnisse von fünf großen GWAS von Asthma dargestellt (El-Husseini et al., 2020):

- 1) Ferreira et al.: Asthma beginnend im Kindesalter 0–19 Jahre (n = 13 962), Asthma beginnend im Erwachsenenalter 20–60 Jahre (n = 26 582) mit 300 671 Kontrollen (Ferreira et al., 2019)
- 2) Zhu et al.: Asthma und Allergien (n = 33 593) mit 76 768 Kontrollen kaukasischer Ethnizität (Zhu et al., 2018)
- 3) Demenais et al.: Metaanalyse von weltweiten Asthma GWAS (n= 23 948) mit 118 538 Kontrollen (Demenais et al., 2018)
- 4) Ferreira et al.: Asthma, Heuschnupfen (oder allergische Rhinitis) und Ekzem (n = 360 838) (Ferreira et al., 2017)
- 5) Shrine et al.: mittelschweres bis schweres Asthma (n = 5 135) mit 25 675 Kontrollen (Shrine, Portelli et al., 2019)

Dabei wurden insgesamt 128 unabhängige asthmarelevante SNPs identifiziert. Bestimmte genetische Segmente, wie 17q12-21 assoziieren nur mit Asthma im Kindesalter und nicht mit Asthma, welches erstmals im Erwachsenenalter auftritt (El-Husseini et al., 2020). Dies verdeutlicht die genetischen Unterschiede zwischen Subgruppen, wie Altersgruppen (El-Husseini et al., 2020).

Aufgrund der ethnischen Unterschiede in der genetischen Ausstattung fokussieren sich GWAS meistens nur auf eine bestimmte ethnische Bevölkerungsgruppe, wobei die kaukasische Ethnizität mit einem Anteil von über 78 Prozent an allen GWAS überrepräsentiert ist (Duncan et al., 2019; Peterson et al., 2019). In der südasiatischen Bevölkerungsgruppe wurde jedoch beispielsweise eine GWAS mit 212 453 japanischen Individuen für 42 Erkrankungen, einschließlich Asthma, durchgeführt (Ishigaki et al., 2020). Eine Alternative bieten auch multi-ethnische GWAS (Demenais et al., 2018).

Die Effekte der einzelnen SNPs, welche über den hypothesenbasierten Kandidatenansatz oder die hypothesenfreie GWAS identifiziert worden sind, können im Weiteren in genetischen Risikoscores (GRS) sowie PRS kumuliert und quantifiziert werden (Belsky & Israel, 2014).

1.7 Polygenetische Risikoscores

Bei monogenetischen Erkrankungen ist der Zusammenhang zwischen genetischer Ausstattung und Erkrankung eindeutig. Das Vorhandensein der Mutation des bestimmten einzelnen Gens führt direkt zur Ausprägung der

Erkrankung, z. B. Mukoviszidose (Paré, 2012). Für lebensstilassoziierte nichtübertragbare Erkrankungen wie Asthma trägt das genetische Risiko hingegen, wie in Abb. 12 veranschaulicht, zur Entwicklung oder Ausprägung bei.

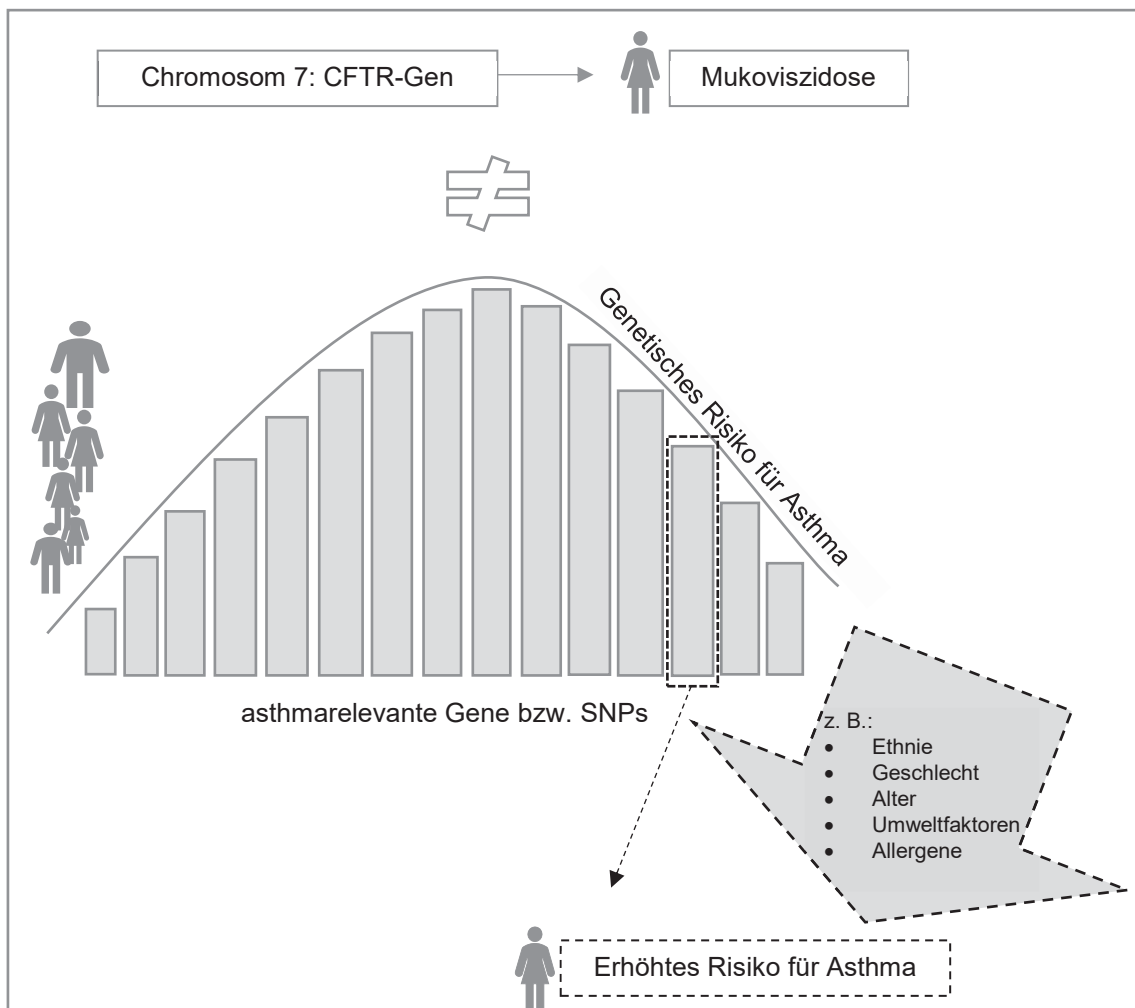


Abb. 12: **Einfluss der genetischen Ausstattung im Vergleich zwischen Mukoviszidose und Asthma** (eigene Darstellung). SNP = Single Nucleotide Polymorphism (deutsch: Einzelnukleotid-Polymorphismus).

So wird das gesamte Risiko nicht durch ein Gen oder ein SNP bestimmt, sondern vielmehr kumuliert das relativ geringe Risiko vieler einzelner Gene oder SNPs zu einem gemeinsamen relevanten Risiko, neben anderen Determinanten der Gesundheitszielgröße (Albiñana et al., 2021; Khera et al., 2018; Belsky & Israel, 2014; Dudbridge, 2013; Paré, 2012; Horne et al., 2005).

Die genetische Prädisposition einer Population für nichtübertragbare Erkrankungen lässt sich in einem normalverteilten Kontinuum beschreiben, wobei die meisten Individuen ein mittleres genetisches Risiko für eine bestimmte

Erkrankung haben, aber einige ein sehr niedriges oder sehr hohes Risiko tragen (Khera et al., 2018; Plomin et al., 2009).

PRS sind eine effektive Methode, um die individuelle genetische Prädisposition für eine Erkrankung über risikoassoziierte Allele von SNPs vieler Gene zusammenzufassen und zu quantifizieren (Albiñana et al., 2021; Khera et al., 2018; Belsky & Israel, 2014; Plomin et al., 2009). Ein PRS kann einen signifikanten Einfluss der genetischen Ausstattung abbilden, während die einzelnen SNPs des PRS alle jeweils keinen signifikanten Zusammenhang zeigen (Khera et al., 2018; Horne et al., 2005). Anhand von über 400 000 Individuen konnte mit Hilfe eines PRS gezeigt werden, dass eine Normalverteilung des Risikos für koronare Herzkrankheiten vorliegt. Dabei haben 2,5 Prozent der Population ein vierfach erhöhtes Risiko durch ihre genetische Ausstattung (Khera et al., 2018). Eine aktuelle Zusammenfassung von den fünf am häufigsten zitierten Studien mit über 45 000 SNPs im Zusammenhang zu PRS und koronaren Herzkrankheiten zeigte jedoch, dass trotz des signifikanten Zusammenhangs des PRS mit dem Risiko für koronare Herzkrankheiten in allen Studien, die klinische Bedeutung für die primäre Prävention gering bliebe (Groenendyk et al., 2022).

Die Idee hinter den GRS im Jahr 2005 war es, eine biologisch plausible, statistisch robuste und klinisch relevante Methode mit Hilfe einer Skala zu entwickeln, um somit auf logische und konsistente Zusammenhänge zwischen der genetischen Ausstattung und der Gesundheit schließen zu können (Horne et al., 2005). In der Literatur wird derzeit zwischen GRS und PRS nicht eindeutig differenziert (Lin et al., 2019). Während ein PRS oft die genomweite Einbeziehung von SNPs bezeichnet, werden dagegen in GRS meist hypothesenbasierte Kandidaten-SNPs zusammengefasst (Choi et al., 2020; Paman et al., 2019). In Abb. 13 werden verschiedene Modelle von PRS zusammenhängend dargestellt.

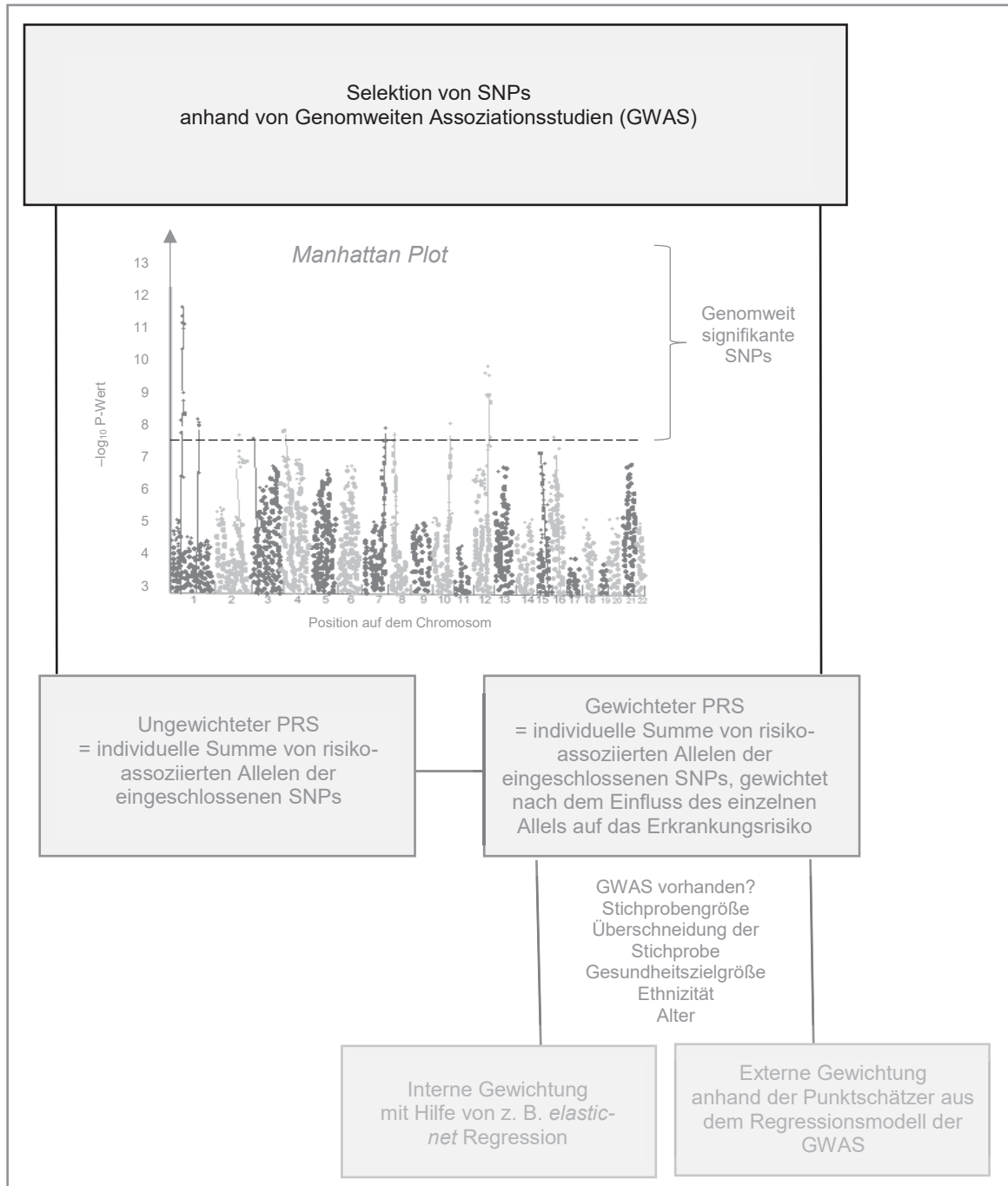


Abb. 13: **Verschiedene Modelle des Polygenetischen Risikoscores (PRS)** (eigene Darstellung). SNP = Single Nucleotide Polymorphism (deutsch: Einzelnukleotid-Polymorphismus).

Zur **Selektion der SNPs**, die in einen PRS eingeschlossen werden, können GWAS als Grundlage dienen, da sie die SNPs identifiziert haben, die mit der interessierenden Gesundheitszielgröße statistisch zusammenhängen (Albiñana et al., 2021; Duncan et al., 2019). GWAS Daten sind, wie im Kapitel 1.6.2 beschrieben, beispielsweise über den GWAS Katalog frei zugänglich.

Die Genauigkeit und Präzision von PRS hängt dabei von vielen Faktoren ab. So ist die zugrundeliegende Stichprobengröße entscheidend (Dudbridge, 2013). Zudem ist es sinnvoll, dass die ausgewählten SNPs aus der GWAS für die gleiche Gesundheitszielgröße identifiziert worden sind, welche dann auch mit dem PRS fokussiert wird (Albiñana et al., 2021). Neben den Gesundheitszielgrößen sollten möglichst viele Bevölkerungscharakteristika zwischen der GWAS Population und der Population für den PRS übereinstimmen, insbesondere Alter und Ethnizität (Mostafavi et al., 2020; Pasma et al., 2019; Duncan et al., 2019; Belsky & Israel, 2014). Die PRS sind im Weiteren effizienter, wenn viele SNPs aus denen der PRS zusammengesetzt wird, eine ähnliche Interaktion haben (Meisner et al., 2019).

Die eingeschlossenen SNPs können **ungewichtet oder gewichtet** in den PRS einbezogen werden. Ein ungewichteter PRS entspricht der individuellen Summe von risikoassoziierten Allelen der eingeschlossenen SNPs (Belsky & Israel, 2014). Ein gewichteter PRS dagegen wird aus der individuellen Summe von risikoassoziierten Allelen der eingeschlossenen SNPs berechnet, gewichtet nach dem Einfluss der einzelnen Allele auf das Erkrankungsrisiko (Pasma et al., 2019; Purcell et al., 2009). Es können die Punktschätzer aus dem Regressionsmodell der GWAS als Gewichtung im PRS verwendet werden (= **externe Gewichtung**) (Albiñana et al., 2021; Duncan et al., 2019). Ein PRS wird dann definiert als eine individuelle Schätzung eines einzelnen Wertes, der anhand der Summe von genomweiten Genotypen gewichtet nach der zugehörigen Effektstärke des Genotyps aus den GWAS Daten berechnet wird (Choi et al., 2020).

Wenn keine adäquate GWAS existiert und die Stichprobe der eigenen Daten zu klein ist, um eine GWAS durchführen zu können, dann sollte anhand der *elastic-net* Regression ein PRS mit **interner Gewichtung** gegenüber Einzel-SNP-Analysen oder einem ungewichteten PRS angewendet werden (Hüls, Ickstadt et al., 2017).

Es ist entscheidend, dass die Individuen für die der PRS geschätzt wird, nicht ebenfalls für die Generierung der Gewichtung eingeschlossen worden sind (Choi et al., 2020; Wray et al., 2013). Während bei der externen Gewichtung mittels GWAS eine Überschneidung der Individuen meistens ausgeschlossen

werden kann, wird bei der internen Gewichtung die Stichprobe mit Verringerung der statistischen Power zweigeteilt (Horne et al., 2005).

Die statistische Berechnung von gewichteten PRS kann auf verschiedenen Theorien und Modellen basieren. Darunter werden die empirische Bayes-Theorie und interne Effektgrößenverteilungen mit dem R-Paket EBPRS (Song et al., 2020) angewendet, um den PRS präzise zu schätzen. Im Detail werden dabei die Effektgrößen für jeden SNP durch einen *Bootstrapping*-Ansatz mit einer robusten Schätzung berechnet, welche sowohl auf den Punktschätzern aus dem Regressionsmodell der GWAS, als auch auf der Anzahl der Studienteilnehmer:innen mit Ausprägung der Gesundheitszielgröße basiert. Unterschiede in der Definition des Risikoallels zwischen den Kohorten für die der PRS geschätzt wird und der GWAS werden berücksichtigt. Anhand der geschätzten Effektstärken wird der PRS individuell für jedes Individuum der Kohorte generiert. Höhere Werte repräsentieren dabei ein höheres Erkrankungsrisiko (Song et al., 2020).

Mit Hilfe von PRS können Individuen mit einer hohen genetischen Vulnerabilität für eine bestimmte Erkrankung identifiziert werden, die ansonsten wahrscheinlich unentdeckt bleiben würden (Albiñana et al., 2021; Khera et al., 2018; Belsky & Israel, 2014). Es besteht somit das Potential, die Prävention und Therapie zu individualisieren (Khera et al., 2018; Horne et al., 2005). Beispielsweise zeigten Moll et al., dass Individuen mit einem erhöhten Risiko für COPD, gemessen an einer schlechten Lungenfunktion, mit einem PRS identifiziert und darüber hinaus auch phänotypische Subgruppen abgeleitet werden können (Moll et al., 2020). Bislang fehlt es allerdings noch an evidenzbasierten Studien, die das polygenetische Risiko in den Zusammenhang zu allen polygenetischen respiratorischen Erkrankungen bringt (Khoury et al., 2013). Eine größere erklärte Varianz der Gesundheitszielgröße wird durch die Einbeziehung von GxE angestrebt (Pasman et al., 2019).

1.8 Gen-Umwelt-Interaktionen

Ein signifikanter Anteil von phänotypischen Diversitäten wird durch genetische Unterschiede erklärt, die mit der Umwelt interagieren (Moss et al., 2019; Murcay et al., 2009; Tebbutt et al., 2007). Beispielsweise steht die Entwicklung von

Brustkrebs im Zusammenhang mit einem bestimmten Gen, welches autosomal dominant vererbt wird. Dabei weisen allerdings lediglich etwa vier Prozent der Patientinnen dieses Gen auf (Newman et al., 1988). Ebenso tragen auch manche Frauen das Risikogen, entwickeln jedoch in ihrem gesamten Leben keinen Brustkrebs. Dies verdeutlicht, dass Umweltfaktoren die genetische Prädisposition verstärken oder hemmen können (Ottman, 1990; Newman et al., 1988).

Andersherum wird angenommen, dass auch die genetische Prädisposition den Effekt von Umweltfaktoren beeinflusst. Inflammatorische Reaktionen infolge von Umweltfaktoren, z. B. Luftschadstoffen, wie in Kapitel 1.4 beschrieben, sind genetisch reguliert (Pasman et al., 2019; Holloway et al., 2012). Es bestehen sogar Unterschiede in den Effekten der Luftverschmutzung innerhalb von gesunden Individuen, die einer kontrollierten Exposition ausgesetzt sind (Holloway et al., 2012).

Wie in Abb. 14 veranschaulicht, treten GxE dann auf, wenn die Ausprägung der genetischen Prädisposition den Effekt von Umweltfaktoren auf das Erkrankungsrisiko beeinflusst oder wenn die Ausprägung der Umweltfaktoren den Effekt der genetischen Ausstattung auf das Erkrankungsrisiko beeinflusst (Belsky & Israel, 2014; Ottman, 1996).

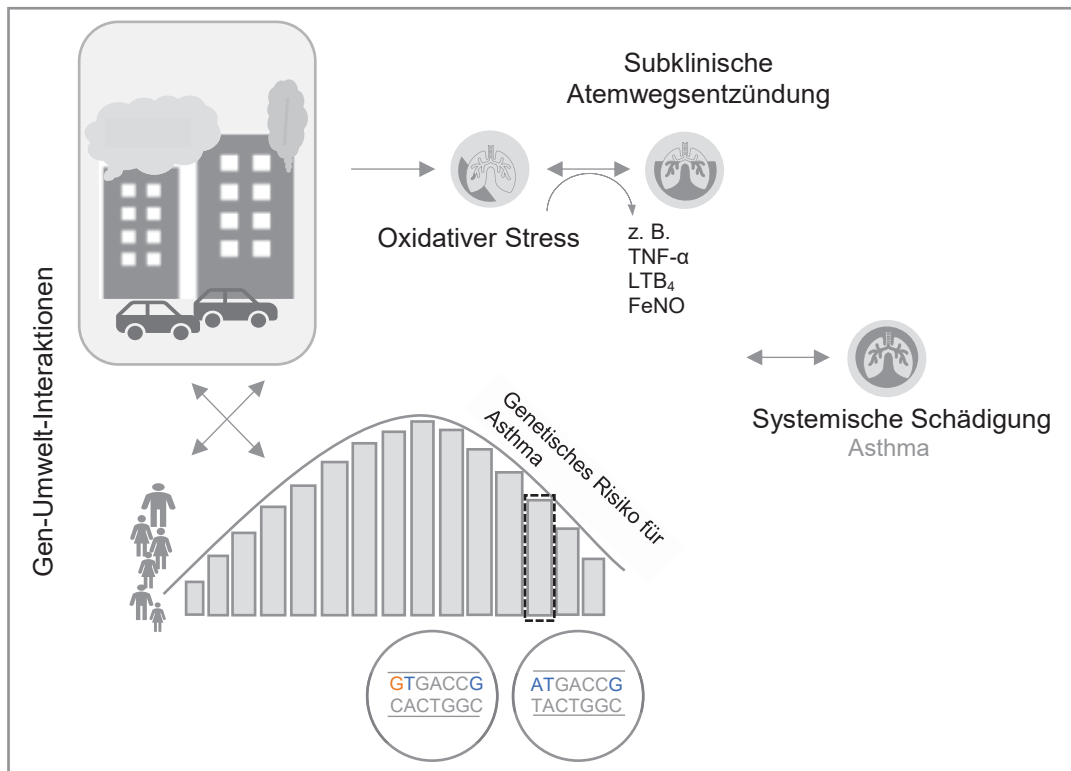


Abb. 14: **Darstellung von Gen-Umwelt-Interaktionen** (Eigene Darstellung). A = Adenin, C = Cytosin, FeNO = fraktioniert ausgemessenes Stickstoffmonoxid, G = Guanin, LTB₄ = Leukotrien B₄, T = Thymin, TNF-α = Tumornekrosefaktor-alpha.

Interaktionseffekte mit der genetischen Prädisposition können zum Beispiel dann wirken, wenn ein Individuum gegenüber Umweltrisiken exponiert ist oder andersherum, wenn es einen Hochrisiko-Genotypen trägt (Holloway et al., 2012; Ottman, 1996). Verschiedene Definitionen des Umweltfaktors in GxE sind möglich (Ottman, 1996). In der vorliegenden Arbeit wird die GxE auf den Umweltfaktor Luftverschmutzung fokussiert.

Verschiedene Modelle über den Zusammenhang zwischen der genetischen Ausstattung und der Umwelt wurden aufgestellt. Dabei wurde unterschieden, ob der Umweltfaktor und die genetische Ausstattung auch unabhängig voneinander einen direkten Gesundheitseffekt haben und inwiefern eine genetische Prädisposition den Effekt der Umwelt beeinflusst (Ottman, 1996; 1990).

Die zugrundeliegenden Mechanismen können sich dabei zwischen Subgruppen unterscheiden (Ottman, 1996). Die Ergebnisse von GxE Studien können so durch die Identifizierung von zugrundeliegenden Mechanismen dazu beitragen, die Vulnerabilität gegenüber PM-relevanten Gesundheitseffekten

aufzudecken (Sacks et al., 2011). Mit Hilfe von GxE Studien können biologische Wirkungspfade zur Entwicklung von komplexen respiratorischen Erkrankungen entschlüsselt werden (van der Mei et al., 2014; Hsu et al., 2012; Holloway et al., 2012; Sacks et al., 2011). Dadurch können individuelle Risiken sowie das Risiko von Subpopulationen geschätzt werden, welche zu einer Optimierung der Gesundheitsversorgung beitragen können (Hsu et al., 2012; Murcray et al., 2009; Ottman, 1996).

Verschiedene Aspekte, die bereits aus bestehenden GxE Studien abgeleitet werden konnten, wurden zusammengefasst (Ritz et al., 2017). So sollte beispielsweise die zeitliche Ebene berücksichtigt werden. Hinsichtlich der Exposition sei es sinnvoll auf eine qualitativ hochwertige Messung bzw. Erhebung, die Einschließung hoher Expositionslevel sowie auf eine Variabilität in der Exposition zu achten (Ritz et al., 2017).

Wie in dem Konzept von GxE beschrieben (Ottman, 1996; 1990), kann der Hochrisiko Genotyp über einzelne Gene bis hin zu polygenetischen Modellen abgebildet werden (Ottman, 1996). Es können einzelne Kandidaten-Gene oder -SNPs sowie ungewichtete oder gewichtete GRS oder PRS in GxE Studien einbezogen werden. Darüber hinaus gibt es Studien mit weiteren spezifischeren Methoden um GxE zu analysieren, z. B. GxE Metaanalysen (van der Mei et al., 2014), Netzwerk Cluster Analysen (Liao et al., 2013), *adaptive combination of Bayes factors method* (Lin et al., 2019), *case-only method* (Meisner et al., 2019), *Bayes model averaging* (Moss et al., 2019), *2-step analysis of GWAS* (Murcray et al., 2009) und *maximum likelihood-based method* (Sulc et al., 2020).

Gen-Umwelt-Interaktionen auf die respiratorische Gesundheit

Es besteht eine Vielzahl an epidemiologischen GxE Studien über die respiratorische Gesundheit. Dabei werden verschiedene Ansätze aus Kapitel 1.6 und Kapitel 1.7 angewendet, um die genetische Ausstattung abzubilden. Eine große Anzahl der vorliegenden GxE Studien untersuchte jeweils ein **Kandidaten-Gen oder -SNP** im Zusammenhang zum biologischen Wirkungspfad der Atemwegsentzündungen (Morales & Duffy, 2019; Lin et al., 2018; Gaffney & Christiani, 2015; Miller & Peden, 2014; Holloway et al., 2012; Sacks et al., 2011; Thomas, 2010). Hinsichtlich FeNO liegen ebenfalls Studien vor, die SNPs auf

Grundlage eines biologischen Wirkungspfades einschließen (Salam et al., 2015; Salam et al., 2012). Bezüglich Asthma gibt es dabei insgesamt inkonsistente Ergebnisse über GxE mit Kandidaten-Genen oder -SNPs (Morales & Duffy, 2019). Beispielsweise werden unterschiedliche Ergebnisse über eine Effektmodifikation von Glutathion S-Transferase T1 (GSTT1) Polymorphismen für die Assoziation zwischen Luftverschmutzung und Asthma im Kindesalter aufgezeigt (Morales & Duffy, 2019).

Zusammengefasst in einem **GRS** wurde gezeigt, dass Kandidaten-SNPs des Wirkungspfades der Atemwegsentzündungen vermutlich eine Rolle in der luftverschmutzungsassoziierten Inflammation der Lunge spielen. Dabei hatten ältere Frauen mit einem hohen GRS bei Erhöhung der PM_{2,5}-Konzentration ein höheres LTB₄-Level, während kein Zusammenhang für Frauen mit einem niedrigen GRS gefunden wurde (Hüls, Krämer, Herder et al., 2017).

Wenige GxE Studien haben SNPs einbezogen, die zuvor **genomweit** in einer GWAS identifiziert worden sind. Zu Asthma wurde bislang eine genomweite GxE Studie (ohne PRS) durchgeführt (Morales & Duffy, 2019; Gref et al., 2017). In einer GxE Analyse wurde des Weiteren gezeigt, dass eine NO₂-assoziierte Verbesserung der Lungenfunktion mit dem **PRS** (49 GWAS SNPs zusammengefasst in einem extern gewichteten PRS) zusammenhängt (Hüls et al., 2019).

Wenn eine externe Gewichtung mit Hilfe einer GWAS nicht möglich ist, wird empfohlen, den GRS-Interaktion-Trainings Ansatz (Englisch: *genetic risk score-interaction training approach*) anzuwenden (Hüls, Krämer, Carlsten et al., 2017). Dabei werden die Daten in einen Trainingsdatensatz und einen Testdatensatz aufgeteilt. Der Trainingsdatensatz wird verwendet, um die Gewichtung jedes einzelnen SNPs zu berechnen. Daneben wird der Testdatensatz genutzt, um den GRS bzw. PRS zu berechnen und die GxE Analyse durchzuführen. Die Gewichte können aus den Interaktionen zwischen jedem SNP und dem Luftschadstoff mit Hilfe von *elastic-net* Regressionsmodellen berechnet werden (Hüls, Krämer, Carlsten et al., 2017). Dies ermöglicht, dass SNPs, die möglicherweise nur in Gebieten mit hoher Luftschadstoffbelastung von Bedeutung sind, identifiziert und einbezogen werden, während sie in Assoziationsanalysen ohne Interaktionsterm nicht einbezogen werden würden.

1.9 Vulnerable Gruppen

Heterogenitäten zwischen Bevölkerungsgruppen können ein Ausgangspunkt für gesundheitliche Ungerechtigkeiten sowie umweltbedingte Ungerechtigkeiten (*environmental injustice*) sein (Schraufnagel et al., 2019; Diewald & Faist, 2011; Diez-Roux, 1998). In epidemiologischen Studien werden mitunter stratifizierte Analysen angewendet, um die Vulnerabilität bestimmter Subgruppen im Vergleich zu anderen Subgruppen oder der Allgemeinbevölkerung zu analysieren (Sacks et al., 2011). Dabei wird der Begriff Vulnerabilität unterschiedlich definiert und angewendet (Sacks et al., 2011). Im Allgemeinen sind es individuelle oder kontextbezogene Charakteristiken, die mit einem erhöhten Risiko für einen negativen Gesundheitseffekt zusammenhängen (Sacks et al., 2011).

Wie anhand der vorherigen Unterkapitel herzuleiten ist, assoziieren verschiedene Faktoren im Themenfeld der GxE mit der respiratorischen Gesundheit. Diese können unterschiedlich zwischen Individuen und Bevölkerungsgruppen ausgeprägt sein und so Vulnerabilitäten beeinflussen. In diesem Unterkapitel werden auf dieser Grundlage vulnerable Gruppen abgeleitet.

Aufgrund von höheren Luftschadstoffkonzentrationen wie PM_{2,5} in Entwicklungsländern (Schraufnagel et al., 2019) variiert die Mortalitätsrate zwischen **Ländern und Kontinenten**. Über die Hälfte der mit PM_{2,5} assoziierten Tode sind in Süd- und Ostasien lokalisiert, während die Rate in Westeuropa vier- bis achtmal kleiner ist (Cohen et al., 2017). Während die Ungleichheiten zwischen Industrie- und Entwicklungsländern für PM groß sind, zeigt sich dieser Unterschied für NO₂ weniger (WHO, 2022). Viele Quellen von Luftverschmutzung kumulieren zudem in urbanen Gebieten, sodass die **Stadtbevölkerung** gegenüber der Landbevölkerung hinsichtlich Luftverschmutzung benachteiligt wird.

Menschen mit **Vorerkrankungen** sind generell vulnerabler gegenüber Luftverschmutzung (Schraufnagel et al., 2019; Holloway et al., 2012). Hinsichtlich der respiratorischen Gesundheit sind bestimmte Populationsgruppen vulnerabler als andere. Hierzu zählen bestimmte Altersgruppen, Geschlechter (Soriano et al., 2020; Papi et al., 2018) oder ethnische Gruppen (Lester et al., 2001). Hinsichtlich

Asthma sind erwachsene **Frauen** häufiger betroffen als Männer (Soriano et al., 2020; Papi et al., 2018).

Im Zusammenhang mit Kapitel 1.4 wird deutlich, dass Expositionsart, -quantität, -zeitpunkt und -dauer die Vulnerabilität beeinflussen können. Auf Grundlage des Expositionszeitraums und der -dauer werden sowohl junge, als auch ältere Menschen als vulnerabel angesehen (Schraufnagel et al., 2019; Holloway et al., 2012; Sacks et al., 2011). Neben dem Immunsystem (siehe Hygienehypothese im Kapitel 1.4) ist auch die Lunge von **Kindern und Jugendlichen** noch nicht vollständig entwickelt (Schraufnagel et al., 2019; Sacks et al., 2011). Dazu atmen sie im Vergleich zu Erwachsenen mehr Luft pro Körpergewicht und damit auch mehr Luftschadstoffe ein (Schraufnagel et al., 2019; Sacks et al., 2011). Neben diesen biologischen Gründen gehören Kinder und Jugendliche zu einer vulnerablen Gruppe, da sie durchschnittlich mehr Zeit im Freien verbringen und somit häufiger bzw. über einen längeren Zeitraum Luftverschmutzung ausgesetzt sind (Schraufnagel et al., 2019; Sacks et al., 2011).

Die Anhäufung von beeinflussbaren Risiken für nichtübertragbare Erkrankungen wird als Altern beschrieben (Peters et al., 2021). Zudem steht, wie in Kapitel 1.4 beschrieben, der Umgang mit oxidativem Stress, welcher ein Mechanismus im Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und der respiratorischen Gesundheit ist, im Zusammenhang mit dem Altern (Peters et al., 2021; Sacks et al., 2011; Finkel & Holbrook, 2000). Insbesondere bei **älteren Individuen** häufen sich kardiovaskuläre und respiratorische Vorerkrankungen an, die wiederum die Wirkung von Luftverschmutzung auf die respiratorische Gesundheit beeinflussen (Sacks et al., 2011).

Der Umgang mit oxidativem Stress ist zudem genetisch reguliert (Schraufnagel et al., 2019). Die **genetische Prädisposition** kann sich generell hinsichtlich des Geschlechts, Alters, sozioökonomischen Status und der Ethnizität unterscheiden (Mostafavi et al., 2020; El-Husseini et al., 2020; Duncan et al., 2019; Tebbutt et al., 2007). Durch die ethnisch spezifischen Risikoallele (Huang et al., 2015) sind bestimmte ethnische Bevölkerungsgruppen vulnerabler gegenüber bestimmten Erkrankungen.

Auf Zellebene wurde bereits gezeigt, dass Luftschadstoffe bis zu einer bestimmten Konzentration toleriert werden können, bevor Zellschädigungen entstehen (Peters et al., 2021). Es liegt nahe, dass die Toleranz individuell ist und auch durch genetische Prädispositionen beeinflusst wird. Aber ebenfalls die **Ethnizität** und das **Alter** sowie weitere Faktoren wie unter anderem das **Geschlecht**, der **Body Mass Index** und der **sozioökonomische Status** sind hier relevant (Zhao et al., 2021b; Schraufnagel et al., 2019; Sacks et al., 2011).

Im Zusammenhang mit GxE wird vermutet, dass sich die zugrundeliegenden Mechanismen zwischen Subgruppen unterscheiden (Ottman, 1996). GxE Studien können anhand der Identifizierung von zugrundeliegenden Mechanismen dazu beitragen, die Vulnerabilität gegenüber luftverschmutzungsassoziierten Gesundheitseffekten aufzudecken (Sacks et al., 2011). Bislang gibt es keine Studien, die GxE über verschiedene vulnerable Gruppen vergleichen. Auf Grundlage der theoretischen Zusammenhänge lässt sich aber vermuten, dass sich die zugrundeliegenden Mechanismen zwischen den Altersgruppen und den Ethnien unterscheiden. Demnach beeinflusst möglicherweise die Luftverschmutzung nicht dieselben genetischen Wirkungspfade bei Jugendlichen im Vergleich zu älteren Menschen. Ebenso könnten verschiedene polygenetische Varianten die luftverschmutzungsassoziierten Gesundheitseffekte je nach Alter unterschiedlich beeinflussen.

1.10 Ethikvota

Die in dieser Dissertation analysierten Daten entstammen Kohortenstudien mit einem positiven Ethikvotum, welche in Tabelle 1 zusammengefasst sind. Alle Proband:innen bzw. deren Eltern haben der Studienteilnahme schriftlich zugestimmt.

Tabelle 1: **Ethikvota mit Zulassungsdatum, Ethikkommission und Referenznummer für die Studien, deren Daten in dieser Dissertation verwendet worden sind** (eigene Darstellung).

Studie	Zulassungsdatum	Ethikkommission	Referenznummer
SALIA	04.04.2006	RUB Med Fakultät	2732
	24.11.2010	HHU Düsseldorf Med Fakultät	3507
GINI	05.10.1994	LMU München Fachbereich Med	111/94

Ethikvota

Studie	Zulassungsdatum	Ethikkommission	Referenznummer
	10.04.1995	Ärztékammer Nordrheín	9061
GINIplus 6-Jahreserhebung	25.01.2002	Bayerische Landesärztekammer	01212
	04.01.2002	Ärztékammer Nordrheín	2001330
GINIplus 10-Jahreserhebung	28.10.2005	Bayerische Landesärztekammer	05100
	27.12.2005	Ärztékammer Nordrheín	2005407
GINIplus 15-Jahreserhebung	17.11.2010	Bayerische Landesärztekammer	10090
	29.12.2010	Ärztékammer Nordrheín	2010424
LISA	03.06.1997	Uni Leipzig Med Fakultät	560
	14.08.1997	LMU München Fachbereich Med	138/97
	04.09.1997	Ärztékammer Nordrheín	188
LISApplus 6-Jahreserhebung	01.12.2003	Uni Leipzig Med Fakultät	206/2003
	23.01.2004	Bayerische Landesärztekammer	03166
	30.01.2004	Ärztékammer Nordrheín	2003355
LISApplus 10-Jahreserhebung	08.01.2008	Uni Leipzig Med Fakultät	345-2007
	20.12.2007	Bayerische Landesärztekammer	07098
	09.06.2008	Ärztékammer Nordrheín	2008153
LISApplus 15-Jahreserhebung	28.01.2013	Sächsische Landesärztekammer	EK-BR-02/13-1
	28.08.2012	Bayerische Landesärztekammer	12067
	22.02.2013	Ärztékammer Nordrheín	2012446
Shika Studie	18.12.2013	Medical Ethics Committee at Kanazawa University, Japan	1491

1.11 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Dissertation mit dem Titel *Effekte von Gen-Umwelt-Interaktionen auf die respiratorische Gesundheit in verschiedenen Altersgruppen und ethnischen Gruppen* ordnet sich in den Themenbereich der Wirkung von Luftverschmutzung auf die respiratorische Gesundheit und genauer in das Themenfeld der GxE ein. Eine Herausforderung besteht hinsichtlich vulnerabler Gruppen. Hieraus ergibt sich die Problemstellung, inwiefern Altersgruppen oder ethnische Gruppen vulnerable für GxE auf die respiratorische Gesundheit sind.

Wie aus den vorherigen Kapiteln hervorgeht, bestehen bislang folgende Forschungslücken:

- 1) Effekte von chronischer Exposition gegenüber Luftschadstoffen auf die respiratorische Gesundheit (Kapitel 1.3 und 1.4)
- 2) Effekte der polygenetischen Prädisposition auf die respiratorische Gesundheit (Kapitel 1.5, 1.6 und 1.7)
- 3) Effekte von GxE auf die respiratorische Gesundheit unter Einbeziehung chronischer Exposition gegenüber Luftschadstoffen sowie des PRS in vulnerablen Gruppen (Kapitel 1.8)
- 4) Unterschied der Effekte von GxE zwischen verschiedenen Altersgruppen (Kapitel 1.9)
- 5) Unterschied der Effekte von GxE zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen (Kapitel 1.9)

Die Zielsetzung dieser Dissertation ist der Erkenntnisgewinn über GxE auf die respiratorische Gesundheit in verschiedenen vulnerablen Gruppen (kurzfristige Wirkung). Die Arbeit trägt somit zu dem mittelfristigen Ziel bei, vulnerable Individuen oder Gruppen zu identifizieren. Langfristig wird damit angestrebt eine individuelle Gesundheitsversorgung zu schaffen sowie globale Herausforderungen wie die Reduzierung gesundheitlicher Ungleichheiten anzugehen.

Die folgende Fragestellung wird mit Hilfe dieser Dissertation untersucht: **Inwiefern interagiert die individuelle genetische Ausstattung mit der Luftverschmutzung hinsichtlich der respiratorischen Gesundheit in**

verschiedenen Altersgruppen und ethnischen Gruppen? In Anlehnung an die Forschungslücken werden dazu folgende Hypothesen geprüft:

- 1) Eine höhere chronische Exposition gegenüber Luftschadstoffen erhöht das Risiko für respiratorische Erkrankungen (Publikationen 1–3).
- 2) Ein höherer PRS erhöht das Risiko für respiratorische Erkrankungen (Publikationen 1–3).
- 3) Der Zusammenhang zwischen chronischer Exposition gegenüber Luftschadstoffen und respiratorischer Gesundheit wird durch die individuelle polygenetische Prädisposition beeinflusst (Publikationen 1–3).
- 4) Jugendliche sind vulnerabler als ältere Frauen hinsichtlich GxE Effekte auf die respiratorische Gesundheit (Publikation 2).
- 5) Kaukasische Individuen sind vulnerabler als asiatische Individuen hinsichtlich GxE Effekte auf die respiratorische Gesundheit (Publikation 3).

In dieser epidemiologischen Dissertation werden anhand von Datenanalysen verschiedener Kohortenstudien, Interaktionseffekte zwischen Luftverschmutzung und der genetischen Ausstattung auf die respiratorische Gesundheit untersucht. Anhand der folgenden Publikationen wurde ein Beitrag geleistet, die Forschungslücken unter Prüfung der Hypothesen zu schließen und die übergreifende Forschungsfrage zu beantworten:

1 Publikation: *Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility*

Diese Publikation trägt dazu bei die Forschungslücken 1–3 zu schließen.

2 Publikation: *Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility*

Diese Publikation trägt dazu bei die Forschungslücken 1–4 zu schließen.

3 Publikation: *The role of polygenic susceptibility on air pollution-associated asthma between German and Japanese elderly women*

Diese Publikation trägt dazu bei die Forschungslücken 1–3 und 5 zu schließen.

2 Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility, Kress, S., Wigmann, C., Zhao, Q., Herder, C., Abramson, M. J., Schwender, H., Schikowski, T., *Respiratory Research*, 23: 265, (2022)

Kress et al. *Respiratory Research* (2022) 23:265
<https://doi.org/10.1186/s12931-022-02179-3>

Respiratory Research

RESEARCH

Open Access

Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility



Sara Kress^{1,2}, Claudia Wigmann¹, Qi Zhao^{1,3,7}, Christian Herder^{4,5,6}, Michael J. Abramson⁷, Holger Schwender⁸ and Tamara Schikowski^{1*}

Abstract

Background: Air pollutants can activate low-grade subclinical inflammation which further impairs respiratory health. We aimed to investigate the role of polygenic susceptibility to chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation.

Methods: We used data from 296 women (69–79 years) enrolled in the population-based SALIA cohort (Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging). Biomarkers of airway inflammation were measured in induced-sputum samples at follow-up investigation in 2007–2010. Chronic air pollution exposures at residential addresses within 15 years prior to the biomarker assessments were used to estimate main environmental effects on subclinical airway inflammation. Furthermore, we calculated internally weighted polygenic risk scores based on genome-wide derived single nucleotide polymorphisms. Polygenic main and gene-environment interaction (GxE) effects were investigated by adjusted linear regression models.

Results: Higher exposures to nitrogen dioxide (NO₂), nitrogen oxides (NO_x), particulate matter with aerodynamic diameters of ≤ 2.5 μm, ≤ 10 μm, and 2.5–10 μm significantly increased the levels of leukotriene (LT)B₄ by 19.7% (p-value = 0.005), 20.9% (p = 0.002), 22.1% (p = 0.004), 17.4% (p = 0.004), and 23.4% (p = 0.001), respectively. We found significant effects of NO₂ (25.9%, p = 0.008) and NO_x (25.9%, p-value = 0.004) on the total number of cells. No significant GxE effects were observed. The trends were mostly robust in sensitivity analyses.

Conclusions: While this study confirms that higher chronic exposures to air pollution increase the risk of subclinical airway inflammation in elderly women, we could not demonstrate a significant role of polygenic susceptibility on this pathway. Further studies are required to investigate the role of polygenic susceptibility.

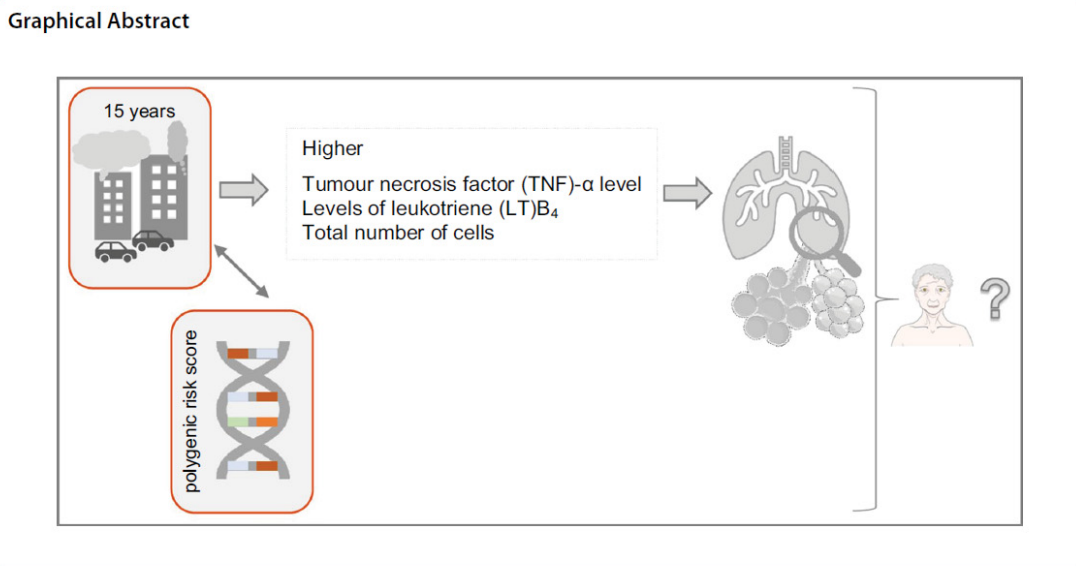
Keywords: Aged, Air pollution, Biomarkers, Gene-environment interaction, Leukotriene B4, Lung, Tumor necrosis factor-alpha

*Correspondence: Tamara.Schikowski@IUF-Duesseldorf.de

¹IUF – Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf, Germany
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.



Background

The association between chronic air pollution exposure and respiratory health is well-established [1–3]. Regarding the underlying mechanisms, evidence supports that air pollutants can activate low-grade subclinical inflammatory biomarkers, which increase oxidative stress and further impair systemic respiratory health [3, 4].

Airway inflammatory biomarkers [5] reflect local inflammation in the lung and are directly associated with the development of respiratory morbidity [6–9]. There are various biomarkers representing different mechanisms of inflammatory pathways. Besides biomarkers of DNA oxidative damage and biomarkers of inflammation following oxidative damage (e.g. TNF- α), there are biomarkers of mediators following inflammation and oxidative damage e.g. LTB₄ [8]. For example, alveolar macrophages ingest and clear inhaled particles and their stimulation leads to an increase of tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels [10, 11]. LTB₄ induces apoptosis in endothelial cells of the pulmonary artery, thereby affecting tissue injury and inflammation [12], and contributing significantly to neutrophil inflow into the airways of COPD patients [13]. Airway inflammatory biomarkers offer the possibility of detecting respiratory impacts at an early stage of disease development and could further be used to assess the individual progress of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [14, 15], where the elderly are considered particularly vulnerable.

In this regard, we have already reported an association between five-year means of air pollution exposure

and increased levels of airway inflammatory biomarkers, such as TNF- α and leukotriene (LT) B₄ in induced sputum from elderly individuals [16]. However, it is likely that the association between air pollution and respiratory health is influenced by individual genetic susceptibility [17–19]. Genetic variation in single nucleotide polymorphisms (SNPs) contributes to some variability in the individual response to air pollutants and the probability to develop respiratory impairment [20, 21]. SNPs acting along with environmental factors on respiratory health have already been reported in gene-environment interaction (GxE) studies [17, 18]. So far, to the best of our knowledge only one GxE study exists, which focused on SNPs belonging to the oxidative stress pathway [19]. However, many SNPs, each with a relatively small health effect, are linked within natural synergies across the entire genome. SNPs with genome-wide significance summarized in polygenic risk scores (PRS) can precisely estimate individual genetic susceptibility [22, 23].

This study aimed to investigate the role of polygenic susceptibility on the pathway of chronic air pollution exposure to subclinical airway inflammation in elderly women from the population-based longitudinal Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging (SALIA) cohort study. Adjusted linear GxE models with internally weighted PRS were fitted to the airway inflammatory biomarkers TNF- α , LTB₄, and the total number of cells (sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells) at a mean age of 74 years.

Methods

In the ongoing SALIA cohort, 4,874 women aged 55 years living between 1985 and 1994 in the Ruhr area and the adjacent Münsterland, Germany, were enrolled. Further details of the study have been described previously [5, 24]. The study has been performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approval was obtained from Ethics Committees of the Ruhr University, Bochum (reference number: 2732), and the Heinrich Heine University, Düsseldorf (reference number: 3507). Written informed consent from all women was received. In the current study, data from baseline, the first (2006, $n=4,027$), and the second follow-up examinations (2007–10, $n=834$) were analysed. The study sample was restricted to 296 women with available information on air pollution, genetics, LTB_4 and the total number of cells at the second follow-up examination (age of 68–79 years) (292 women for $TNF-\alpha$).

The airway inflammatory biomarkers ($TNF-\alpha$, LTB_4 , and the total number of cells) were determined in induced sputum samples from randomly selected women. Induced sputum was collected after inhalation of vaporized isomolar saline solution for 10 min and coughing provoked according to Raulf-Heimsoth et al. [25]. Further details of the sample collection have been described previously [16]. $TNF-\alpha$ was measured using the PeliKine™-Tool set (CLB, Amsterdam, Netherlands) in a standard range of 1.4–1000 pg/ml and LTB_4 by a competitive enzyme immunoassay (Assay Design, Ann Arbor, MI, USA) with a detection limit of 11.7–3000 pg/ml. The total number of cells [$\times 10^5$] was determined as the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells. Higher levels of airway inflammatory biomarkers represented greater subclinical inflammation and indicated higher risk for respiratory impairment. In our models, the airway inflammatory biomarker levels were log-transformed due to skewed distributions.

Individual exposures to nitrogen dioxide (NO_2), nitrogen oxides (NO_x), particulate matter with aerodynamic diameters of $\leq 2.5 \mu m$, $\leq 10 \mu m$, and $2.5-10 \mu m$ ($PM_{2.5}$, PM_{10} , PM_{coarse}), and the reflectance of $PM_{2.5}$ filters ($PM_{2.5}$ absorbance) were estimated from average concentrations at women's residential addresses, derived from land-use regression models assigned within the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). Details of measurements have been described before [26, 27] and are summarised in the Additional file 1. In our study, we used the mean of annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations with statistical centring across the participants to model chronic air pollution exposure of 15 years prior to the biomarker assessment. Higher concentrations of air pollution represented

higher exposure and were standardized in interquartile ranges (IQR).

Genome-wide genotyping using the Axiom Precision Medicine Research Array GRCh37/hg19 (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA) and quality controls [28] were performed and genetic variants were imputed against the Haplotype Reference Consortium using the Michigan Imputation Server [29] (see Additional file 1). The selection of relevant SNPs was based on the genome-wide association study (GWAS) of lung function and COPD [21] that identified 279 genome-wide significant SNPs (Additional file 2: Table S1). The biomarker-specific PRS were defined as the weighted sum of the individual number of risk alleles of the selected SNPs and calculated using the genetic risk score-interaction-training approach as recommended by Hüls et al. [30]. The data were split into a training and a test dataset. The training dataset was used to calculate the weight of each SNP on the specific biomarker and the test dataset to calculate the weighted PRS on the specific biomarker and to perform the GxE analysis. The internal weights were gained from interaction terms between each SNP and the air pollution exposure using elastic net regression models. The interaction terms were used, since there might be SNPs that were only important in areas with high air pollution exposure and these SNPs might not be included in association analyses of the main airway inflammatory effect alone. The optimal balance of sample sizes between training and test dataset in our study was determined to be 1:2 [30]. A higher PRS represented a higher number of risk alleles and was standardized in IQRs.

Descriptive study characteristics, the airway inflammatory biomarker levels, and air pollution exposure levels are presented. Linear regression models were fitted to \log_e - $TNF-\alpha$ level, \log_e - LTB_4 level, and the \log_e -total number of cells with each air pollutant separately to avoid collinearity between pollutants. Using the test dataset, firstly, environmental main effects and secondly, the polygenic main effects were estimated. Furthermore, GxE effects were evaluated via a multiplicative interaction term between the air pollutant and PRS also using the test dataset. All models were adjusted for potential confounders selected a priori [19] including age, body mass index (BMI in kg/m^2), highest education of the women or her spouse (low < 10 years, medium = 10 years, high > 10 years of education), ever-/never-smoking and second-hand smoking. Possible confounding due to residential moving could be neglected because only 1.7 percent (5 of 296) of the women changed their residential address in the last five years before the airway biomarker assessment. Results are presented in percentage changes of $TNF-\alpha$ level, LTB_4 level, and the total number of cells and beta coefficients of \log_e -airway inflammatory

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

biomarkers, as well as the corresponding 95% confidence intervals (CI) and p-values. P-values < 0.05 (two-sided) were considered as statistically significant and p-values < 0.1 were marked in the results. R version 4.1.2 [31] was used for all statistical analyses. In sensitivity analyses, first, we tested the role of binary polygenic risk (high-risk vs. low-risk group) where the group assignment was conducted according to the median of continuous polygenic risk score. Furthermore, we added indoor air pollution (exposure to mould) and heating with fossil fuels as additional potentially confounders [16]. Additionally, we investigated the main and GxE effects without adjustment for BMI as it could act more as a mediator than a confounder. We performed stratified GxE analyses to

investigate potential effect modification according to chronic inflammatory respiratory conditions, such as asthma, chronic bronchitis, hay fever, cough, cough with sputum or COPD [16]. Finally, we tested another PRS including only the sentinel SNPs belonging to causal genes presented in Shrine et al. [21].

Results

The 296 women included were on average 74.4 years old and of overweight. About a half of the participants had an education level of 10 years. Of the women, 16.6% were ever smokers and 58.5% had been exposed to second hand smoke (Table 1). The geometric means (geometric standard deviations) were 1.8 (2.1) pg/ml for TNF- α ,

Table 1 Description of the study characteristics and air pollution exposures

	SALIA study sample
N	296
Airway inflammatory biomarkers	
Arithmetic mean tumor necrosis factor- α (TNF- α) [pg/ml] (sd)	2.5 (2.4) [N = 292]
Geometric mean TNF- α [pg/ml] (gsd)	1.8 (2.1) [N = 292]
Mean log _e -TNF- α [pg/ml] (sd)	0.6 (0.7) [N = 292]
Arithmetic mean leukotriene (LT) B ₄ [pg/ml] (sd)	867.0 (797.5)
Geometric mean LTB ₄ [pg/ml] (gsd)	646.3 (2.1)
Mean log _e -LTB ₄ [pg/ml] (sd)	6.5 (0.8)
Arithmetic mean total number of cells [$\times 10^5$] (sd)	23.0 (26.3)
Geometric mean total number of cells [$\times 10^5$] (gsd)	14.8 (2.7)
Mean log _e -total number of cells [$\times 10^5$] (sd)	2.7 (1.0)
Arithmetic mean tumor necrosis factor- α (TNF- α) [pg/ml] (sd)	867.0 (797.5)
Study characteristics	
Mean age \pm sd	74.4 \pm 2.7
Mean body mass index [kg/m ²] \pm sd	27.6 \pm 4.6
Less than 10 years education of the participant or spouse (%)	51 (17.2)
10 years maximal education of the participant or spouse (%)	150 (50.7)
More than 10 years of the participant or spouse (%)	95 (32.1)
Ever smoker (%)	49 (16.6)
Second-hand smoking (%)	173 (58.5)
Indoor mould (%)	45 (15.2)
Heating with fossil fuels (%)	44 (15.2) [n = 289]
Chronic inflammatory respiratory conditions	81 (27.7)
Air pollution exposure	
Median chronic NO ₂ exposure [μ g/m ³] (IQR)	29.8 (10.3)
Median chronic NO _x exposure [μ g/m ³] (IQR)	46.5 (27.5)
Median chronic PM _{2.5} exposure [μ g/m ³] (IQR)	25.8 (2.8)
Median chronic PM ₁₀ exposure [μ g/m ³] (IQR)	38.8 (3.0)
Median chronic PM _{coarse} exposure [μ g/m ³] (IQR)	13.4 (2.7)
Median chronic PM _{2.5 absorbance} exposure [10^{-5} /m] (IQR)	2.0 (0.6)

sd standard deviation, IQR interquartile ranges

total number of cells = the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum

Chronic inflammatory respiratory condition = any condition of asthma, chronic bronchitis, hay fever, cough, cough with sputum or chronic obstructive pulmonary disease

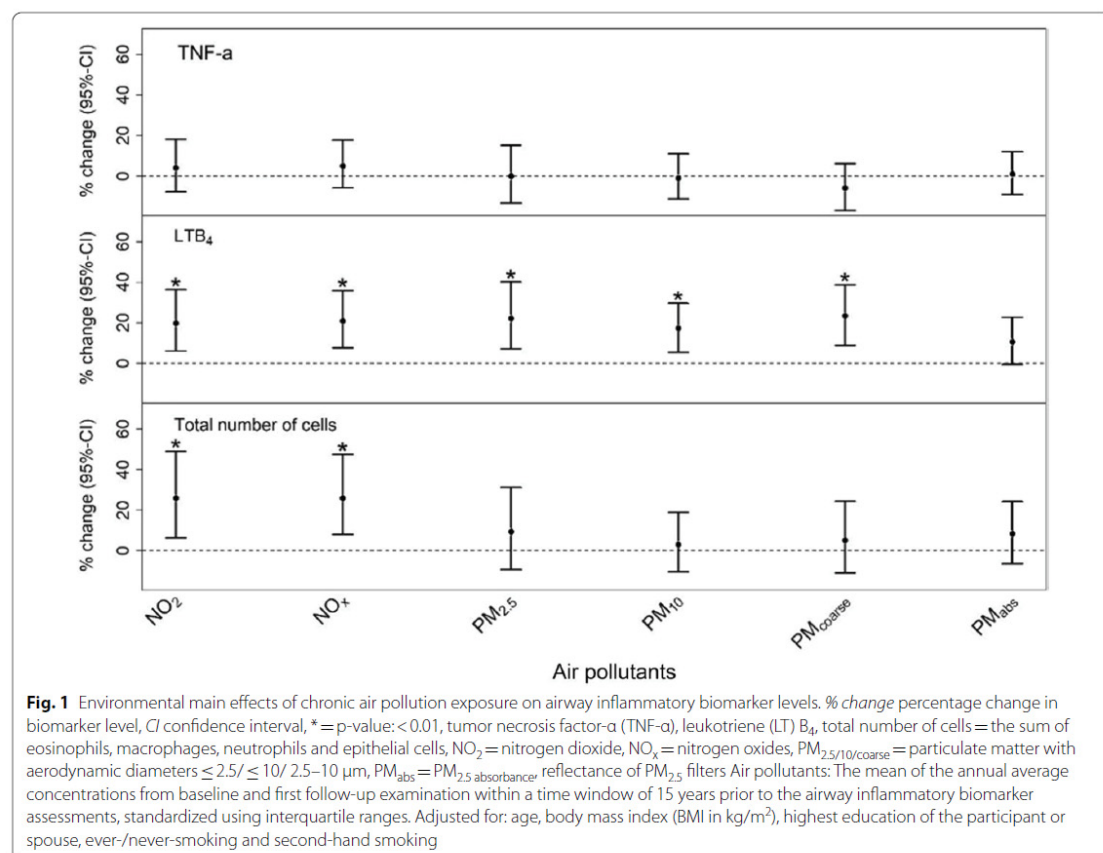
646.3 (2.1) pg/ml for LTB₄, and 14.8 (2.7) × 10⁵ for the total number of cells. The median chronic air pollution exposure was lower than the annual limits of the European Union (RL 2008/50/EG) for PM₁₀ (40 µg/m³), and NO₂ (40 µg/m³), and about the same for PM_{2.5} (25 µg/m³) [32]. However, with regard to the annual air quality guideline levels recommended in 2021 by the World Health Organization (NO₂: 10 µg/m³; PM_{2.5}: 5 µg/m³; PM₁₀: 15 µg/m³) [33], the median exposures were higher than recommended. The descriptive results of the SALIA study samples and the sample with air pollution and genetic assessment available, but without airway inflammatory biomarkers available indicated selection bias should be minimal (Additional file 2: Table S2).

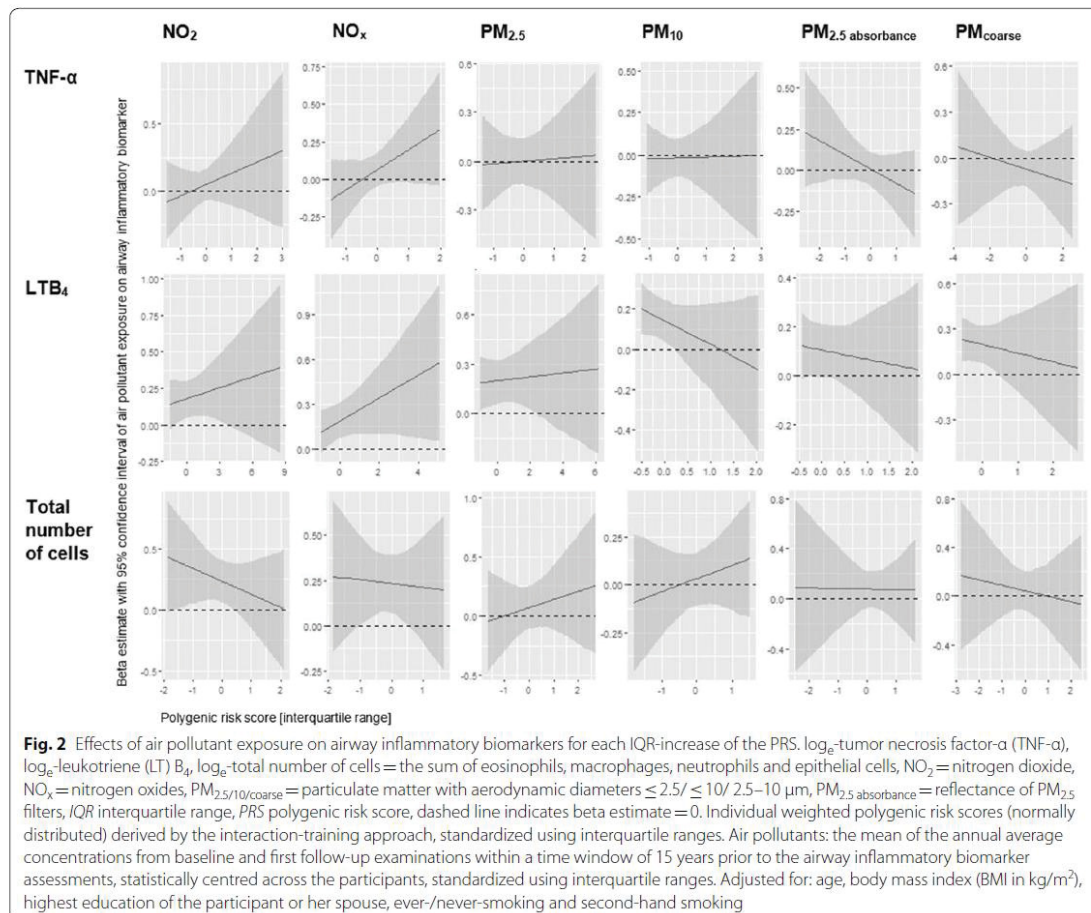
NO₂=nitrogen dioxide, NO_x=nitrogen oxides, PM_{2.5/10/coarse}=particulate matter with aerodynamic diameters ≤ 2.5/ ≤ 10/ 2.5–10 µm, PM_{2.5 absorbance}=reflectance of PM_{2.5} filters. The environmental main effects are presented in Fig. 1 and together with the polygenic main effects in Additional file 2: Table S3. One IQR-increase in

the exposure to NO₂, NO_x, PM_{2.5}, PM₁₀, and PM_{coarse} was significantly associated with an increase in LTB₄ levels of 19.7% (p=0.005), 20.9% (p=0.002), 22.1% (p=0.004), 17.4% (p=0.004), and 23.3% (p=0.001), respectively. Furthermore, we found significant effects of NO₂ (25.9%, p=0.008) and NO_x (25.9%, p=0.004) on the total number of cells. One significant polygenic main effect was found for TNF-α using polygenic weights from the interaction terms between each SNP and NO_x.

All environmental main effects remained stable in the main GxE model. However, we did not find a significant GxE effect (Fig. 2, Additional file 2: Table S5).

In the sensitivity analyses with binary PRS (Additional file 2: Table S6), no adjustment for BMI (Additional file 2: Tables S4 and S8), and additional adjustment according to indoor air pollution (exposure to mould) and heating with fossil fuels (Additional file 2: Table S7), the trends remained stable. Excluding women with any chronic inflammatory respiratory condition did not change the GxE effects (Additional file 2: Table S9). However, this





exclusion decreased the air pollution effects on LTB₄ and increased the effects on TNF- α of NO_x from a 6.2 to 15.0% increase ($p = 0.278$ vs. 0.041) and PM_{2.5} absorbance from a 1.0 to 16.2% increase ($p = 0.884$ vs. 0.037). Testing the PRS with only the sentinel SNPs belonging to causal genes included, showed consistent results and additional GxE indications for PM_{2.5} on TNF- α and PM_{2.5} absorbance on TNF- α and the total number of cells.

Discussion

In this study, the role of polygenic susceptibility on the pathway of chronic air pollution exposure to subclinical airway inflammation in elderly women was investigated focusing on three biomarkers TNF- α , LTB₄, and the total number of cells in sputum. In adjusted linear regression models, we found significant environmental main effects between chronic exposures to NO₂, NO_x, PM_{2.5}, PM₁₀, and PM_{coarse} and an increase in LTB₄ level.

Furthermore, the total number of cells was significantly increased by chronic exposures to NO₂ and NO_x. No significant interaction effects were observed. These trends were robust in sensitivity analyses testing the dichotomized PRS, the PRS with only the sentinel SNPs belonging to causal genes included, excluding adjustment for BMI, adding potential confounders (exposure to mould and heating with fossil fuels), and the modifying effect of chronic inflammatory respiratory conditions. However, for women without any chronic inflammatory respiratory condition, a harmful environmental effect on LTB₄ level was not confirmed.

Our results confirm that higher chronic exposures to air pollution increase the risk of subclinical airway inflammation, hence supporting the hypothesis that subclinical inflammation is an underlying mechanism of air pollution causing respiratory impairment [3, 4]. It is known that inflammation is the first response to

infections, toxins and pollutants, measurable in an increase of airway inflammatory biomarker levels. However, persistent exposure to air pollutants precludes resolution of inflammation, resulting in chronically elevated levels of biomarkers of inflammation which likely cause respiratory impairment [8]. We investigated air pollution concentrations within 15 years prior to the biomarker assessment to characterise this persistent exposure. To our knowledge [8, 16], this is the first study investigating air pollution effects on airway inflammatory biomarkers in the elderly with such a long exposure window.

In regards to the environmental main effects, the high risk of NO₂ on airway inflammatory biomarkers was also found in a study on 242 elderly COPD patients (mean age of 67.8 years) in which ESCAPE-derived exposures to PM_{2.5} and NO₂ were examined on C-reactive protein, TNF- α , interleukin (IL)-6, IL-8, and hepatocyte growth factor. As in our study (both main analysis and analysis on women without any chronic inflammatory conditions), the association between NO₂ and TNF- α level did not reach statistical significance, but showed a harmful trend [34]. Furthermore, there was evidence for healthy individuals as well as individuals with chronic diseases, such as asthma, COPD, and chronic bronchitis, that a doctor visit due to respiratory symptoms was associated with exposure to NO₂ [34, 35]. While most of these study individuals were male [34, 35], our study added findings for elderly women of the harmful effects of chronic NO_x and NO₂ on LTB₄ level and the total number of cells, respectively.

Very limited studies have investigated the association between air pollution exposure and LTB₄ level, although the role of LTB₄ on respiratory health is well known [8, 19]. Our study helps to clarify the evidence and supports the importance of LTB₄ through showing significant harmful effects of exposure to NO₂, NO_x, PM_{2.5}, PM₁₀, and PM_{coarse}. The decreasing trend of air pollution effects on LTB₄ level in women without any chronic inflammatory respiratory condition could indicate the importance for elderly women with COPD. However, the results must be taken with caution because of the small sample sizes.

Additionally, there are some studies of the association between genetics and airway inflammatory biomarkers. In the family-based Framingham Heart Study, heritability and candidate gene associations of inflammatory biomarkers (overlap with the biomarkers included here: TNF- α) were investigated, but no correlations with TNF- α were found [36]. Moreover, in a GWAS of systemic inflammatory biomarkers of subjects with COPD [37] and a meta-analysis of current and former smokers with or without COPD [38], none of the SNPs was associated with TNF- α level (overlap: TNF- α). In a meta-analysis of 34 studies involving 5,477 asthma patients and

5,962 controls TNF- α rs1800629 (no overlap) polymorphism was only significantly associated with asthma risk in Asian populations, but not in Caucasian populations [39]. In another meta-analysis, TNF- α -308 G/A polymorphisms (no overlap) was also associated only among Asian populations with an increased risk for COPD, but not in non-Asian individuals [40]. There are fewer studies considering genetic effects on LTB₄ and the total number of cells. Regarding LTB₄, no significant association was found with LTA4H regulatory variant rs2660845 (no overlap) in European late-onset asthma individuals [41]. Our study is consistent with these results by showing no stable significant polygenic effects, although these studies are only comparable with our study to a limited extent due to the different genetic approaches and the rarely examined elderly population.

The association between chronic air pollution and respiratory health on airway inflammation is likely to be influenced by individual genetic susceptibility [17, 18, 20]. To the best of our knowledge, there is only one GxE study of air pollution-induced airway inflammation. This study focused on SNPs relevant to the oxidative stress pathway [19], making it the first study considering SNPs in natural synergies across the entire genome, summarized in PRS [22, 23]. While Hüls et al. [19] found the strongest GxE for LTB₄, we found no GxE effects. Possible explanations are, on one hand, that the GWAS of lung function and COPD [21] used in our study did not cover the relevant SNPs for subclinical airway inflammation [42], and especially not those SNPs that interacted with air pollution. SNPs that were only important in areas with low air pollution might not have reached genome-wide significance in the GWAS, but would be identified in genome-wide association interaction studies and genome-wide by environmental interaction studies [43].

On the other hand, GxE effects could have a different starting point within the pathway. With our approach, we examined GxE effects on subclinical airway inflammation, where the GxE effect could also influence systemic inflammation instead of subclinical inflammation. Maybe the subclinical inflammation induced by air pollution was not dependent on polygenic susceptibility, but the polygenic susceptibility affected the development of subclinical inflammation towards either respiratory impairment or recovery. Hüls et al. [44] have already shown that an air pollution-associated improvement of lung function depends on the individual genetic risk, which might be associated with subclinical airway inflammation. This would support our hypothesis. However, further studies examining the whole pathway are necessary to confirm this. Our findings are generalizable to other healthy elderly Caucasian women. With regard to the different genetic effects between Asian and Caucasian populations

in other studies, it is likely that polygenic susceptibility as well as the GxE effects differ between ancestry groups.

Strengths of our study are the population-based design, standardized procedures to measure the biomarkers, and standardized and comparable ESCAPE air pollution data covering a time window of 15 years prior to the biomarker assessments. Several sensitivity analyses were performed to confirm our findings, rule out selection bias, and investigate modifying effects by chronic inflammatory respiratory conditions.

However, there were also some limitations. In the SALIA cohort, the effect of air pollution and the GxE effect could be underestimated due to the loss to follow-up examination of women with less education, higher air pollution exposure and worse respiratory health [19]. In our study, TNF- α results must be treated with caution because about 40% of the measurements were below the detection limit [19]. Due to the lack of genome-wide interaction studies and GWAS on specific airway inflammation biomarkers, the polygenic susceptibility to subclinical airway inflammation was based on SNP selection regarding general lung function and COPD, which might result in different SNPs and could consequently affect polygenic main or GxE effects. Using external weights would improve the external validity of GxE results. In addition, a lack of statistical power due to the small sample sizes could be a reason for not identifying interaction effects.

Conclusions

While this study confirmed that higher chronic exposure to air pollution increased the risk of subclinical airway inflammation in elderly women, we could not detect a significant role of polygenic susceptibility on this pathway. Our study added to the evidence on airway inflammation in elderly women, especially for the harmful effects of NO₂ and NO_x on subclinical inflammation, considering a 15-year long exposure window, and the harmful air pollution effects on LTB₄ levels. Further GxE studies including genome-wide derived SNPs are required to investigate the role of polygenic susceptibility to air pollution-induced subclinical airway inflammation and to provide further insights into underlying mechanisms.

Take home message

Higher chronic exposure to air pollution increases the risk of subclinical airway inflammation in elderly women. Our study could not detect a significant role of polygenic susceptibility in air pollution-induced subclinical airway inflammation and further studies are required.

Abbreviations

BMI: Body mass index; CI: 95% Confidence intervals; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; ESCAPE: European Study of Cohorts for Air Pollution Effects; GWAS: Genome-wide association study; GxE: Gene-environment interaction; IL: Interleukin; IQR: Interquartile range; LTB₄: Leukotriene B₄; NO₂: Nitrogen dioxide; NO_x: Nitrogen oxides; PM_{2.5}: Particulate matter with aerodynamic diameters of $\leq 2.5 \mu\text{m}$; PM_{2.5} absorbance: The reflectance of PM_{2.5} filters; PM₁₀: Particulate matter with aerodynamic diameters of $\leq 10 \mu\text{m}$; PM_{coarse}: Particulate matter with aerodynamic diameters of 2.5–10 μm ; PRS: Polygenic risk scores; SALIA: Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging; SD: Standard deviation; SNP: Single nucleotide polymorphisms; TNF- α : Tumor necrosis factor- α .

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02179-3>.

Additional file 1. Air pollution assignment within the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects. Details of air pollution measurements. Genotyping, quality control and imputation. Details of genotyping, quality control and imputation.

Additional file 2: Table S1. Information on 279 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) from the genome-wide association study on lung function and chronic obstructive lung disease by Shrine et al. (2019; n = 400,102). 278 SNPs were included in our calculation of the polygenic risk score. Marked SNPs (*) were also included in our polygenic risk score of sentinel SNPs belonging to causal genes (see Additional file 2: Table S10). Annotation data of the 278 SNPs included in our calculation of the polygenic risk score such as *CHROM* chromosome, *rsID* reference SNP cluster ID, *POS* reference position, *REF* reference allele, *ALT* alternative non-reference allele, *SNP CHROM:POS:REF:ALT*, *MAF* minor allele frequency in the specific cohort as the second most common allele count from the number of alleles in called genotypes in the specific cohort, *TYPED* indicates if the variant was genotyped or imputed, *R2* imputation quality as the estimated value of the squared correlation between imputed genotypes and true/unobserved genotypes, *ER2* empirical R2 for genotyped variants (not calculated for imputed variants), * = SNPs included in our polygenic risk score of sentinel SNPs belonging to causal genes. **Table S2.** Descriptive statistics on each study and model sample, airway inflammatory biomarker levels and air pollution exposures in the SALIA cohort. Descriptive statistics on each study and model sample using arithmetic and geometric mean and standard deviation of airway inflammatory biomarkers (tumor necrosis factor- α , leukotriene B₄, and the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum), study characteristics including mean age, body mass index, education, smoking, indoor air pollution, and chronic inflammatory respiratory condition defined as any condition of asthma, chronic bronchitis, hay fever, cough, cough with sputum or chronic obstructive pulmonary disease, and median and interquartile ranges of chronic air pollution exposure of nitrogen dioxide, nitrogen oxides, particulate matter with aerodynamic diameters $\leq 2.5 / \leq 10 / 2.5 - 10 \mu\text{m}$, reflectance of PM_{2.5} filters calculated as the mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years before the biomarker assessments, statistically centred across the participants. **Table S3.** Environmental main effects of chronic air pollution exposure and the polygenic main effects on natural log-transformed airway inflammatory biomarker level in elderly women using adjusted linear regression models in test dataset. Environmental main effects as the effect of chronic air pollution exposure (nitrogen dioxide, nitrogen oxides, particulate matter with aerodynamic diameters of $\leq 2.5 / \leq 10 / 2.5 - 10 \mu\text{m}$, reflectance of PM_{2.5} filters calculated as the mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the biomarker assessments, statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges) on airway inflammatory biomarkers (tumor necrosis factor- α , leukotriene B₄, and the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum) adjusted for: age, body mass index (BMI in kg/m²), highest education of the participant or her spouse (low < 10 years,

medium = 10 years, high > 10 years of education), ever-/never-smoking, and second-hand smoking using adjusted linear regression models in test dataset: beta estimate with 95% confidence intervals on natural log-transformed airway inflammatory biomarker level and percentage change with 95% confidence interval in airway inflammatory biomarker level. P-values < 0.05 are highlighted bold and p-values < 0.1 *curvsive*. Polygenic main effects as the effect of polygenic risk score (normally distributed (Shapiro–Wilk normality test: $n = 194$, $p\text{-value} = 0.002$) on airway inflammatory biomarkers (tumor necrosis factor- α , leukotriene B4, and the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum) adjusted for: age, body mass index (BMI in kg/m^2), highest education of the participant or her spouse (low < 10 years, medium = 10 years, high > 10 years of education), ever-/never-smoking, and second-hand smoking using adjusted linear regression models in test dataset: beta estimate with 95% confidence intervals on natural log-transformed airway inflammatory biomarker level and percentage change with 95% confidence interval in airway inflammatory biomarker level. P-values < 0.05 are highlighted bold and p-values < 0.1 *curvsive*. The polygenic weights are gained from the interaction terms between each SNP and the air pollution exposure using elastic net regression models, hence it results one polygenic main effect with each air pollutant per airway inflammatory biomarker. **Table S4.** The environmental main effects of chronic air pollution exposure and the polygenic main effects on natural log-transformed airway inflammatory biomarker level in elderly women using adjusted linear regression models (without adjustment for body mass index) in test dataset. Environmental main effects as the effect of chronic air pollution exposure (nitrogen dioxide, nitrogen oxides, particulate matter with aerodynamic diameters of $\leq 2.5/\leq 10/2.5\text{--}10\ \mu\text{m}$, reflectance of $\text{PM}_{2.5}$ filters calculated as the mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the biomarker assessments, statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges) on airway inflammatory biomarkers (tumor necrosis factor- α , leukotriene B4, and the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum) adjusted for: age, highest education of the participant or her spouse (low < 10 years, medium = 10 years, high > 10 years of education), ever-/never-smoking, and second-hand smoking using adjusted linear regression models in test dataset: beta estimate with 95% confidence intervals on natural log-transformed airway inflammatory biomarker level and percentage change with 95% confidence interval in airway inflammatory biomarker level. P-values < 0.05 are highlighted bold and p-values < 0.1 *curvsive*. Polygenic main effects as the effect of polygenic risk score (normally distributed (Shapiro–Wilk normality test: $n = 194$, $p\text{-value} = 0.002$) on airway inflammatory biomarkers (tumor necrosis factor- α , leukotriene B4, and the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum) adjusted for: age, highest education of the participant or her spouse (low < 10 years, medium = 10 years, high > 10 years of education), ever-/never-smoking, and second-hand smoking using adjusted linear regression models in test dataset: beta estimate with 95% confidence intervals on natural log-transformed airway inflammatory biomarker level and percentage change with 95% confidence interval in airway inflammatory biomarker level. P-values < 0.05 are highlighted bold and p-values < 0.1 *curvsive*. The polygenic weights are gained from the interaction terms between each SNP and the air pollution exposure using elastic net regression models, hence it results one polygenic main effect with each air pollutant per airway inflammatory biomarker. **Table S5.** Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score and chronic air pollution exposure on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels in elderly women using adjusted linear regression models in test dataset. Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score (derived by the interaction-training approach, standardized using interquartile ranges) and chronic air pollution exposure (nitrogen dioxide, nitrogen oxides, particulate matter with aerodynamic diameters of $\leq 2.5/\leq 10/2.5\text{--}10\ \mu\text{m}$, reflectance of $\text{PM}_{2.5}$ filters calculated as the mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the biomarker assessments, statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges)

on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels (tumor necrosis factor- α , leukotriene B4, and the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum) adjusted for: age, body mass index (BMI in kg/m^2), highest education of the participant or her spouse (low < 10 years, medium = 10 years, high > 10 years of education), ever-/never-smoking, and second-hand smoking using adjusted linear regression models in test dataset: beta estimate with 95% confidence intervals on natural log-transformed airway inflammatory biomarker level and percentage change with 95% confidence interval in airway inflammatory biomarker level. P-values < 0.05 are highlighted bold and p-values < 0.1 *curvsive*. **Table S6.** Gene-environment interaction effects between the weighted binary polygenic risk score (genetic low-risk vs. high-risk group) and chronic air pollution exposure on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels in elderly women using adjusted linear regression models in test dataset. Gene-environment interaction effects between the weighted binary polygenic risk score (derived by the interaction-training approach, dichotomized using the median of weighted polygenic risk score) and chronic air pollution exposure (nitrogen dioxide, nitrogen oxides, particulate matter with aerodynamic diameters of $\leq 2.5/\leq 10/2.5\text{--}10\ \mu\text{m}$, reflectance of $\text{PM}_{2.5}$ filters calculated as the mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the biomarker assessments, statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges) on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels (tumor necrosis factor- α , leukotriene B4, and the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum) adjusted for: age, body mass index (BMI in kg/m^2), highest education of the participant or her spouse (low < 10 years, medium = 10 years, high > 10 years of education), ever-/never-smoking, and second-hand smoking using adjusted linear regression models in test dataset: beta estimate with 95% confidence intervals on natural log-transformed airway inflammatory biomarker level and percentage change with 95% confidence interval in airway inflammatory biomarker level. P-values < 0.05 are highlighted bold and p-values < 0.1 *curvsive*. **Table S7.** Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score and chronic air pollution exposure on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels in elderly women using linear regression models in test dataset with additional adjustment according to indoor air pollution (exposure to mould), and heating with fossil fuels. Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score (derived by the interaction-training approach, standardized using interquartile ranges) and chronic air pollution exposure (nitrogen dioxide, nitrogen oxides, particulate matter with aerodynamic diameters of $\leq 2.5/\leq 10/2.5\text{--}10\ \mu\text{m}$, reflectance of $\text{PM}_{2.5}$ filters calculated as the mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the biomarker assessments, statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges) on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels (tumor necrosis factor- α , leukotriene B4, and the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum) adjusted for: age, body mass index (BMI in kg/m^2), highest education of the participant or her spouse (low < 10 years, medium = 10 years, high > 10 years of education), ever-/never-smoking, second-hand smoking, indoor air pollution (exposure to mould), and heating with fossil fuels using adjusted linear regression models in test dataset: beta estimate with 95% confidence intervals on natural log-transformed airway inflammatory biomarker level and percentage change with 95% confidence interval in airway inflammatory biomarker level. P-values < 0.05 are highlighted bold and p-values < 0.1 *curvsive*. **Table S8.** Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score and chronic air pollution exposure on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels in elderly women using linear regression models in test dataset with no adjustment according to body mass index. Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score (derived by the interaction-training approach, standardized using interquartile ranges) and chronic air pollution exposure (nitrogen dioxide, nitrogen oxides, particulate matter with aerodynamic diameters of $\leq 2.5/\leq 10/2.5\text{--}10\ \mu\text{m}$, reflectance of $\text{PM}_{2.5}$ filters calculated as the mean of the annual average

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the biomarker assessments, statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges) on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels (tumor necrosis factor- α , leukotriene B₄, and the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum) adjusted for: age, highest education of the participant or her spouse (low < 10 years, medium = 10 years, high > 10 years of education), ever-/never-smoking, and second-hand smoking using adjusted linear regression models in test dataset: beta estimate with 95% confidence intervals on natural log-transformed airway inflammatory biomarker level and percentage change with 95% confidence interval in airway inflammatory biomarker level. P-values < 0.05 are highlighted bold and p-values < 0.1 cursive.

Table S9. Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score and chronic air pollution exposure on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels in elderly women using adjusted linear regression models in test dataset excluding women with any chronic inflammatory respiratory condition. Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score (derived by the interaction-training approach, standardized using interquartile ranges) and chronic air pollution exposure (nitrogen dioxide, nitrogen oxides, particulate matter with aerodynamic diameters of $\leq 2.5/\leq 10/2.5-10 \mu\text{m}$, reflectance of PM_{2.5} filters calculated as the mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the biomarker assessments, statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges) on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels (tumor necrosis factor- α , leukotriene B₄, and the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum) adjusted for: age, body mass index (BMI in kg/m²), highest education of the participant or her spouse (low < 10 years, medium = 10 years, high > 10 years of education), ever-/never-smoking, and second-hand smoking in women without any condition of asthma, chronic bronchitis, hay fever, cough, cough with sputum or chronic obstructive pulmonary disease using adjusted linear regression models in test dataset: beta estimate with 95% confidence intervals on natural log-transformed airway inflammatory biomarker level and percentage change with 95% confidence interval in airway inflammatory biomarker level. P-values < 0.05 are highlighted bold and p-values < 0.1 cursive. **Table S10.** Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score including only the Sentinel SNPs belonging to causal genes and chronic air pollution exposure on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels in elderly women using adjusted linear regression models in test dataset. Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score (derived by the interaction-training approach, standardized using interquartile ranges, including only the Sentinel SNPs belonging to causal genes) and chronic air pollution exposure (nitrogen dioxide, nitrogen oxides, particulate matter with aerodynamic diameters of $\leq 2.5/\leq 10/2.5-10 \mu\text{m}$, reflectance of PM_{2.5} filters calculated as the mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the biomarker assessments, statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges) on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels (tumor necrosis factor- α , leukotriene B₄, and the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum) adjusted for: age, body mass index (BMI in kg/m²), highest education of the participant or her spouse (low < 10 years, medium = 10 years, high > 10 years of education), ever-/never-smoking, and second-hand smoking using adjusted linear regression models in test dataset: beta estimate with 95% confidence intervals on natural log-transformed airway inflammatory biomarker level and percentage change with 95% confidence interval in airway inflammatory biomarker level. P-values < 0.05 are highlighted bold and p-values < 0.1 cursive.

Acknowledgements

SALIA group: Study directorate: R Dolgner; U Krämer, U Ranft, T Schikowski, A Vierkötter. Scientific Team Baseline: AW Schlipkötter, MS Islam; A Brockhaus, H Idel, R Stiller-Winkler, W Hadnagy, T Eikmann, Scientific Team Follow-up:

D Sugiri, A Hüls, B Pesch, A Hartwig, H Käfferlein, V Harth, T Brüning, T Weiss. Study Nurses: G Seitner-Sorge, V Jäger, G Petczelies, I Podolski, T Hering, M Goseberg. Administrative Team: B Schulten, S Stolz. We thank all study members and staff involved in data collection and also the respective funding bodies. During the last decades, many scientists, study nurses and laboratories were involved in conducting the studies. We are most grateful for all the individuals who participated in the study over decades.

Author contributions

TS and SK designed the study. TS is responsible for the data curation. SK analysed the data and interpreted the findings. CW, QZ, CH, MJA, and HS helped to interpret the findings. SK wrote the original draft. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. The SALIA cohort study was supported by grants from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) [HE-4510/2-1, KR 1938/3-1, LU 691/4-1 and SCHI 1358/3-1], the Ministry of the Environment of the state North Rhine-Westphalia (Düsseldorf, Germany), the Federal Ministry of the Environment (Berlin, Germany), the German Statutory Accident Insurance (DGUV) [VT 266.1], the European Community's Seventh Framework Program (FP7/2007-2011) under grant agreement number [211250] and the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF). The research leading to the ESCAPE results has received funding from the European Community's Seventh Framework Program (FP7/2007-2011) under grant agreement number: 211250.

Availability of data and materials

The data set of the SALIA cohort study is not publicly available due to the data protection and privacy laws in the European Union but are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The SALIA study has been performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approval was obtained from Ethics Committees of the Ruhr University, Bochum (reference number: 2732), and the Heinrich Heine University, Düsseldorf (reference numbers: 3507, 4988). Written informed consent from all women was received.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

MJA holds investigator initiated grants from Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Sanofi and GSK for unrelated research. He has undertaken an unrelated consultancy for and received assistance with conference attendance from Sanofi. He has also received a speaker's fee from GSK. All other authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹IUF – Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf, Germany. ²Medical Research School Düsseldorf, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany. ³Department of Epidemiology, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan, China. ⁴Institute for Clinical Diabetology, German Diabetes Center, Leibniz Center for Diabetes Research at Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany. ⁵German Center for Diabetes Research (DZD), Partner Düsseldorf, München-Neuherberg, Germany. ⁶Department of Endocrinology and Diabetology, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany. ⁷School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, VIC, Australia. ⁸Mathematical Institute, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany.

Received: 11 March 2022 Accepted: 13 September 2022

Published online: 23 September 2022

References

- Adam M, Schikowski T, Carsin AE, et al. Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2015;45(1):38–50. <https://doi.org/10.1183/09031936.00130014>.
- Schikowski T, Adam M, Marcon A, et al. Association of ambient air pollution with the prevalence and incidence of COPD. *Eur Respir J*. 2014;44:3. <https://doi.org/10.1183/09031936.00132213>.
- Hampel R, Peters A, Beelen R, et al. Long-term effects of elemental composition of particulate matter on inflammatory blood markers in European cohorts. *Environ Int*. 2015;82:76–84. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.05.008>.
- Pope C, Dockery DW, Kanner RE, et al. Oxygen saturation, pulse rate, and particulate air pollution: A daily time-series panel study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):365–72. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.2.9702103>.
- Teichert T, Vossoughi M, Vierkötter A, et al. Association between traffic-related air pollution, subclinical inflammation and impaired glucose metabolism: results from the SALIA study. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e83042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083042>.
- Chérot-Kornobis N, Hulo S, de Broucker V, et al. Induced sputum, exhaled NO, and breath condensate in occupational medicine. *J Occup Environ Med*. 2012;54(8):922–7. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e31825a34b3>.
- Muñoz X, Bustamante V, Lopez-Campos J-L, et al. Usefulness of noninvasive methods for the study of bronchial inflammation in the control of patients with asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;166(1):1–12. <https://doi.org/10.1159/000371849>.
- Suhaimi NF, Jalaludin J. Biomarker as a research tool in linking exposure to air particles and respiratory health. *Biomed Res Int*. 2015;2015:962853. <https://doi.org/10.1155/2015/962853>.
- Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, et al. Air pollution and noncommunicable diseases: a review by the forum of international respiratory societies' environmental committee, part 1: the damaging effects of air pollution. *Chest*. 2019;155(2):409–16. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.042>.
- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1720–45. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9903102>.
- Ribeiro SP, Villar J, Downey GP, et al. Effects of the stress response in septic rats and LPS-stimulated alveolar macrophages: evidence for TNF-alpha posttranslational regulation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(6 Pt 1):1843–50. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.6.8970379>.
- Tian W, Jiang X, Tamosiuniene R, et al. Blocking macrophage leukotriene b4 prevents endothelial injury and reverses pulmonary hypertension. *Sci Transl Med*. 2013. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006674>.
- Crooks SW, Bayley DL, Hill SL, et al. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B4. *Eur Respir J*. 2000;15(2):274–80. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15b09.x>.
- Yao Y, Zhou J, Diao X, et al. Association between tumor necrosis factor-α and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466619866096. <https://doi.org/10.1177/1753466619866096>.
- Wu AC, Kiley JP, Noel PJ, et al. Current status and future opportunities in lung precision medicine research with a focus on biomarkers. An American Thoracic Society/National Heart, Lung, and Blood Institute Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(12):e116–36. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1895ST>.
- Vossoughi M, Schikowski T, Vierkötter A, et al. Air pollution and subclinical airway inflammation in the SALIA cohort study. *IA*. 2014;11(1):5. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-11-5>.
- Morales E, Duffy D. Genetics and gene-environment interactions in childhood and adult onset asthma. *Front Pediatr*. 2019;7:499. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00499>.
- Liao S-Y, Lin X, Christiani DC. Gene-environment interaction effects on lung function— a genome-wide association study within the Framingham heart study. *Environ Health*. 2013;12:101. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-101>.
- Hüls A, Krämer U, Herder C, et al. Genetic susceptibility for air pollution-induced airway inflammation in the SALIA study. *Environ Res*. 2017;152:43–50. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.09.028>.
- Holloway JW, Savarimuthu Francis S, Fong KM, et al. Genomics and the respiratory effects of air pollution exposure. *Respirology*. 2012;17(4):590–600. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02164.x>.
- Shrine N, Guyatt AL, Erzurumluoglu AM, et al. New genetic signals for lung function highlight pathways and chronic obstructive pulmonary disease associations across multiple ancestries. *Nat Genet*. 2019;51(3):481–93. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0321-7>.
- Lin W-Y, Huang C-C, Liu Y-L, et al. Polygenic approaches to detect gene-environment interactions when external information is unavailable. *Brief Bioinform*. 2019;20(6):2236–52. <https://doi.org/10.1093/bib/bby086>.
- Horne BD, Anderson JL, Carlquist JF, et al. Generating genetic risk scores from intermediate phenotypes for use in association studies of clinically significant endpoints. *Ann Hum Genet*. 2005;69(Pt 2):176–86. <https://doi.org/10.1046/j.1529-8817.2005.00155.x>.
- Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, et al. Decline in air pollution and change in prevalence in respiratory symptoms and chronic obstructive pulmonary disease in elderly women. *Respir Res*. 2010;11:113. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-113>.
- Raulf-Heimsoth M, Pesch B, Kendzia B, et al. Irritative effects of vapours and aerosols of bitumen on the airways assessed by non-invasive methods. *Arch Toxicol*. 2011;85(Suppl 1):S41–52. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0681-6>.
- Beelen R, Hoek G, Vienneau D, et al. Development of NO2 and NOx land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe—the ESCAPE project. *Atmos Environ*. 2013;72:10–23. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2013.02.037>.
- Eeftens M, Beelen R, de Hoogh K, et al. Development of Land Use Regression models for PM(2.5), PM(2.5) absorbance, PM(10) and PM(coarse) in 20 European study areas; results of the ESCAPE project. *Environ Sci Technol*. 2012;46(20):11195–205. <https://doi.org/10.1021/es301948k>.
- Reed E, Nunez S, Kulp D, et al. A guide to genome-wide association analysis and post-analytic interrogation. *Stat Med*. 2015;34(28):3769–92. <https://doi.org/10.1002/sim.6605>.
- Das S, Forer L, Schönherr S, et al. Next-generation genotype imputation service and methods. *Nat Genet*. 2016;48(10):1284–7. <https://doi.org/10.1038/ng.3656>.
- Hüls A, Krämer U, Carlsten C, et al. Comparison of weighting approaches for genetic risk scores in gene-environment interaction studies. *BMC Genet*. 2017;18(1):115. <https://doi.org/10.1186/s12863-017-0586-3>.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>. Accessed 10 Mar 2022.
- Directive 2008/50/EC of the European Parliament and of the Council of 21 May 2008 on ambient air quality and cleaner air for Europe: RL 2008/50/EG. In: Official Journal of the European. <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/50/oj>. Accessed 10 Mar 2022.
- World Health Organization. WHO global air quality guidelines: Particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Bonn, Germany: WHO European Centre for Environment and Health; 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574594/>. Accessed 10 Mar 2022.
- Dadvand P, Nieuwenhuijsen MJ, Agustí À, et al. Air pollution and biomarkers of systemic inflammation and tissue repair in COPD patients. *Eur Respir J*. 2014;44(3):603–13. <https://doi.org/10.1183/09031936.00168813>.
- Mehta AJ, Schindler C, Perez L, et al. Acute respiratory health effects of urban air pollutants in adults with different patterns of underlying respiratory disease. *Swiss Med Wkly*. 2012;142: w13681. <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13681>.
- Schnabel RB, Lunetta KL, Larson MG, et al. The relation of genetic and environmental factors to systemic inflammatory biomarker concentrations. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(3):229–37. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.804245>.
- Kim DK, Cho MH, Hersh CP, et al. Genome-wide association analysis of blood biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(12):1238–47. <https://doi.org/10.1164/rccm.201206-1013OC>.
- Sun W, Kechris K, Jacobson S, et al. Common genetic polymorphisms influence blood biomarker measurements in COPD. *PLoS Genet*. 2016;12(8):e1006011. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006011>.

39. Yang G, Chen J, Xu F, et al. Association between tumor necrosis factor- α rs1800629 polymorphism and risk of asthma: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99962. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099962>.
40. Zhang L, Gu H, Gu Y, et al. Association between TNF- α -308 G/A polymorphism and COPD susceptibility: a meta-analysis update. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1367–79. <https://doi.org/10.2147/COPD.S105394>.
41. Maroteau C, Espuela-Ortiz A, Herrera-Luis E, et al. LTA4H rs2660845 association with montelukast response in early and late-onset asthma. *PLoS ONE*. 2021;16:9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257396>.
42. Ferreira MAR, Mathur R, Vonk JM, et al. Genetic architectures of childhood- and adult-onset asthma are partly distinct. *Am J Hum Genet*. 2019;104(4):665–84. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.02.022>.
43. Gref A, Merid SK, Gruzieva O, et al. Genome-wide interaction analysis of air pollution exposure and childhood asthma with functional follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1373–83. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1026OC>.
44. Hüls A, Sugiri D, Abramson MJ, et al. Benefits of improved air quality on ageing lungs: impacts of genetics and obesity. *Eur Respir J*. 2019;53(4):1801780. <https://doi.org/10.1183/13993003.01780-2018>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Additional file 2

Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

Sara Kress, Claudia Wigmann, Qi Zhao, Christian Herder, Michael Abramson, Holger Schwender, Tamara Schikowski

Text details

1. Air pollution assignment within the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects

Air pollution exposures were assigned within the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE) [1,2]. ESCAPE conducted 14-day measurements of $PM_{2.5/10/2.5}$ absorbance in each cold, warm and intermediate temperature season between October 2008 and November 2009 from 20 monitoring sites. NO_2 and NO_x were monitored at 40 sites. The concentration of PM_{coarse} was calculated by subtracting $PM_{2.5}$ from PM_{10} . With a central reference monitoring site, which measured concentrations of air pollution using the same instruments continuously for a complete year, the values were adjusted for the true long-term average of the observation period. Finally, land-use regression models predicted the air pollution concentrations at the home addresses for each participant at each follow-up examination respectively. The data quality was examined and assured, e.g. only sites with high-quality data for at least 75% of the days in a year were used.

2. Genotyping, quality control and imputation

Genome-wide genotyping was performed in December 2016/ January 2017 in 468 blood and saliva samples and additional in November 2020 in 284 blood and saliva samples using the Axiom Precision Medicine Research Array (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA) (GRCh37/hg19) resulting in 871,262 variants.

In the pre-imputation quality control [3] variants on chromosome 0, insert/deletion variants, variants with low minor allele frequency (<0.01), and low call rates (<0.95) were excluded. After that, duplicated individuals, individuals with sex-mismatch, with low call rates (<0.95), with minimal heterozygosity (inbreeding coefficient 0.1), highly related individuals (identity-by-descent analysis with $ld.tresh=0.2$ and $kin.tresh=0.1$), as well as individuals belonging to non-European ancestry group (Tukey's rule based on the 1-10 eigenvectors from Principal Component Analysis), and violations of Hardy-Weinberg ($p < 10^{-6}$) were removed. Finally, SNPs that deviate from Hardy-Weinberg equilibrium ($p < 10^{-6}$) were removed. Strand designation/strand flips correction were done. 586 individuals and 410,652 SNPs passed the pre-imputation quality control

To find haplotype segments that are shared by study individuals and the HRC r1.1 2016 (GRCh37/hg19), we did a genotype imputation with minimac4 1.5.7 using the Michigan Imputation Server [4]. 386,710 SNPs passed the quality control of the Michigan Imputation Server.

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

In post-imputation processing multi-allelic markers and variants with low minor allele frequency (<0.01), as well as variants with low imputation quality ($R^2 < 0.3$) were excluded. The respective rs-ids were merged by chromosome, position, reference allele, and alternative allele using HRC.r1-1.GRCh37.wgs.mac5.sites.vcf.gz [4]. After post-imputation quality control 586 individuals and 7,643,653 SNPs remained.

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

References

1. Beelen R, Hoek G, Vienneau D, et al. Development of NO₂ and NO_x land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe – The ESCAPE project. *Atmospheric Environment* 2013;72:10–23. DOI:10.1016/j.atmosenv.2013.02.037.
2. Eeftens M, Beelen R, Hoogh K de, et al. Development of Land Use Regression models for PM_{2.5}, PM_{2.5} absorbance, PM₁₀ and PM_{coarse} in 20 European study areas; results of the ESCAPE project. *Environmental science & technology* 2012;46;20:11195–205. DOI:10.1021/es301948k.
3. Reed E, Nunez S, Kulp D, et al. A guide to genome-wide association analysis and post-analytic interrogation. *Statistics in medicine* 2015;34;28:3769–92. DOI:10.1002/sim.6605.
4. Das S, Forer L, Schönherr S, et al. Next-generation genotype imputation service and methods. *Nature genetics* 2016;48;10:1284–7. DOI:10.1038/ng.3656.

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

Table S1: Information on 279 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) from the genome-wide association study on lung function and chronic obstructive lung disease by Shrine et al. (2019; n=400,102). 278 SNPs were included in our calculation of the polygenic risk score. Marked SNPs (*) were also included in our polygenic risk score of sentinel SNPs belonging to causal genes (see Table S10).

CHROM	rsID	POS	SNP	REF	ALT	MAF	TYPED	R2	ER2
1	rs9661802	6678864	1:6678864:A:C	A	C	0.320	IMPUTED	0.961	NA
1	rs9435733*	17308254	1:17308254:T:C	T	C	0.446	IMPUTED	0.973	NA
1	rs12737805	22612690	1:22612690:A:G	A	G	0.218	GENOTYPED	0.998	0.975
1	rs9438626*	26775367	1:26775367:G:C	G	C	0.186	IMPUTED	0.982	NA
1	rs12096239*	26796922	1:26796922:G:C	G	C	0.260	IMPUTED	0.962	NA
1	rs755249*	39995074	1:39995074:C:T	C	T	0.251	IMPUTED	0.977	NA
1	rs1416685	51243374	1:51243374:G:C	G	C	0.394	IMPUTED	0.942	NA
1	rs72673461	60966772	1:60966772:T:G	T	G	0.039	IMPUTED	0.980	NA
1	rs9661687*	78387270	1:78387270:C:T	C	T	0.150	IMPUTED	0.928	NA
1	rs1192415	92077097	1:92077097:G:A	G	A	0.165	GENOTYPED	1.000	1.000
1	rs10874851	92106637	1:92106637:A:C	A	C	0.473	GENOTYPED	1.000	0.990
1	rs11165787	92381483	1:92381483:A:G	A	G	0.320	IMPUTED	0.984	NA
1	rs9970286*	111737398	1:111737398:G:A	G	A	0.349	IMPUTED	0.940	NA
1	rs35043843	118911295	1:118911295:T:G	T	G	0.235	IMPUTED	0.987	NA
1	rs11205354*	150249101	1:150249101:C:A	C	A	0.455	IMPUTED	0.872	NA
1	rs878471	150547747	1:150547747:G:A	G	A	0.422	IMPUTED	0.923	NA
1	rs141942982*	155137395	1:155137395:G:T	G	T	0.088	IMPUTED	0.979	NA
1	rs4651005*	178719306	1:178719306:C:T	C	T	0.307	IMPUTED	0.943	NA
1	rs2146098	186090370	1:186090370:A:G	A	G	0.369	GENOTYPED	1.000	0.992
1	rs17531405	186113852	1:186113852:G:C	G	C	0.171	IMPUTED	0.941	NA
1	rs10919604	198898157	1:198898157:A:G	A	G	0.413	IMPUTED	0.952	NA
1	rs2816992	200069216	1:200069216:A:G	A	G	0.410	IMPUTED	0.941	NA
1	rs4309038*	201884647	1:201884647:G:C	G	C	0.437	IMPUTED	0.962	NA
1	rs1008833	204426295	1:204426295:A:G	A	G	0.153	IMPUTED	0.966	NA
1	rs556648	215120596	1:215120596:G:A	G	A	0.199	IMPUTED	0.962	NA
1	rs2799098	218521609	1:218521609:G:A	G	A	0.167	GENOTYPED	0.994	0.885
1	rs6604614*	218631452	1:218631452:C:G	C	G	0.307	IMPUTED	0.964	NA
1	rs28613267	218855029	1:218855029:G:C	G	C	0.480	IMPUTED	0.976	NA
1	rs75128958	219483218	1:219483218:G:A	G	A	0.082	IMPUTED	0.978	NA
1	rs1338227	219853742	1:219853742:G:T	G	T	0.457	IMPUTED	0.947	NA
1	rs17009288	221204299	1:221204299:A:C	A	C	0.300	IMPUTED	0.980	NA
1	rs12757436	221631938	1:221631938:G:A	G	A	0.334	IMPUTED	0.955	NA
1	rs2355237	239857524	1:239857524:A:G	A	G	0.488	IMPUTED	0.975	NA
2	rs2544536	15906854	2:15906854:T:C	T	C	0.462	IMPUTED	0.980	NA
2	rs55884799	18287623	2:18287623:T:C	T	C	0.189	GENOTYPED	1.000	0.988
2	rs6751968	18570024	2:18570024:C:A	C	A	0.160	IMPUTED	0.995	NA
2	rs13430465	18702313	2:18702313:C:T	C	T	0.061	IMPUTED	0.974	NA
2	rs13009582*	24018480	2:24018480:G:A	G	A	0.447	IMPUTED	0.968	NA
2	rs732990	26842146	2:26842146:C:G	C	G	0.448	IMPUTED	0.956	NA
2	rs4952564*	42243850	2:42243850:A:G	A	G	0.317	IMPUTED	0.973	NA
2	rs3791679	56096892	2:56096892:A:G	A	G	0.261	IMPUTED	0.990	NA
2	rs12470864	102926362	2:102926362:G:A	G	A	0.366	IMPUTED	0.993	NA
2	rs62168891	135672187	2:135672187:C:T	C	T	0.481	IMPUTED	0.875	NA
2	rs1406225	145797829	2:145797829:G:T	G	T	0.282	IMPUTED	0.982	NA
2	rs72902177	157016257	2:157016257:C:T	C	T	0.125	IMPUTED	0.981	NA
2	rs7424771	161276378	2:161276378:G:A	G	A	0.422	IMPUTED	0.974	NA
2	rs2304340	179260382	2:179260382:A:G	A	G	0.393	IMPUTED	0.906	NA
2	rs2084448*	187530520	2:187530520:T:C	T	C	0.311	IMPUTED	0.970	NA
2	rs1249096	199723365	2:199723365:G:A	G	A	0.418	IMPUTED	0.967	NA
2	rs985256*	201208692	2:201208692:A:C	A	C	0.207	IMPUTED	0.958	NA
2	rs12997625	202970250	2:202970250:C:T	C	T	0.490	IMPUTED	0.978	NA
2	rs6435952	217614730	2:217614730:A:T	A	T	0.171	IMPUTED	0.893	NA
2	rs4294980	218604356	2:218604356:G:A	G	A	0.210	GENOTYPED	0.999	0.965
2	rs2571445	218683154	2:218683154:A:G	A	G	0.392	GENOTYPED	1.000	0.987
2	rs4674407	220382700	2:220382700:C:T	C	T	0.468	IMPUTED	0.937	NA
2	rs62201738	229502197	2:229502197:A:C	A	C	0.065	IMPUTED	0.982	NA
2	rs6710301*	239441308	2:239441308:C:A	C	A	0.154	IMPUTED	0.981	NA
2	rs6431620	239604970	2:239604970:T:G	T	G	0.224	IMPUTED	0.954	NA
2	rs4308141	239881309	2:239881309:C:G	C	G	0.205	IMPUTED	0.986	NA
2	rs6437219*	241844033	2:241844033:C:T	C	T	0.485	IMPUTED	0.867	NA
2	rs6733504	242495953	2:242495953:A:G	A	G	0.443	IMPUTED	0.980	NA
3	rs2974389	13787641	3:13787641:A:G	A	G	0.422	IMPUTED	0.973	NA
3	rs73048404	25179533	3:25179533:T:G	T	G	0.135	IMPUTED	0.984	NA
3	rs1529672	25520582	3:25520582:C:A	C	A	0.158	IMPUTED	0.940	NA
3	rs17666332	29469675	3:29469675:T:G	T	G	0.290	IMPUTED	0.952	NA
3	rs12715478	55152319	3:55152319:A:G	A	G	0.387	GENOTYPED	0.999	0.978
3	rs6445932*	57879611	3:57879611:T:G	T	G	0.247	IMPUTED	0.973	NA
3	rs4132748	67455803	3:67455803:T:C	T	C	0.336	IMPUTED	0.951	NA
3	rs35480566	71583177	3:71583177:A:G	A	G	0.425	IMPUTED	0.977	NA
3	rs586936	73862616	3:73862616:G:A	G	A	0.399	IMPUTED	0.946	NA

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

3	rs12497779	98822050	3:98822050:G:T	G	T	0.219 IMPUTED	0.976	NA
3	rs1610265*	99420192	3:99420192:C:T	C	T	0.068 IMPUTED	0.980	NA
3	rs2999090	127931340	3:127931340:G:A	G	A	0.127 IMPUTED	0.871	NA
3	rs12634907*	158226886	3:158226886:A:G	A	G	0.343 IMPUTED	0.990	NA
3	rs1799807*	165548529	3:165548529:T:C	T	C	0.024 GENOTYPED	0.997	0.927
3	rs879394	168709843	3:168709843:G:T	G	T	0.234 IMPUTED	0.965	NA
3	rs78101726	169295436	3:169295436:A:G	A	G	0.142 IMPUTED	0.991	NA
3	rs6780171	185503456	3:185503456:T:A	T	A	0.280 IMPUTED	0.975	NA
4	rs62289340	7879027	4:7879027:C:T	C	T	0.454 IMPUTED	0.982	NA
4	rs12331869	56012149	4:56012149:A:G	A	G	0.172 IMPUTED	0.907	NA
4	rs62316310*	75676529	4:75676529:G:A	G	A	0.270 IMPUTED	0.954	NA
4	rs11098196	79403952	4:79403952:G:T	G	T	0.417 IMPUTED	0.963	NA
4	rs2609279	89855495	4:89855495:T:C	T	C	0.201 IMPUTED	0.931	NA
4	rs2869966	89869078	4:89869078:C:T	C	T	0.400 GENOTYPED	1.000	1.000
4	rs6533183	106133184	4:106133184:C:T	C	T	0.369 IMPUTED	0.970	NA
4	rs11722225*	106766430	4:106766430:T:C	T	C	0.062 IMPUTED	0.985	NA
4	rs34712979*	106819053	4:106819053:G:A	G	A	0.278 IMPUTED	0.859	NA
4	rs13109426	145330628	4:145330628:G:A	G	A	0.404 IMPUTED	0.964	NA
4	rs13116999	145442364	4:145442364:G:A	G	A	0.391 IMPUTED	0.939	NA
4	rs13141641	145506456	4:145506456:T:C	T	C	0.459 GENOTYPED	0.998	0.974
4	rs2353940	145740898	4:145740898:T:C	T	C	0.237 IMPUTED	0.907	NA
5	rs11739847*	609661	5:609661:G:A	G	A	0.165 IMPUTED	0.980	NA
5	rs268717	33352738	5:33352738:C:T	C	T	0.088 IMPUTED	0.880	NA
5	rs4866846	43976162	5:43976162:A:G	A	G	0.150 IMPUTED	0.843	NA
5	rs6859730	44367221	5:44367221:A:T	A	T	0.346 IMPUTED	0.942	NA
5	rs12522114	52187038	5:52187038:C:A	C	A	0.261 IMPUTED	0.973	NA
5	rs2441026	53444498	5:53444498:C:T	C	T	0.446 IMPUTED	0.953	NA
5	rs425102*	77396400	5:77396400:T:G	T	G	0.230 IMPUTED	0.987	NA
5	rs987068*	95025146	5:95025146:G:C	G	C	0.291 IMPUTED	0.940	NA
5	rs10059661	121410529	5:121410529:C:G	C	G	0.168 IMPUTED	0.932	NA
5	rs17163397	128767384	5:128767384:A:G	A	G	0.115 IMPUTED	0.972	NA
5	rs3843503*	131466629	5:131466629:T:A	T	A	0.398 IMPUTED	0.930	NA
5	rs7733410	147856522	5:147856522:G:A	G	A	0.429 IMPUTED	0.952	NA
5	rs1800888	148206885	5:148206885:C:T	C	T	0.012 IMPUTED	0.904	NA
5	rs11952673	148652302	5:148652302:G:T	G	T	0.348 IMPUTED	0.933	NA
5	rs11134766*	156908317	5:156908317:C:T	C	T	0.078 IMPUTED	0.989	NA
5	rs11134789*	156944199	5:156944199:C:A	C	A	0.327 IMPUTED	0.986	NA
5	rs10059996	170901463	5:170901463:T:G	T	G	0.342 IMPUTED	0.863	NA
5	rs79898473	179598771	5:179598771:T:C	T	C	0.328 IMPUTED	0.982	NA
6	rs1294417	6741932	6:6741932:T:C	T	C	0.431 IMPUTED	0.976	NA
6	rs2076295*	7563232	6:7563232:T:G	T	G	0.479 IMPUTED	0.965	NA
6	rs12198986	7720059	6:7720059:G:A	G	A	0.486 GENOTYPED	0.999	0.990
6	rs10498672	7797840	6:7797840:C:G	C	G	0.178 IMPUTED	0.982	NA
6	rs13198081	22017543	6:22017543:G:C	G	C	0.352 IMPUTED	0.971	NA
6	rs7752448	28301099	6:28301099:A:G	A	G	0.108 GENOTYPED	1.000	1.000
6	rs2070600	32151443	6:32151443:C:T	C	T	0.047 GENOTYPED	1.000	0.996
6	rs9689096	34188892	6:34188892:A:C	A	C	0.050 IMPUTED	0.940	NA
6	rs9357446	44447598	6:44447598:G:A	G	A	0.484 GENOTYPED	0.997	0.925
6	rs12202314	45530471	6:45530471:T:C	T	C	0.330 IMPUTED	0.970	NA
6	rs9472541	45622748	6:45622748:T:A	T	A	0.275 IMPUTED	0.990	NA
6	rs2894837*	56336406	6:56336406:A:G	A	G	0.334 IMPUTED	0.946	NA
6	rs13206405	73663814	6:73663814:C:A	C	A	0.201 GENOTYPED	1.000	0.996
6	rs2798641	109268050	6:109268050:C:T	C	T	0.203 GENOTYPED	1.000	1.000
6	rs6918725*	126990392	6:126990392:T:G	T	G	0.491 IMPUTED	0.944	NA
6	rs2627237	134339265	6:134339265:A:G	A	G	0.384 IMPUTED	0.928	NA
6	rs1102077	140271357	6:140271357:A:C	A	C	0.234 IMPUTED	0.987	NA
6	rs9385988	142560957	6:142560957:A:G	A	G	0.270 IMPUTED	0.961	NA
6	rs17280293*	142688969	6:142688969:A:G	A	G	0.023 GENOTYPED	0.998	0.824
6	rs7753012	142745883	6:142745883:T:G	T	G	0.316 IMPUTED	0.974	NA
6	rs9274247	32663518	6:32663518:G:A	G	A	NA NA	NA	NA
7	rs4318980*	7256490	7:7256490:G:A	G	A	0.433 IMPUTED	0.973	NA
7	rs4721442	15506007	7:15506007:T:G	T	G	0.183 IMPUTED	0.977	NA
7	rs4721457	15872324	7:15872324:T:C	T	C	0.136 IMPUTED	0.979	NA
7	rs559233	26848830	7:26848830:T:C	T	C	0.456 IMPUTED	0.955	NA
7	rs62454414	27182329	7:27182329:T:G	T	G	0.147 GENOTYPED	0.997	0.934
7	rs1513272*	28200097	7:28200097:C:T	C	T	0.489 IMPUTED	0.966	NA
7	rs17232687	46448518	7:46448518:T:C	T	C	0.484 IMPUTED	0.935	NA
7	rs12707691	84569510	7:84569510:C:G	C	G	0.317 IMPUTED	0.977	NA
7	rs2261360	99692993	7:99692993:G:T	G	T	0.235 IMPUTED	0.979	NA
7	rs193686*	116431427	7:116431427:C:T	C	T	0.288 IMPUTED	0.875	NA
7	rs12698403	156127246	7:156127246:G:A	G	A	0.452 IMPUTED	0.978	NA
8	rs330939	9018590	8:9018590:T:G	T	G	0.374 GENOTYPED	0.995	0.948
8	rs4128298	11823332	8:11823332:T:C	T	C	0.283 IMPUTED	0.919	NA
8	rs7465401	70367248	8:70367248:T:C	T	C	0.279 IMPUTED	0.987	NA
8	rs7838717	145504343	8:145504343:T:C	T	C	0.381 IMPUTED	0.898	NA
9	rs771662	1568941	9:1568941:T:C	T	C	0.345 IMPUTED	0.933	NA

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

9	rs1570203	4120648	9:4120648:G:A	G	A	0.464 IMPUTED	0.979	NA
9	rs7041139	18013733	9:18013733:C:T	C	T	0.312 IMPUTED	0.981	NA
9	rs1107677	23587027	9:23587027:C:T	C	T	0.497 IMPUTED	0.919	NA
9	rs28446321	98266855	9:98266855:T:A	T	A	0.092 IMPUTED	0.973	NA
9	rs72743974	98878881	9:98878881:A:G	A	G	0.165 IMPUTED	0.992	NA
9	rs57649467	101632854	9:101632854:G:A	G	A	0.387 IMPUTED	0.976	NA
9	rs1491106	109483517	9:109483517:G:T	G	T	0.382 IMPUTED	0.905	NA
9	rs10983184	119234058	9:119234058:C:T	C	T	0.352 IMPUTED	0.942	NA
9	rs967497*	131943843	9:131943843:A:G	A	G	0.299 GENOTYPED	0.999	0.982
9	rs7024579*	139100413	9:139100413:C:T	C	T	0.296 IMPUTED	0.971	NA
9	rs4073153*	139259349	9:139259349:A:G	A	G	0.473 IMPUTED	0.938	NA
10	rs7090277*	12278021	10:12278021:T:A	T	A	0.458 IMPUTED	0.969	NA
10	rs7914842	30268770	10:30268770:A:G	A	G	0.451 IMPUTED	0.914	NA
10	rs1274475	34480582	10:34480582:G:A	G	A	0.377 IMPUTED	0.854	NA
10	rs7082066	64998971	10:64998971:A:G	A	G	0.183 IMPUTED	0.947	NA
10	rs10998018*	69962954	10:69962954:G:A	G	A	0.474 IMPUTED	0.985	NA
10	rs7098573	75580014	10:75580014:G:A	G	A	0.269 IMPUTED	0.945	NA
10	rs60820984	75639578	10:75639578:C:T	C	T	0.196 IMPUTED	0.976	NA
10	rs1259605	77119039	10:77119039:C:T	C	T	0.262 IMPUTED	0.904	NA
10	rs2637254	78312002	10:78312002:G:A	G	A	0.487 IMPUTED	0.978	NA
10	rs721917	81706324	10:81706324:A:G	A	G	0.439 IMPUTED	0.983	NA
10	rs11191841	105639611	10:105639611:T:C	T	C	0.480 IMPUTED	0.976	NA
10	rs4279944	124297637	10:124297637:C:T	C	T	0.176 IMPUTED	0.932	NA
11	rs10836366	35308988	11:35308988:T:C	T	C	0.266 IMPUTED	0.991	NA
11	rs17596617	43690717	11:43690717:C:T	C	T	0.309 IMPUTED	0.967	NA
11	rs10838435	45244903	11:45244903:C:G	C	G	0.148 IMPUTED	0.934	NA
11	rs71490394*	62370155	11:62370155:G:A	G	A	0.354 IMPUTED	0.963	NA
11	rs2027761*	73036179	11:73036179:C:T	C	T	0.119 IMPUTED	0.982	NA
11	rs11234768	86448839	11:86448839:T:C	T	C	0.158 GENOTYPED	0.999	0.961
11	rs541601	126009500	11:126009500:T:C	T	C	0.175 IMPUTED	0.857	NA
12	rs56196860	2908330	12:2908330:C:A	C	A	0.020 IMPUTED	0.660	NA
12	rs12811814	4243749	12:4243749:T:C	T	C	0.458 IMPUTED	0.878	NA
12	rs10841302	19808912	12:19808912:G:C	G	C	0.462 IMPUTED	0.947	NA
12	rs7977418	28588242	12:28588242:T:C	T	C	0.445 IMPUTED	0.976	NA
12	rs1689510*	56396768	12:56396768:G:C	G	C	0.324 IMPUTED	0.976	NA
12	rs11172113*	57527283	12:57527283:T:C	T	C	0.433 GENOTYPED	0.997	0.924
12	rs1244869	65075332	12:65075332:T:G	T	G	0.346 IMPUTED	0.962	NA
12	rs12825748	65793153	12:65793153:G:C	G	C	0.294 IMPUTED	0.951	NA
12	rs11176001	66409367	12:66409367:C:A	C	A	0.130 IMPUTED	0.964	NA
12	rs56390486	85719906	12:85719906:G:A	G	A	0.276 IMPUTED	0.972	NA
12	rs9788269	94194890	12:94194890:A:G	A	G	0.244 GENOTYPED	0.999	0.965
12	rs113745635*	95554771	12:95554771:C:T	C	T	0.203 IMPUTED	0.985	NA
12	rs7970544	96242109	12:96242109:T:G	T	G	0.188 IMPUTED	0.977	NA
12	rs972936	102824921	12:102824921:T:C	T	C	0.237 IMPUTED	0.898	NA
12	rs2701110	114669870	12:114669870:C:A	C	A	0.163 IMPUTED	0.975	NA
12	rs10850377	115201436	12:115201436:G:A	G	A	0.354 IMPUTED	0.939	NA
12	rs35505	115501127	12:115501127:G:A	G	A	0.321 IMPUTED	0.952	NA
13	rs9533803	44820608	13:44820608:C:T	C	T	0.215 IMPUTED	0.946	NA
13	rs2812208	50707087	13:50707087:G:C	G	C	0.024 IMPUTED	0.972	NA
13	rs803765	71647588	13:71647588:C:A	C	A	0.297 IMPUTED	0.956	NA
13	rs4885681	80467235	13:80467235:C:T	C	T	0.237 IMPUTED	0.896	NA
13	rs11620380*	99665512	13:99665512:C:A	C	A	0.116 IMPUTED	0.989	NA
13	rs9634470	109918493	13:109918493:T:C	T	C	0.268 IMPUTED	0.985	NA
14	rs1951121	23429729	14:23429729:T:G	T	G	0.392 IMPUTED	0.971	NA
14	rs74053129	54346010	14:54346010:G:A	G	A	0.089 IMPUTED	0.939	NA
14	rs35107139	54419106	14:54419106:A:C	A	C	0.415 GENOTYPED	0.990	0.890
14	rs10141786	74817418	14:74817418:A:G	A	G	0.396 IMPUTED	0.936	NA
14	rs1756281	84338431	14:84338431:A:G	A	G	0.324 IMPUTED	0.923	NA
14	rs11160037	92512143	14:92512143:A:G	A	G	0.399 IMPUTED	0.988	NA
14	rs11621587	93098339	14:93098339:G:C	G	C	0.148 IMPUTED	0.984	NA
15	rs34245505	40397191	15:40397191:C:G	C	G	0.221 IMPUTED	0.954	NA
15	rs2304645	40716253	15:40716253:G:C	G	C	0.468 IMPUTED	0.978	NA
15	rs4924525*	41255396	15:41255396:C:A	C	A	0.481 IMPUTED	0.956	NA
15	rs2012453*	41840238	15:41840238:A:G	A	G	0.410 IMPUTED	0.951	NA
15	rs56383987	41953211	15:41953211:C:T	C	T	0.049 IMPUTED	0.861	NA
15	rs79234094	49409527	15:49409527:G:A	G	A	0.269 IMPUTED	0.874	NA
15	rs35251997	49706145	15:49706145:A:T	A	T	0.078 IMPUTED	0.945	NA
15	rs62012772	63866877	15:63866877:T:C	T	C	0.194 IMPUTED	0.944	NA
15	rs12917612*	67491274	15:67491274:C:A	C	A	0.221 IMPUTED	0.928	NA
15	rs1441358*	71612514	15:71612514:T:G	T	G	0.321 IMPUTED	0.991	NA
15	rs62015883	71803450	15:71803450:C:T	C	T	0.183 IMPUTED	0.917	NA
15	rs7176074	73833600	15:73833600:G:T	G	T	0.038 IMPUTED	0.939	NA
15	rs1896797	84274591	15:84274591:G:A	G	A	0.497 IMPUTED	0.985	NA
16	rs3751837	3583173	16:3583173:C:T	C	T	0.230 IMPUTED	0.918	NA
16	rs56104880	4361138	16:4361138:T:C	T	C	0.294 IMPUTED	0.975	NA

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

16	rs11074547	10136889	16:10136889:T:G	T	G	0.270 IMPUTED	0.990	NA
16	rs78442819	10740982	16:10740982:G:C	G	C	0.206 IMPUTED	0.880	NA
16	rs12446589*	28870962	16:28870962:G:A	G	A	0.394 IMPUTED	0.953	NA
16	rs76219171	50188929	16:50188929:G:A	G	A	0.048 GENOTYPED	0.994	0.935
16	rs35420030	53935407	16:53935407:T:C	T	C	0.053 IMPUTED	0.940	NA
16	rs11648508*	58063513	16:58063513:G:T	G	T	0.281 IMPUTED	0.935	NA
16	rs8047194	69891510	16:69891510:G:T	G	T	0.480 IMPUTED	0.980	NA
16	rs11858992	75411445	16:75411445:A:C	A	C	0.398 IMPUTED	0.957	NA
16	rs2345443	78225633	16:78225633:A:G	A	G	0.300 GENOTYPED	0.999	0.977
16	rs12918140	86403821	16:86403821:G:C	G	C	0.110 IMPUTED	0.985	NA
16	rs6539952	86579223	16:86579223:C:A	C	A	0.214 IMPUTED	0.963	NA
17	rs8082036*	3882613	17:3882613:G:C	G	C	0.495 IMPUTED	0.959	NA
17	rs4796334*	6469793	17:6469793:G:A	G	A	0.495 IMPUTED	0.884	NA
17	rs1215	7163350	17:7163350:A:G	A	G	0.140 IMPUTED	0.969	NA
17	rs4968200*	7448457	17:7448457:C:G	C	G	0.142 GENOTYPED	0.886	0.238
17	rs34351630*	16030520	17:16030520:T:C	T	C	0.456 IMPUTED	0.941	NA
17	rs2244592*	28072327	17:28072327:A:G	A	G	0.477 IMPUTED	0.936	NA
17	rs62070648	29210595	17:29210595:G:A	G	A	0.268 IMPUTED	0.951	NA
17	rs35246838	36915540	17:36915540:T:C	T	C	0.135 IMPUTED	0.953	NA
17	rs8069451*	37504933	17:37504933:T:C	T	C	0.256 IMPUTED	0.952	NA
17	rs79412431*	43940021	17:43940021:G:A	G	A	0.177 IMPUTED	0.975	NA
17	rs12945803	46552229	17:46552229:T:C	T	C	0.220 IMPUTED	0.972	NA
17	rs28519449	54195453	17:54195453:C:T	C	T	0.407 IMPUTED	0.971	NA
17	rs8068952	59286644	17:59286644:G:C	G	C	0.227 GENOTYPED	0.994	0.936
17	rs77672322	62497964	17:62497964:C:T	C	T	0.013 GENOTYPED	0.991	0.604
17	rs11653958	62686730	17:62686730:G:A	G	A	0.273 IMPUTED	0.821	NA
17	rs6501431	68976415	17:68976415:C:T	C	T	0.237 GENOTYPED	0.992	0.896
17	rs6501455	69201811	17:69201811:A:G	A	G	0.450 IMPUTED	0.969	NA
17	rs996865	69371318	17:69371318:C:T	C	T	0.094 IMPUTED	0.975	NA
17	rs9892893*	73525670	17:73525670:T:G	T	G	0.237 IMPUTED	0.882	NA
17	rs59606152*	79952944	17:79952944:C:T	C	T	0.122 IMPUTED	0.902	NA
18	rs513953	8801351	18:8801351:A:G	A	G	0.253 IMPUTED	0.902	NA
18	rs8089099	10078071	18:10078071:G:A	G	A	0.262 GENOTYPED	0.999	0.981
18	rs1985511	19816712	18:19816712:A:T	A	T	0.395 IMPUTED	0.955	NA
18	rs11082051	20234336	18:20234336:G:A	G	A	0.494 IMPUTED	0.962	NA
18	rs9947743	20708321	18:20708321:G:A	G	A	0.199 IMPUTED	0.908	NA
18	rs303752*	21074255	18:21074255:G:A	G	A	0.439 IMPUTED	0.931	NA
18	rs1668091	22290711	18:22290711:T:C	T	C	0.319 IMPUTED	0.966	NA
18	rs9807668	42827898	18:42827898:C:T	C	T	0.122 IMPUTED	0.990	NA
18	rs12607758	51022606	18:51022606:C:T	C	T	0.379 IMPUTED	0.936	NA
18	rs2202572	53566471	18:53566471:A:C	A	C	0.308 IMPUTED	0.962	NA
19	rs11085744	10819967	19:10819967:C:T	C	T	0.385 IMPUTED	0.955	NA
19	rs9636166	31829613	19:31829613:A:C	A	C	0.125 IMPUTED	0.986	NA
19	rs2967516*	36881643	19:36881643:G:A	G	A	0.296 GENOTYPED	0.999	0.984
19	rs34093919*	41117300	19:41117300:G:A	G	A	0.012 GENOTYPED	0.985	0.869
20	rs2145272	6626218	20:6626218:G:A	G	A	0.333 GENOTYPED	1.000	0.997
20	rs6032942	10745545	20:10745545:G:C	G	C	0.260 IMPUTED	0.974	NA
20	rs2236180*	25282608	20:25282608:T:C	T	C	0.197 IMPUTED	0.970	NA
20	rs4413223	30858967	20:30858967:G:A	G	A	0.165 IMPUTED	0.974	NA
20	rs143384*	34025756	20:34025756:A:G	A	G	0.433 GENOTYPED	0.998	0.973
20	rs12481092	45486817	20:45486817:C:T	C	T	0.260 IMPUTED	0.893	NA
20	rs4809221*	62372706	20:62372706:G:A	G	A	0.306 IMPUTED	0.943	NA
21	rs12627254	35368402	21:35368402:G:T	G	T	0.128 IMPUTED	0.993	NA
21	rs62213732	35675966	21:35675966:C:T	C	T	0.354 IMPUTED	0.951	NA
22	rs1978968	18448113	22:18448113:C:T	C	T	0.233 GENOTYPED	1.000	0.995
22	rs9610955*	20790723	22:20790723:C:G	C	G	0.211 IMPUTED	0.894	NA
22	rs2283847	28181399	22:28181399:C:T	C	T	0.417 IMPUTED	0.779	NA
22	rs113111175	50867711	22:50867711:C:T	C	T	0.121 IMPUTED	0.933	NA

CHROM=chromosome, rsID=reference SNP cluster ID, POS=reference position, REF=reference allele, ALT=alternative non-reference allele, SNP=CHROM:POS:REF:ALT, MAF=minor allele frequency in the specific cohort as the second most common allele count from the number of alleles in called genotypes in the specific cohort, TYPED=indicates if the variant was genotyped or imputed, R2=imputation quality as the estimated value of the squared correlation between imputed genotypes and true/unobserved genotypes, ER2=empirical R2 for genotyped variants (not calculated for imputed variants)

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

Table S2: Descriptive statistics on each study and model sample, airway inflammatory biomarker levels and air pollution exposures in the SALIA cohort.

	Sample with air pollution and genetic assessment available, but without airway inflammatory biomarkers available	Study sample on TNF- α level	Model sample on TNF- α level: women without any chronic inflammatory respiratory condition	Study sample on LTB ₄ level and the total number of cells	Model sample on LTB ₄ level and the total number of cells: women without any chronic inflammatory respiratory condition
N	533	292	212	296	214
Airway inflammatory biomarkers					
Arithmetic mean tumor necrosis factor- α (TNF- α) [pg/ml] (sd)		2.47 (2.38)	2.34 (2.36)		
Geometric mean TNF- α [pg/ml] (gsd)		1.82 (2.07)	1.72 (2.05)		
Mean log _e -TNF- α [pg/ml] (sd)		0.60 (0.73)	0.55 (0.72)		
Arithmetic mean leukotriene (LT) B ₄ [pg/ml] (sd)				866.95 (797.52)	869.76 (833.63)
Geometric mean LTB ₄ [pg/ml] (gsd)				646.31 (2.14)	638.43 (2.18)
Mean log _e -LTB ₄ [pg/ml] (sd)				6.47 (0.76)	6.46 (0.78)
Arithmetic mean total number of cells [x10 ⁵] (sd)				22.95 (26.31)	22.36 (27.24)
Geometric mean total number of cells [x10 ⁵] (gsd)				14.77 (2.65)	14.26 (2.65)
Mean log _e -total number of cells [x10 ⁵] (sd)				2.69 (0.97)	2.66 (0.98)
Study characteristics					
Mean age \pm sd	73.58 \pm 2.95	74.41 \pm 2.67	74.56 \pm 2.69	74.38 \pm 2.67	74.54 \pm 2.70
Mean body mass index [kg/m ²] \pm sd	27.31 \pm 4.38	27.48 \pm 4.49	27.30 \pm 4.52	27.56 \pm 4.55	27.40 \pm 4.62
Less than 10 years education of the participant or spouse (%)	93 (17.45)	49 (16.78)	32 (15.09)	51 (17.23)	33 (16.36)
10 years maximal education of the participant or spouse (%)	263 (49.34)	148 (50.68)	112 (52.83)	150 (50.68)	113 (52.80)
More than 10 years of the participant or spouse (%)	177 (33.21)	95 (32.53)	68 (32.08)	95 (32.09)	68 (31.78)
Ever smoker (%)	101 (18.95)	49 (16.78)	35 (16.51)	49 (16.55)	35 (16.36)
Second-hand smoking (%)	322 (60.41)	171 (58.56)	120 (56.60)	173 (58.45)	121 (56.54)
Indoor mould (%)	65 (12.20)	44 (15.07)	29 (13.68)	45 (15.20)	29 (13.55)
Unfavourable heating (%)	83 (15.57) [n=525]	45 (15.41) [n=285]	33 (15.57) [n=206]	44 (15.20) [n=289]	33 (15.42) [n=208]
Chronic inflammatory respiratory conditions	179 (33.58)	80 (27.40)	0 (0)	81 (27.70)	0 (0)
Air pollution exposure					
Median chronic NO ₂ exposure [μ g/m ³] (IQR)	29.87 (11.46)	29.83 (10.37)	29.07 (8.77)	29.83 (10.33)	28.30 (8.65)
Median chronic NO _x exposure [μ g/m ³] (IQR)	47.98 (32.28)	46.53 (27.72)	44.59 (25.16)	46.53 (27.52)	44.59 (24.90)
Median chronic PM _{2.5} exposure [μ g/m ³] (IQR)	25.48 (3.06)	25.76 (2.70)	25.54 (2.54)	25.76 (2.78)	25.51 (2.51)
Median chronic PM ₁₀ exposure [μ g/m ³] (IQR)	38.32 (3.79)	38.77 (3.03)	38.73 (3.14)	38.77 (3.01)	38.69 (3.23)
Median chronic PM _{coarse} exposure [μ g/m ³] (IQR)	13.19 (3.12)	13.35 (2.68)	13.18 (2.56)	13.35 (2.68)	13.14 (2.56)
Median chronic PM _{2.5} absorbance exposure [10 ⁻⁵ /m] (IQR)	1.94 (0.67)	1.97 (0.54)	1.92 (0.54)	1.97 (0.56)	1.91 (0.56)
<p>sd=standard deviation, gsd=geometric standard deviation, IQR=interquartile range, the total number of cells=the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum, chronic inflammatory respiratory condition=any condition of asthma, chronic bronchitis, hay fever, cough, cough with sputum or chronic obstructive pulmonary disease, NO₂=nitrogen dioxide, NO_x=nitrogen oxides, PM_{2.5/10/coarse}=particulate matter with aerodynamic diameters \leq2.5/ \leq10/ 2.5–10μm, PM_{2.5} absorbance= reflectance of PM_{2.5} filters</p> <p>Airway inflammatory biomarkers: determined in induced sputum samples</p> <p>Air pollution exposure: the mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the biomarker assessments, statistically centred across the participants</p>					

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

Table S3: The environmental main effects of chronic air pollution exposure and the polygenic main effects on natural log-transformed airway inflammatory biomarker level in elderly women using adjusted linear regression models in test dataset.

	Tumor necrosis factor- α (TNF- α) (n=194)				Airway inflammatory biomarkers Leukotriene (LT) B ₄ (n=197)										
	% change in TNF- α [pg/ml]	95% CI	beta	p-value	% change in LT _{B₄} [pg/ml]	95% CI	beta	p-value	% change in # of cells [x10 ⁵]	95% CI	beta	p-value			
Environmental main effects [IQR]¹															
NO ₂	4.08	-7.781; 18.057	0.04	-0.081;0.166	0.500	19.72	5.971; 36.206	0.18	0.058;0.309	0.005	25.86	6.396; 49.033	0.23	0.062;0.399	0.008
NO _x	5.13	-5.824; 17.821	0.05	-0.060;0.164	0.362	20.92	7.681; 35.798	0.19	0.074;0.306	0.002	25.86	7.896; 47.403	0.23	0.076;0.388	0.004
PM _{2.5}	0.00	-13.325; 15.258	0.00	-0.143;0.142	0.992	22.14	7.037; 40.074	0.20	0.068;0.337	0.004	9.42	-9.244; 31.259	0.09	-0.097;0.272	0.353
PM ₁₀	-1.00	-11.219; 11.182	-0.01	-0.119;0.106	0.908	17.35	5.338; 29.563	0.16	0.052;0.259	0.004	3.05	-10.417; 18.887	0.03	-0.110;0.173	0.659
PM _{coarse}	-5.82	-16.89; 6.184	-0.06	-0.185;0.06	0.321	23.37	8.872; 38.68	0.21	0.085;0.327	0.001	5.13	-10.863; 24.359	0.05	-0.115;0.218	0.542
PM _{2.5 absorbance}	1.01	-9.063; 12.075	0.01	-0.095;0.114	0.858	10.52	-0.499; 22.507	0.10	-0.005;0.203	0.065	8.33	-6.293; 24.11	0.08	-0.065;0.216	0.295
Polygenic main effects [IQR]															
The polygenic weights are gained from the interaction terms between each SNP and the air pollution exposure using elastic net regression models.															
NO ₂	-9.53	-20.943; 3.562	-0.10	-0.235;0.035	0.148	-0.43	-5.729; 5.127	0.00	-0.059;0.05	0.877	6.54	-12.803; 30.213	0.06	-0.137;0.264	0.537
NO _x	-14.02	-25.696; 0	-0.15	-0.297;-0.005	0.044	0.70	-8.607; 10.96	0.01	-0.090;0.104	0.888	-8.51	-25.844; 12.862	-0.09	-0.299;0.121	0.408
Polygenic risk scores²	-10.84	-21.886; 1.816	-0.11	-0.247;0.018	0.091	1.90	-6.293; 10.849	0.02	-0.065;0.103	0.661	5.07	-11.397; 24.608	0.05	-0.121;0.220	0.570
PM ₁₀	-6.92	-18.942; 6.823	-0.07	-0.210;0.066	0.309	4.94	-12.89; 26.491	0.05	-0.138;0.235	0.613	7.91	-12.803; 33.509	0.08	-0.137;0.289	0.484
PM _{coarse}	-9.42	-19.426; 1.816	-0.10	-0.216;0.018	0.098	0.95	-14.015; 18.53	0.01	-0.151;0.170	0.908	1.19	-15.802; 21.653	0.01	-0.172;0.196	0.900
PM _{2.5 absorbance}	-10.14	-21.337; 2.634	-0.11	-0.240;0.026	0.116	2.07	-14.871; 22.262	0.02	-0.161;0.201	0.825	7.36	-13.151; 32.711	0.07	-0.141;0.283	0.513

Total number of cells= the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum, CI=confidence interval, NO_x=nitrogen oxides, PM_{2.5}¹⁰_{coarse}=particulate matter with aerodynamic diameters of $\leq 2.5/ \leq 10/ 2.5-10\mu\text{m}$, PM_{2.5 absorbance}= reflectance of PM_{2.5} filters, IQR=interquartile range, **p-value**:<0.1, **p-value**:<0.05

¹= Air pollution exposure: The mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the airway inflammatory biomarker assessments, statistically centred across the participants

²= normally distributed

Adjusted for: age, body mass index (BMI in kg/m²), highest education of the participant or her spouse (low<10 years, medium=10 years, high>10 years of education), ever/never-smoking, and second-hand smoking

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

Table S4: The environmental main effects of chronic air pollution exposure and the polygenic main effects on natural log-transformed airway inflammatory biomarker level in elderly women using adjusted linear regression models (without adjustment for body mass index) in test dataset.

	Airway inflammatory biomarkers														
	Tumor necrosis factor- α (TNF- α) (n=194)			Leukotriene (LT) B ₄ (n=197)											
	% change in TNF- α [pg/ml]	beta	95% CI	p-value	% change in LT _{B₄}	beta	95% CI	p-value	% change in # of cells [x10 ⁵]	beta	95% CI	p-value			
Environmental main effects [IQR]¹															
NO ₂	4.08	-7.781; 17.939	0.04	-0.081;0.165	0.506	20.92	7.144; 37.713	0.19	0.069;0.320	0.003	25.86	6.823; 49.332	0.23	0.066;0.401	0.007
NO _x	5.13	-5.824; 17.704	0.05	-0.060;0.163	0.368	22.14	8.763; 37.026	0.20	0.084;0.315	0.001	25.86	8.22; 47.55	0.23	0.079;0.389	0.003
PM _{2.5}	0.00	-13.151; 15.373	0.00	-0.141;0.143	0.986	22.14	7.144; 40.495	0.20	0.069;0.340	0.004	9.42	-9.154; 31.259	0.09	-0.096;0.272	0.350
PM ₁₀	0.00	-10.952; 11.405	0.00	-0.116;0.108	0.939	16.18	5.127; 29.434	0.15	0.050;0.258	0.004	3.05	-10.417; 18.887	0.03	-0.110;0.173	0.663
PM _{coarse}	-5.82	-16.723; 6.29	-0.06	-0.183;0.061	0.330	23.37	9.856; 39.934	0.21	0.094;0.336	0.001	6.18	-10.417; 24.732	0.06	-0.110;0.221	0.511
PM _{2.5 absorbance}	1.01	-8.972; 12.075	0.01	-0.094;0.114	0.853	11.63	0.1; 23.491	0.11	0.001;0.211	0.050	8.33	-6.012; 24.359	0.08	-0.062;0.218	0.277
Polygenic main effects [IQR]															
The polygenic weights are gained from the interaction terms between each SNP and the air pollution exposure using elastic net regression models.															
NO ₂	-9.52	-21.022; 3.355	-0.10	-0.236;0.033	0.140	0.00	-4.972; 5.971	0.00	-0.051;0.058	0.902	6.18	-12.716; 30.343	0.06	-0.136;0.265	0.529
NO _x	-13.93	-25.77; 0	-0.15	-0.298;-0.007	0.042	2.02	-7.781; 12.075	0.02	-0.081;0.114	0.742	-8.61	-25.844; 12.75	-0.09	-0.299;0.120	0.402
Polygenic risk scores²	-11.31	-21.886; 1.613	-0.12	-0.247;0.016	0.087	3.05	-5.162; 12.187	0.03	-0.053;0.115	0.466	5.13	-11.219; 24.732	0.05	-0.119;0.221	0.559
PM ₁₀	-6.76	-18.698; 7.037	-0.07	-0.207;0.068	0.324	6.18	-12.103; 27.89	0.06	-0.129;0.246	0.543	7.25	-12.977; 33.109	0.07	-0.139;0.286	0.499
PM _{coarse}	-9.52	-19.346; 1.816	-0.10	-0.215;0.018	0.099	3.05	-12.628; 20.563	0.03	-0.135;0.187	0.751	1.01	-15.549; 21.896	0.01	-0.169;0.198	0.876
PM _{2.5 absorbance}	-9.52	-21.022; 2.84	-0.10	-0.236;0.028	0.125	4.08	-13.498; 24.483	0.04	-0.145;0.219	0.690	7.25	-13.411; 32.181	0.07	-0.144;0.279	0.534

Total number of cells= the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum, CI=confidence interval, NO₂=nitrogen dioxide, NO_x=nitrogen oxides, PM_{2.5}^{10/coarse}=particulate matter with aerodynamic diameters of $\leq 2.5/ \leq 10/ 2.5-10\mu\text{m}$, PM_{2.5 absorbance}= reflectance of PM_{2.5} filters, IQR=interquartile range, **p-value**:<0.1, **p-value**:<0.05

¹= Air pollution exposure: The mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the airway inflammatory biomarker assessments, statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges

²= normally distributed

Adjusted for: age, highest education of the participant or her spouse (low<10 years, medium=10 years, high>10 years of education), ever-/never-smoking, and second-hand smoking

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

Table S5: Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score and chronic air pollution exposure on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels in elderly women using adjusted linear regression models in test dataset.

	Tumor necrosis factor- α (TNF- α) (n=194)				Leukotriene (LT) B ₄ (n=197)				Total number (#) of cells (n=197)			
	% change in TNF- α [pg/ml]	beta	95% CI	p-value	% change in LTB ₄ [pg/ml]	beta	95% CI	p-value	% change in # of cells [$\times 10^5$]	beta	95% CI	p-value
Polygenic risk score ¹	-9.52	-20.705; 4.081	-0.10	-0.232;0.040	0.168	-1.00	-6.106; 4.603	0.755	5.13	-13.671; 28.274	0.05	-0.147;0.249
NO ₂ ²	5.13	-6.854; 19.363	0.05	-0.071;0.177	0.405	19.72	5.654; 36.07	0.005	25.86	6.396; 49.332	0.23	0.062;0.401
Polygenic risk score*NO₂	8.33	-9.607; 29.823	0.08	-0.101;0.261	0.386	3.05	-3.825; 9.417	0.437	-10.42	-28.466; 11.516	-0.11	-0.335;0.109
Polygenic risk score ¹	-11.31	-23.662; 3.149	-0.12	-0.270;0.031	0.122	0.00	-8.972; 10.076	0.988	-7.69	-25.099; 13.315	-0.08	-0.289;0.125
NO _x ²	6.18	-4.972; 19.363	0.06	-0.051;0.177	0.278	20.92	7.573; 35.663	0.002	25.86	7.466; 47.256	0.23	0.072;0.387
Polygenic risk score*NO_x	15.03	-4.209; 37.026	0.14	-0.043;0.315	0.139	8.33	-2.078; 19.722	0.123	-1.00	-21.651; 24.234	-0.01	-0.244;0.217
Polygenic risk score ¹	-11.31	-21.964; 1.816	-0.12	-0.248;0.018	0.091	0.00	-8.149; 8.981	0.991	4.08	-12.103; 23.862	0.04	-0.129;0.214
PM _{2.5} ²	0.00	-13.238; 15.488	0.00	-0.142;0.144	0.993	22.14	6.609; 40.214	0.005	8.33	-10.506; 30.213	0.08	-0.111;0.264
Polygenic risk score*PM_{2.5}	2.02	-16.806; 25.609	0.02	-0.184;0.228	0.834	1.01	-7.133; 9.966	0.805	6.18	-14.786; 33.643	0.06	-0.160;0.290
Polygenic risk score ¹	-6.76	-19.104; 6.93	-0.07	-0.212;0.067	0.310	2.02	-15.465; 22.262	0.859	7.25	-13.929; 32.711	0.07	-0.150;0.283
PM ₁₀ ²	-1.00	-11.75; 10.738	-0.01	-0.125;0.102	0.845	16.18	4.081; 28.403	0.007	4.08	-9.968; 19.602	0.04	-0.105;0.179
Polygenic risk score*PM₁₀	1.01	-14.871; 19.363	0.01	-0.161;0.177	0.928	-10.42	-25.174; 6.396	0.204	7.25	-11.662; 30.996	0.07	-0.124;0.27
Polygenic risk score ¹	-9.52	-19.587; 1.613	-0.10	-0.218;0.016	0.093	-1.00	-15.211; 16.649	0.948	1.01	-15.97; 21.774	0.01	-0.174;0.197
PM _{coarse} ²	-6.76	-17.304; 5.76	-0.07	-0.190;0.056	0.288	22.14	7.788; 38.127	0.002	5.13	-11.219; 24.234	0.05	-0.119;0.217
Polygenic risk score*PM_{coarse}	-3.92	-16.389; 10.186	-0.04	-0.179;0.097	0.564	-6.76	-23.738; 15.027	0.533	-3.92	-22.74; 20.202	-0.04	-0.258;0.184
Polygenic risk score ¹	-10.42	-21.573; 2.327	-0.11	-0.243;0.023	0.106	1.01	-15.97; 21.046	0.928	7.25	-13.843; 32.711	0.07	-0.149;0.283
PM _{2.5} absorbance ²	1.01	-9.244; 11.851	0.01	-0.097;0.112	0.884	10.52	-0.399; 23.368	0.060	8.33	-6.947; 24.982	0.08	-0.072;0.223
Polygenic risk score*PM_{2.5} absorbance	-7.69	-20.148; 5.654	-0.08	-0.225;0.055	0.236	-3.92	-18.209; 12.975	0.631	-1.00	-23.509; 28.661	-0.01	-0.268;0.252

CI=confidence interval, p-value:<0.05, the total number of cells=the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum, NO_x=nitrogen oxides, PM_{2.5/10/coarse}=particulate matter with aerodynamic diameters $\leq 2.5/ \leq 10/ 2.5-10\mu\text{m}$, PM_{2.5} absorbance=reflectance of PM_{2.5} filters

¹= Individual weighted polygenic risk scores derived by the interaction-training approach, standardized using interquartile ranges

²=Air pollutants: the mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the airway inflammatory biomarker assessments, statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges

Adjusted for: age, body mass index (BMI in kg/m²), highest education of the participant or her spouse (low<10 years, medium=10 years, high>10 years of education), ever-/never-smoking, and second-hand smoking

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

Table S6: Gene-environment interaction effects between the weighted binary polygenic risk score (genetic low-risk vs. high-risk group) and chronic air pollution exposure on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels in elderly women using adjusted linear regression models in test dataset.

	Airway inflammatory biomarkers												
	Tumor necrosis factor- α (TNF- α) (n=194)					Leukotriene (LT) B $_4$ (n=197)							
	% change in TNF- α [pg/ml]	95% CI	beta	p-value	% change in LT B $_4$ [pg/ml]	95% CI	beta	p-value	% change in # of cells [$\times 10^5$]	95% CI	beta	p-value	
Polygenic high-risk vs. low-risk group ¹	-18.13	-33.169; 0.2	-0.20	-0.403;0.002	0.054	0.23	-0.004;0.468	0.055	10.52	-16.389; 46.082	0.10	-0.179;0.379	0.483
NO $_2$ ²	-1.00	-15.802; 16.883	-0.01	-0.172;0.156	0.922	0.02	-0.257;0.292	0.899	40.49	8.546; 81.848	0.34	0.082;0.598	0.011
Polygenic high-risk vs. low-risk group*NO $_2$	12.75	-11.662; 43.764	0.12	-0.124;0.363	0.338	22.14	-10.237; 65.202	0.208	-17.30	-41.316; 15.373	-0.19	-0.533;0.143	0.261
Polygenic high-risk vs. low-risk group ¹	-17.30	-32.43; 1.715	-0.19	-0.392;0.017	0.074	18.53	-3.246; 46.375	0.101	5.13	-20.547; 39.515	0.05	-0.230;0.333	0.720
NO $_2$ ²	4.08	-10.327; 21.046	0.04	-0.108;0.191	0.593	10.52	-7.318; 32.181	0.263	33.64	7.358; 66.196	0.29	0.071;0.508	0.010
Polygenic high-risk vs. low-risk group*NO $_2$	2.02	-17.634; 27.379	0.02	-0.194;0.242	0.830	16.18	-7.04; 46.375	0.184	-11.31	-34.361; 20.683	-0.12	-0.421;0.188	0.455
Polygenic high-risk vs. low-risk group ¹	-15.63	-31.477; 3.149	-0.17	-0.378;0.031	0.098	10.52	-10.147; 35.798	0.348	13.88	-13.843; 51.135	0.13	-0.149;0.413	0.358
PM $_{2.5}$ ²	-1.00	-18.127; 20.804	-0.01	-0.200;0.189	0.959	24.61	1.715; 51.135	0.035	3.05	-22.663; 37.851	0.03	-0.257;0.321	0.827
Polygenic high-risk vs. low-risk group*PM $_{2.5}$	3.05	-22.198; 37.713	0.03	-0.251;0.320	0.813	-2.96	-25.77; 26.491	0.816	9.42	-24.573; 57.933	0.09	-0.282;0.457	0.643
Polygenic high-risk vs. low-risk group ¹	-3.92	-21.651; 18.53	-0.04	-0.244;0.170	0.726	5.13	-14.273; 29.175	0.626	16.18	-13.498; 56.518	0.15	-0.145;0.448	0.317
PM $_{10}$ ²	-1.98	-16.556; 16.067	-0.02	-0.181;0.149	0.846	17.35	3.458; 34.313	0.014	-1.00	-20.467; 24.359	-0.01	-0.229;0.218	0.962
Polygenic high-risk vs. low-risk group*PM $_{10}$	2.02	-18.86; 27.379	0.02	-0.209;0.242	0.888	-2.96	-21.416; 19.722	0.776	6.18	-20.228; 41.623	0.06	-0.226;0.348	0.677
Polygenic high-risk vs. low-risk group ¹	-11.31	-27.819; 8.763	-0.12	-0.326;0.084	0.250	27.12	1.511; 59.361	0.038	-7.69	-30.441; 21.896	-0.08	-0.363;0.198	0.566
PM $_{coarse}$ ²	-4.88	-19.988; 12.412	-0.05	-0.223;0.117	0.543	6.18	-14.273; 32.049	0.573	6.18	-15.549; 33.376	0.06	-0.169;0.288	0.610
Polygenic high-risk vs. low-risk group*PM $_{coarse}$	-1.98	-23.049; 25.232	-0.02	-0.262;0.225	0.881	22.14	-5.351; 58.091	0.125	-1.00	-29.107; 37.163	-0.01	-0.344;0.316	0.936
Polygenic high-risk vs. low-risk group ¹	-10.42	-27.312; 9.856	-0.11	-0.319;0.094	0.285	9.42	-11.927; 35.527	0.421	6.18	-21.022; 43.476	0.06	-0.236;0.361	0.681
PM $_{2.5}$ absorbance ²	4.08	-8.881; 18.294	0.04	-0.093;0.168	0.575	5.13	-12.716; 26.491	0.603	18.53	-8.424; 53.572	0.17	-0.088;0.429	0.198
Polygenic high-risk vs. low-risk group*PM $_{2.5}$ absorbance ²	-7.69	-25.174; 14.912	-0.08	-0.290;0.139	0.491	7.25	-14.358; 33.776	0.551	-13.06	-35.725; 18.649	-0.14	-0.442;0.171	0.389

CI=confidence interval, p-value:<0.1, p-value:<0.05, the total number of cells= the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum, NO $_2$ =nitrogen dioxide, PM $_{2.5}$ /10coarse=particulate matter with aerodynamic diameters of ≤ 2.5 / ≤ 10 , 2.5–10 μ m, PM $_{2.5}$ absorbance= reflectance of PM $_{2.5}$ filters

¹=Individual weighted polygenic risk scores derived by the interaction-training approach, dichotomized using the median of weighted polygenic risk score

²=Air pollutants: the mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the airway inflammatory biomarker assessments, statistically centered across the participants, standardized using interquartile ranges

Adjusted for: age, body mass index (BMI in kg/m 2), highest education of the participant or her spouse (low<10 years, medium=10 years, high>10 years of education), ever-/never-smoking, and second-hand smoking

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

Table S7: Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score and chronic air pollution exposure on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels in elderly women using linear regression models in test dataset with additional adjustment according to indoor air pollution (exposure to mould), and unfavourable heating.

	Tumor necrosis factor- α (TNF- α) (n=190)					Airway inflammatory biomarkers Leukotriene (L-T) B ₄ (n=193)								
	% change in TNF- α [pg/ml]		beta		p-value	% change in LTB ₄ [pg/ml]		beta		p-value	% change in # of cells [x 10 ⁵]		Total number (#) of cells (n=193)	
	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI
Polygenic risk score ¹	-8.61	-20.705; 5.443	-0.09	-0.232; 0.053	0.222	-1.00	-6.293; 4.603	-0.01	-0.065; 0.045	0.721	5.13	-13.498; 28.86	0.05	-0.145; 0.252
NO ₂ ²	5.13	-7.781; 20.442	0.05	-0.081; 0.186	0.439	19.72	4.603; 37.438	0.18	0.045; 0.318	0.010	22.14	2.327; 47.108	0.20	0.023; 0.386
Polygenic risk score*NO ₂	8.33	-10.863; 32.711	0.08	-0.115; 0.283	0.410	3.05	-3.729; 9.856	0.03	-0.038; 0.094	0.405	-14.79	-32.227; 6.609	-0.16	-0.389; 0.064
Polygenic risk score ¹	-8.61	-22.12; 6.503	-0.09	-0.250; 0.063	0.242	0.00	-9.516; 9.746	0.00	-0.100; 0.093	0.948	-8.61	-25.472; 13.088	-0.09	-0.294; 0.123
NO ₂ ²	7.25	-5.067; 21.896	0.07	-0.052; 0.198	0.254	22.14	7.251; 38.127	0.20	0.070; 0.323	0.003	22.14	3.355; 45.063	0.20	0.033; 0.372
Polygenic risk score*NO _x	16.18	-3.536; 41.34	0.15	-0.036; 0.346	0.114	8.33	-2.078; 20.563	0.08	-0.021; 0.187	0.118	-6.76	-26.582; 18.412	-0.07	-0.309; 0.169
Polygenic risk score ¹	-10.42	-21.73; 2.942	-0.11	-0.245; 0.029	0.124	0.00	-8.332; 8.981	0.00	-0.087; 0.086	0.995	8.33	-8.881; 29.434	0.08	-0.093; 0.258
PM _{2.5} ²	1.01	-13.151; 16.416	0.01	-0.141; 0.152	0.941	20.92	5.548; 39.654	0.19	0.054; 0.334	0.007	7.25	-11.574; 28.788	0.07	-0.123; 0.253
Polygenic risk score*PM _{2.5}	4.08	-15.549; 28.274	0.04	-0.169; 0.249	0.709	1.01	-7.04; 10.407	0.01	-0.073; 0.099	0.774	2.02	-18.535; 28.274	0.02	-0.205; 0.249
Polygenic risk score ¹	-6.76	-19.507; 7.144	-0.07	-0.217; 0.069	0.313	2.02	-16.054; 23.121	0.02	-0.175; 0.208	0.869	5.13	-15.211; 30.735	0.05	-0.165; 0.268
PM ₁₀ ²	-1.00	-11.75; 11.405	-0.01	-0.125; 0.108	0.885	15.03	3.562; 28.403	0.14	0.035; 0.250	0.010	2.02	-11.219; 18.175	0.02	-0.119; 0.167
Polygenic risk score*PM ₁₀	2.02	-14.358; 20.683	0.02	-0.155; 0.188	0.853	-10.42	-24.949; 7.251	-0.11	-0.287; 0.070	0.233	5.13	-13.584; 28.146	0.05	-0.146; 0.248
Polygenic risk score ¹	-8.61	-19.346; 2.84	-0.09	-0.215; 0.028	0.134	-1.00	-16.306; 16.183	-0.01	-0.178; 0.150	0.867	2.02	-15.465; 22.753	0.02	-0.168; 0.205
PM _{coarse} ²	-6.76	-17.799; 5.866	-0.07	-0.196; 0.057	0.283	22.14	7.144; 38.127	0.20	0.069; 0.323	0.003	3.05	-12.716; 22.507	0.03	-0.136; 0.203
Polygenic risk score*PM _{coarse}	-4.88	-17.387; 9.199	-0.05	-0.191; 0.088	0.469	-5.82	-23.509; 15.951	-0.06	-0.268; 0.148	0.574	-5.82	-24.422; 17.586	-0.06	-0.280; 0.162
Polygenic risk score ¹	-10.42	-21.886; 3.045	-0.11	-0.247; 0.030	0.126	0.00	-17.056; 20.925	0.00	-0.187; 0.190	0.988	4.08	-16.138; 29.305	0.04	-0.176; 0.257
PM _{2.5} absorbance ²	1.01	-9.787; 11.963	0.01	-0.103; 0.113	0.923	10.52	-1.094; 23.121	0.10	-0.011; 0.208	0.090	7.25	-8.057; 24.11	0.07	-0.084; 0.216
Polygenic risk score*PM _{2.5} absorbance	-8.61	-21.022; 4.917	-0.09	-0.236; 0.048	0.197	-2.96	-17.963; 13.655	-0.03	-0.198; 0.128	0.675	-5.82	-27.675; 22.385	-0.06	-0.324; 0.202

CI=confidence interval, p-value;<0.1, p-value: <0.05; the total number of cells= the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum, NO_x=nitrogen dioxide, NO₂=nitrogen oxides, PM_{2.5}/10⁶coarse=particulate matter with aerodynamic diameters ≤ 2.5 / 2.5–10 μ m, PM_{2.5} absorbance= reflectance of PM_{2.5} filters

¹=Individual weighted polygenic risk scores derived by the interaction-training approach, standardized using interquartile ranges

²=Air pollutants: the mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the airway inflammatory biomarker assessments, statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges

Adjusted for: age, body mass index (BMI in kg/m²), highest education of the participant or her spouse (low<10 years, medium= 10 years, high>10 years of education), ever/never-smoking, second-hand smoking, indoor air pollution (exposure to mould), and unfavourable heating

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

Table S8: Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score and chronic air pollution exposure on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels in elderly women using linear regression models in test dataset with no adjustment according to body mass index.

	Tumor necrosis factor- α (TNF- α) (n=190)				Airway inflammatory biomarkers Leukotriene (L-T) B ₄ (n=193)				Total number (#) of cells (n=193)						
	% change in TNF- α [pg/ml]	95% CI	beta	p-value	% change in LTB ₄ [pg/ml]	95% CI	beta	p-value	% change in # of cells [x10 ⁵]	95% CI	beta	95% CI	p-value		
Polygenic risk score ¹	-9.52	-20.785; 3.873	-0.10	-0.233;0.038	0.159	-5.446; 5.338	0.00	-0.056;0.052	0.940	0.00	-13.584; 28.274	0.05	-0.146;0.249	0.610	
NO ₂ ²	5.13	-6.854; 19.244	0.05	-0.071;0.176	0.409	6.716; 37.575	0.19	0.065;0.319	0.003	25.86	6.823; 49.481	0.23	0.066;0.402	0.007	
Polygenic risk score*NO ₂	8.33	-9.607; 29.693	0.08	-0.101;0.26	0.389	2.02	-4.113; 9.308	0.02	-0.042;0.089	0.480	-10.42	-28.395; 11.516	-0.11	-0.334;0.109	0.320
Polygenic risk score ¹	-11.31	-23.738; 2.942	-0.12	-0.271;0.029	0.115	1.01	-8.241; 10.96	0.01	-0.086;0.104	0.859	-7.69	-25.099; 13.202	-0.08	-0.289;0.124	0.435
NO ₂ ²	6.18	-4.972; 19.125	0.06	-0.051;0.175	0.284	22.14	8.546; 36.889	0.20	0.082;0.314	0.001	25.86	7.896; 47.403	0.23	0.076;0.388	0.004
Polygenic risk score*NO _x	13.88	-4.305; 36.752	0.13	-0.044;0.313	0.142	8.33	-2.274; 19.722	0.08	-0.023;0.18	0.132	-1.00	-21.494; 24.359	-0.01	-0.242;0.218	0.917
Polygenic risk score ¹	-11.31	-22.042; 1.715	-0.12	-0.249;0.017	0.088	1.01	-7.04; 10.296	0.01	-0.073;0.098	0.772	4.08	-11.927; 23.986	0.04	-0.127;0.215	0.613
PM _{2.5} ²	0.00	-13.064; 15.604	0.00	-0.140;0.145	0.974	22.14	6.29; 40.074	0.20	0.061;0.337	0.005	8.33	-10.506; 30.213	0.08	-0.111;0.264	0.424
Polygenic risk score*PM _{2.5}	2.02	-16.89; 25.483	0.02	-0.185;0.227	0.840	1.01	-7.04; 10.296	0.01	-0.073;0.098	0.773	7.25	-14.7; 33.643	0.07	-0.159;0.29	0.569
Polygenic risk score ¹	-6.76	-18.86; 7.144	-0.07	-0.209;0.069	0.325	3.05	-14.615; 23.615	0.03	-0.158;0.212	0.775	6.18	-14.101; 32.313	0.06	-0.152;0.28	0.560
PM ₁₀ ²	-1.00	-11.397; 10.96	-0.01	-0.121;0.104	0.883	15.03	3.562; 28.018	0.14	0.035;0.247	0.010	4.08	-10.058; 19.483	0.04	-0.106;0.178	0.619
Polygenic risk score*PM ₁₀	0.00	-15.126; 18.768	0.00	-0.164;0.172	0.965	-13.06	-27.24; 3.045	-0.14	-0.318;0.03	0.107	7.25	-12.19; 29.823	0.07	-0.130;0.261	0.512
Polygenic risk score ¹	-9.52	-19.587; 1.613	-0.10	-0.218;0.016	0.093	1.01	-13.843; 18.412	0.01	-0.149;0.169	0.903	1.01	-15.802; 21.896	0.01	-0.172;0.198	0.887
PM _{coarse} ²	-6.76	-17.221; 5.866	-0.07	-0.189;0.057	0.293	22.14	8.329; 38.958	0.20	0.080;0.329	0.001	5.13	-10.774; 24.608	0.05	-0.114;0.22	0.534
Polygenic risk score*PM _{coarse}	-3.92	-16.556; 9.856	-0.04	-0.181;0.094	0.533	-7.69	-25.024; 13.088	-0.08	-0.288;0.123	0.431	-3.92	-22.663; 20.322	-0.04	-0.257;0.185	0.751
Polygenic risk score ¹	-10.42	-21.337; 2.532	-0.11	-0.240;0.025	0.113	2.02	-14.615; 23.121	0.02	-0.158;0.208	0.791	6.18	-14.101; 32.049	0.06	-0.152;0.278	0.567
PM _{2.5} absorbance ²	1.01	-9.154; 11.851	0.01	-0.096;0.112	0.880	11.63	0.3; 24.234	0.11	0.003;0.217	0.045	8.33	-6.574; 25.358	0.08	-0.068;0.226	0.292
Polygenic risk score*PM _{2.5} absorbance	-8.61	-20.148; 5.654	-0.09	-0.225;0.055	0.234	-5.82	-19.507; 11.182	-0.06	-0.217;0.106	0.503	-1.00	-23.815; 27.762	-0.01	-0.272;0.245	0.917

CI=confidence interval, p-value;<0.1, p-value;<0.05, the total number of cells= the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum, NO₂=nitrogen dioxide, NO_x=nitrogen oxides, PM_{2.5/10/coarse}=particulate matter with aerodynamic diameters $\leq 2.5/ \leq 10/ 2.5-10\mu\text{m}$, PM_{2.5} absorbance= reflectance of PM_{2.5} filters

¹=Individual weighted polygenic risk scores derived by the interaction-training approach, standardized using interquartile ranges

²=Air pollutants: the mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the airway inflammatory biomarker assessments, statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges

Adjusted for: age, highest education of the participant or her spouse (low<10 years, medium=10 years, high>10 years of education), ever-/never-smoking, and second-hand smoking

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

Table S8: Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score and chronic air pollution exposure on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels in elderly women using adjusted linear regression models in test dataset excluding women with any chronic inflammatory respiratory condition.

	Tumor necrosis factor- α (TNF- α) (n=141)				Airway inflammatory biomarkers				Total number (#) of cells (n=142)									
	% change in TNF- α [pg/ml]	beta	95% CI	p-value	% change in LTB ₄ [pg/ml]	beta	95% CI	p-value	% change in # of cells [$\times 10^5$]	beta	95% CI	p-value						
Polygenic risk score ¹	9.42	-11.219;	35.798	0.09	-0.119;0.306	0.09	-0.119;0.306	0.392	-1.98	-16.473;	15.935	0.845	3.05	-12.453;	21.531	0.03	-0.133;0.195	0.712
NO ₂ ²	11.63	-1.587;	27.379	0.11	-0.016;0.242	0.087	-0.016;0.242	0.087	4.08	-9.154;	19.961	0.548	12.75	-6.387;	35.121	0.12	-0.066;0.301	0.213
Polygenic risk score*NO ₂	-18.13	-34.819;	3.252	-0.20	-0.428;0.032	0.094	-0.428;0.032	0.094	0.00	-13.843;	16.183	0.995	-3.92	-16.723;	11.405	-0.04	-0.183;0.108	0.615
Polygenic risk score ¹	9.42	-10.685;	34.582	0.09	-0.113;0.297	0.381	-0.113;0.297	0.381	-3.92	-17.304;	11.071	0.577	-13.93	-31.614;	8.546	-0.15	-0.380;0.082	0.207
NO ₂ ²	15.03	0.702;	30.213	0.14	0.007;0.264	0.041	0.007;0.264	0.041	3.05	-10.237;	19.363	0.632	15.03	-4.209;	39.097	0.14	-0.043;0.330	0.135
Polygenic risk score*NO ₂	-15.63	-33.302;	5.971	-0.17	-0.405;0.058	0.145	-0.405;0.058	0.145	0.00	-13.151;	15.373	0.988	0.00	-17.717;	21.046	0.00	-0.195;0.191	0.983
Polygenic risk score ¹	-13.93	-28.752;	4.185	-0.15	-0.339;0.041	0.127	-0.339;0.041	0.127	0.00	-15.886;	18.294	0.976	31.00	-1.292;	75.593	0.27	-0.013;0.563	0.063
PM _{2.5} ²	15.03	-2.664;	36.07	0.14	-0.027;0.308	0.102	-0.027;0.308	0.102	11.63	-5.824;	31.128	0.213	7.25	-13.411;	31.785	0.07	-0.144;0.276	0.538
Polygenic risk score*PM _{2.5}	7.25	-18.942;	43.047	0.07	-0.210;0.358	0.610	-0.210;0.358	0.610	2.02	-17.139;	25.107	0.863	2.02	-33.035;	55.116	0.02	-0.401;0.439	0.929
Polygenic risk score ¹	0.00	-13.325;	16.532	0.00	-0.143;0.153	0.949	-0.143;0.153	0.949	2.02	-16.054;	24.982	0.814	15.03	-0.1;	32.578	0.14	-0.001;0.282	0.053
PM ₁₀ ²	10.52	-2.858;	24.732	0.10	-0.029;0.221	0.134	-0.029;0.221	0.134	3.05	-9.063;	17.704	0.606	-1.98	-17.221;	15.027	-0.02	-0.189;0.140	0.772
Polygenic risk score*PM ₁₀	-5.82	-20.943;	12.524	-0.06	-0.235;0.118	0.517	-0.235;0.118	0.517	3.05	-17.881;	29.434	0.794	7.25	-7.133;	23.244	0.07	-0.074;0.209	0.351
Polygenic risk score ¹	8.33	-13.929;	35.934	0.08	-0.150;0.307	0.503	-0.150;0.307	0.503	4.08	-12.19;	23.615	0.640	37.71	11.963;	69.215	0.32	0.113;0.526	0.003
PM _{coarse} ²	5.13	-9.335;	21.167	0.05	-0.098;0.192	0.525	-0.098;0.192	0.525	4.08	-11.485;	22.14	0.637	4.08	-14.615;	27.762	0.04	-0.158;0.245	0.670
Polygenic risk score*PM _{coarse}	-4.88	-29.813;	28.788	-0.05	-0.354;0.253	0.743	-0.354;0.253	0.743	5.13	-13.498;	28.788	0.596	-7.69	-31.202;	24.359	-0.08	-0.374;0.218	0.606
Polygenic risk score ¹	-1.00	-2.955;	1.918	-0.01	-0.030;0.019	0.656	-0.030;0.019	0.656	2.02	-14.273;	21.167	0.830	12.75	1.41;	25.609	0.12	0.014;0.228	0.028
PM _{2.5} absorbance ²	16.18	1.005;	33.242	0.15	0.010;0.287	0.037	0.010;0.287	0.037	2.02	-10.685;	17.468	0.735	2.02	-14.187;	22.14	0.02	-0.153;0.200	0.791
Polygenic risk score*PM _{2.5} absorbance	1.01	-1.882;	4.496	0.01	-0.019;0.044	0.441	-0.019;0.044	0.441	8.33	-7.411;	27.634	0.311	-1.00	-12.977;	12.637	-0.01	-0.139;0.119	0.877

chronic inflammatory respiratory condition= any condition of asthma, chronic bronchitis, hay fever, cough, cough with sputum or chronic obstructive pulmonary disease, p-value<0.1, p-value<0.05, the total number of cells= the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum, NO₂=nitrogen dioxide, PM_{2.5/10coarse}=particulate matter with aerodynamic diameters $\leq 2.5/ \leq 10/ 2.5-10\mu\text{m}$, PM_{2.5} absorbance= reflectance of PM_{2.5} filters

¹=Individual weighted polygenic risk scores derived by the interaction-training approach, standardized using interquartile ranges

²=Air pollutants: the mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the airway inflammatory biomarker assessments, statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges

Adjusted for: age, body mass index (BMI in kg/m²), highest education of the participant or her spouse (low<10 years, medium=10 years, high>10 years of education), ever-/never-smoking, and second-hand smoking.

Publikation 1: Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility

Table S10: Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score including only the Sentinel SNPs belonging to causal genes and chronic air pollution exposure on natural log-transformed airway inflammatory biomarker levels in elderly women using adjusted linear regression models in test dataset.

	Airway inflammatory biomarkers														
	Tumor necrosis factor- α (TNF- α) (n=194)					Leukotriene (LT) B ₄ (n=197)									
	% change in TNF- α [pg/ml]	95% CI	beta	95% CI	p-value	% change in LTB ₄ [pg/ml]	95% CI	beta	95% CI	p-value					
Polygenic risk score ¹	-5.82	-18.535; 8.112	-0.06	-0.205;0.078	0.379	-1.98	-11.219; 8.437	-0.02	-0.119;0.081	0.714	9.42	-10.417; 33.776	0.09	-0.110;0.291	0.375
NO ₂ ²	3.05	-8.789; 16.883	0.03	-0.092;0.156	0.615	19.72	5.694; 36.206	0.18	0.055;0.309	0.005	25.86	6.078; 48.884	0.23	0.059;0.398	0.009
Polygenic risk score*NO ₂	-10.42	-23.815; 5.866	-0.11	-0.272;0.057	0.203	3.05	-8.607; 15.373	0.03	-0.090;0.143	0.651	-4.88	-26.655; 22.507	-0.05	-0.310;0.203	0.682
Polygenic risk score ¹	-6.76	-17.634; 6.396	-0.07	-0.194;0.062	0.315	-1.98	-8.698; 4.498	-0.02	-0.091;0.044	0.494	8.33	-11.219; 32.578	0.08	-0.119;0.282	0.426
NO ₂ ²	5.13	-6.106; 17.596	0.05	-0.063;0.162	0.389	20.92	7.573; 35.934	0.19	0.073;0.307	0.002	25.86	8.22; 47.846	0.23	0.079;0.391	0.004
Polygenic risk score*NO ₂	2.02	-11.662; 16.766	0.02	-0.124;0.155	0.826	2.02	-5.162; 8.872	0.02	-0.053;0.085	0.643	22.14	-5.067; 56.988	0.20	-0.052;0.451	0.122
Polygenic risk score ¹	1.01	-12.19; 15.835	0.01	-0.130;0.147	0.900	-2.96	-8.881; 3.149	-0.03	-0.093;0.031	0.324	10.52	-13.325; 40.354	0.10	-0.143;0.339	0.428
PM _{2.5} ²	-2.96	-15.465; 12.412	-0.03	-0.168;0.117	0.727	23.37	7.037; 40.776	0.21	0.068;0.342	0.004	11.63	-7.411; 34.044	0.11	-0.077;0.293	0.254
Polygenic risk score*PM _{2.5}	-24.42	-39.226; -5.824	-0.28	-0.498;-0.066	0.011	2.02	-4.113; 8.654	0.02	-0.042;0.083	0.521	-28.82	-50.49; 2.737	-0.34	-0.703;0.027	0.071
Polygenic risk score ¹	1.01	-10.952; 14.454	0.01	-0.116;0.135	0.881	-3.92	-16.973; 11.516	-0.04	-0.186;0.109	0.608	13.88	-9.335; 42.476	0.13	-0.098;0.354	0.270
PM ₁₀ ²	-1.98	-12.628; 10.076	-0.02	-0.135;0.096	0.735	17.35	5.866; 30.474	0.16	0.057;0.266	0.003	5.13	-9.063; 20.563	0.05	-0.095;0.187	0.524
Polygenic risk score*PM ₁₀	-9.52	-22.663; 5.76	-0.10	-0.257;0.056	0.211	-4.88	-16.054; 8.872	-0.05	-0.175;0.085	0.498	-21.34	-38.492; 1.207	-0.24	-0.486;0.012	0.063
Polygenic risk score ¹	-5.82	-16.64; 7.358	-0.06	-0.182;0.071	0.392	-2.96	-16.306; 12.524	-0.03	-0.178;0.118	0.690	11.63	-12.628; 41.482	0.11	-0.135;0.347	0.391
PM _{coarse} ²	-4.88	-16.473; 7.358	-0.05	-0.180;0.071	0.393	22.14	8.22; 38.403	0.20	0.079;0.325	0.002	6.18	-10.327; 24.732	0.06	-0.109;0.221	0.508
Polygenic risk score*PM _{coarse}	-1.98	-14.786; 11.739	-0.02	-0.160;0.111	0.723	-6.76	-22.818; 13.428	-0.07	-0.259;0.126	0.498	-28.11	-47.006; -1.98	-0.33	-0.635;-0.022	0.037
Polygenic risk score ¹	-1.98	-14.101; 11.071	-0.02	-0.152;0.105	0.721	-1.00	-14.358; 14.339	-0.01	-0.155;0.134	0.892	7.25	-17.469; 40.495	0.07	-0.192;0.34	0.586
PM _{2.5 absorbance} ²	3.05	-7.318; 14.111	0.03	-0.076;0.132	0.600	10.52	-0.797; 22.507	0.10	-0.008;0.203	0.073	12.75	-2.469; 30.474	0.12	-0.025;0.266	0.107
Polygenic risk score*PM _{2.5 absorbance}	-17.30	-27.964; -3.921	-0.19	-0.328;-0.046	0.010	3.05	-8.607; 15.488	0.03	-0.090;0.144	0.654	-30.93	-49.742; -4.877	-0.37	-0.688;-0.05	0.024

CI=confidence interval, p-value:<0.05, the total number of cells=the sum of eosinophils, macrophages, neutrophils and epithelial cells in induced sputum, NO₂=nitrogen dioxide, NO_x=nitrogen oxides, PM_{2.5/10/coarse}=particulate matter with aerodynamic diameters <2.5/ ≤10/ 2.5–10µm, PM_{2.5 absorbance}=reflectance of PM_{2.5} filters

¹=Individual weighted polygenic risk scores derived by the interaction-training approach, standardized using interquartile ranges, including only the Sentinel SNPs belonging to causal genes (Table 1 in [21])

²=Air pollutants: the mean of the annual average concentrations from baseline and first follow-up examinations within a time window of 15 years prior to the airway inflammatory biomarker assessments, statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges

Adjusted for: age, body mass index (BMI in kg/m²), highest education of the participant or her spouse (low<10 years, medium=10 years, high>10 years of education), ever-/never-smoking, and second-hand smoking

3 Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility, Kress, S., Kilanowski, A., Wigmann, C., Zhao, Q., Zhao, T., Abramson, M. J., Gappa, M., Standl, M., Unfried, K., Schikowski, T., Science of the Total Environment, 841: 156655, (2022)

Science of the Total Environment 841 (2022) 156655



Contents lists available at ScienceDirect

Science of the Total Environment

journal homepage: www.elsevier.com/locate/scitotenv



Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility



Sara Kress^{a,b}, Anna Kilanowski^{c,d,e}, Claudia Wigmann^a, Qi Zhao^{a,f,g}, Tianyu Zhao^c, Michael J. Abramson^g, Monika Gappa^h, Marie Standl^{c,i}, Klaus Unfried^a, Tamara Schikowski^{a,*}

^a IUF – Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Auf'm Hennekamp 50, Düsseldorf 40225, Germany

^b Medical Research School Düsseldorf, Heinrich Heine University, Universitätsstraße 1, Düsseldorf 40225, Germany

^c Institute of Epidemiology, Helmholtz Zentrum München - German Research Center for Environmental Health, Ingolstädter Landstr. 1, Neuherberg 85764, Germany

^d Institute for Medical Information Processing, Biometry, and Epidemiology; Pettenkofer School of Public Health, LMU Munich, Geschwister-Scholl-Platz 1, Munich 80539, Germany

^e Division of Metabolic and Nutritional Medicine, Dr. von Hauner Children's Hospital, University of Munich Medical Center, Lindwurmstr. 4, Munich 80337, Germany

^f Department of Epidemiology, School of Public Health, Checoo College of Medicine, Shandong University, 44 West Wenhua Road, Jinan City 250012, Shandong Province, China

^g School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, 553 St Kilda Rd, Melbourne, VIC 3004, Australia

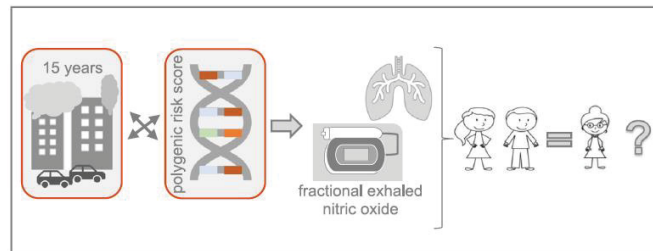
^h Department of Paediatrics, Evangelisches Krankenhaus, Kirchfeldstraße 40, Düsseldorf 40217, Germany

ⁱ German Center for Lung Research (DZL), Auhweg 130, Gießen 35392, Germany

HIGHLIGHTS

- The genetic make-up influences how air pollution affects respiratory health.
- Underlying mechanisms might differ between age stages.
- Harmful NO₂ effects for elderly women only if considering polygenic susceptibility.
- Limited G×E evidence on airway inflammation in adolescents and the elderly.
- Further G×E studies in subpopulations are required.

GRAPHICAL ABSTRACT



ARTICLE INFO

Editor: Scott Sheridan

Keywords

Air pollution
Age groups
Fractional exhaled nitric oxide
FeNO

ABSTRACT

Background and aim: The fractional exhaled nitric oxide (FeNO) concentration in the exhaled breath is a biomarker for eosinophilic airway inflammation. We explored the interplay between chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility to airway inflammation at different critical age stages.

Methods: Adolescents (15 yr) enrolled in the GINIplus/LISA birth cohorts ($n = 2434$) and 220 elderly women (75 yr on average) enrolled in the SALIA cohort with FeNO measurements available were investigated. Environmental main effects of the mean of ESCAPE land-use regression air pollutant concentrations within a time window of 15 years and main effects of the polygenic risk scores (PRS) using internal weights from elastic net regression of genome-wide

Abbreviations: ATS, American Thoracic Society; CI, confidence intervals; ESCAPE, European Study of Cohorts for Air Pollution Effects; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; GINIplus, German Infant study on the influence of Nutrition Intervention plus environmental and genetic influences on allergy development; GWAS, Genome-wide association study; G×E, Gene-environment interaction; IQR, interquartile ranges; LISA, Lifestyle-Related factors on the Immune System and the Development of Allergies in Childhood Study; NO₂, Nitrogen dioxide; PM_{2.5}, Particulate matter with aerodynamic diameters of ≤ 2.5 μm ; PM_{2.5} absorbance, the reflectance of PM_{2.5} filters; PM₁₀, Particulate matter with aerodynamic diameters of ≤ 10 μm ; PM_{coarse}, Particulate matter with aerodynamic diameters of 2.5–10 μm ; ppb, parts per billion; PRS, Polygenic risk scores; SALIA, Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging; sd, standard deviation; SNP, Single nucleotide polymorphism.

* Corresponding author.

E-mail addresses: sara.kress@IUF-Duesseldorf.de (S. Kress), anna.kilanowski@helmholtz-muenchen.de (A. Kilanowski), claudia.wigmann@IUF-Duesseldorf.de (C. Wigmann), qi.zhao@IUF-Duesseldorf.de (Q. Zhao), tianyu.zhao@med.uni-muenchen.de (T. Zhao), michael.abramson@monash.edu (M.J. Abramson), monika.gappa@evk-duesseldorf.de (M. Gappa), marie.standl@helmholtz-muenchen.de (M. Standl), klaus.unfried@IUF-Duesseldorf.de (K. Unfried), tamara.schikowski@IUF-Duesseldorf.de (T. Schikowski).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.156655>

Received 11 April 2022; Received in revised form 1 June 2022; Accepted 8 June 2022

Available online 11 June 2022

0048-9697/© 2022 Published by Elsevier B.V.

derived single nucleotide polymorphisms were investigated. Furthermore, we examined gene-environment interaction (GxE) effects on natural log-transformed FeNO levels by adjusted linear regression models.

Results: While we observed no significant environmental and polygenic main effects on airway inflammation in either age group, we found robust harmful effects of chronic nitrogen dioxide (NO₂) exposure in the GxE models for elderly women (16.2% increase in FeNO, *p*-value = 0.027). Stratified analyses found GxE effects between the PRS and chronic NO₂ exposure in never-smoker elderly women and in adolescents without any inflammatory respiratory conditions.

Conclusions: FeNO measurement is a useful biomarker to detect higher risk of NO₂-induced eosinophilic airway inflammation in the elderly. There was limited evidence for GxE effects on airway inflammation in adolescents or the elderly. Further GxE studies in subpopulations should be conducted to investigate the assumption that susceptibility to airway inflammation differs between age stages.

1. Introduction

Air pollutants can induce subclinical airway inflammation leading to systemic respiratory health impairment (Abramson et al., 2020; Hampel et al., 2015). On this pathway, high levels of nitric oxide are produced by the epithelium. Therefore, the fractional exhaled nitric oxide (FeNO) concentration in the exhaled breath is a direct biomarker for eosinophilic airway inflammation, including asthma (Dweik et al., 2011).

More recently, FeNO is being considered as a biomarker to detect air pollution-induced airway inflammation (Annesi-Maesano and Dinh-Xuan, 2016), for which children, adolescents and the elderly are particularly vulnerable groups (Hüls et al., 2019; Schraufnagel et al., 2019). So far, such epidemiological studies have mainly explored these associations for individuals with diagnosed asthma (Kim et al., 2016) and short-term air pollution effects (Abramson et al., 2020; Adamkiewicz et al., 2004; Chen et al., 2020a, 2020b). The relationships between chronic air pollution exposure and FeNO levels in healthy adolescents (Berhane et al., 2014; Liu et al., 2014; Olaniyan et al., 2020) or elderly people have not yet been fully explored (Abramson et al., 2020; Annesi-Maesano and Dinh-Xuan, 2016).

Individual polygenic susceptibility may influence the relationship between air pollution and airway inflammation. Genetic variation underlies some variability in the individual response to air pollutants and in the probability to develop respiratory impairment, including increased FeNO levels (Dweik et al., 2011; Holloway et al., 2012; Hüls et al., 2017b; Salam et al., 2015; Salam et al., 2012). In addition to the inflammation hypothesis, it is speculated that predetermined polygenic susceptibility influences the effect of air pollution on respiratory health. Therefore, gene-environment interactions (GxE) could be on an underlying pathway to adverse respiratory health (Bønnelykke and Ober, 2016). GxE studies of lung function and asthma have already been conducted (Liao et al., 2013; Morales and Duffy, 2019). However, limited evidence is available for genetic and GxE effects on FeNO levels, although heritability explains 60% of the FeNO variance in adults (Lund et al., 2007). Few studies focused on single nucleotide polymorphisms (SNPs) in specific pathways, such as relevant SNPs in nitric oxide synthesis (Salam et al., 2015; Salam et al., 2012). However, to consider the natural synergies of different genes, a genome-wide approach is used to precisely estimate individual genetic susceptibility. Between early and later age stages, the susceptibility of asthma to environmental factors likely differs biologically through different mechanisms (Ferreira et al., 2019; Gref et al., 2017; Morales and Duffy, 2019). As increased FeNO levels are associated with asthma, this pattern may be applicable to the susceptibility to airway inflammation.

Thus, the current study aimed to investigate the effects of chronic air pollution exposure on eosinophilic airway inflammation using FeNO measurements, to assess the role of polygenic susceptibility, and to compare the GxE effects in two vulnerable age groups, namely adolescents and the elderly. By using cohort data, we fitted adjusted linear interaction models with internal weighted polygenic risk scores (PRS) based on genome-wide derived SNPs, and the mean of average concentrations of air pollutants from multiple time points within a time window of 15 years before FeNO measurements at ages 15 and about 75 years.

2. Material and methods

2.1. Study population and fractional exhaled nitric oxide measurement

2.1.1. Adolescents

The study individuals were based on two ongoing population-based birth cohorts of healthy, mature neonates with normal birth weight in Munich and Wesel. In the German Infant study on the influence of Nutrition Intervention plus environmental and genetic influences on allergy development (GINIplus), a total of 5991 neonates were recruited in obstetric clinics between September 1995 and July 1998. The Lifestyle-Related factors on the Immune System and the Development of Allergies in Childhood (LISA) study included a total of 3097 neonates, recruited from obstetric clinics in Munich, Wesel, Leipzig, and Bad Honnef between November 1997 and January 1999. The study areas of the included cohorts are presented in Fig. S1. The studies have been approved by local Ethics Committees (Bavarian-Board of Physicians, University of Leipzig, Board of Physicians of North-Rhine-Westphalia). We received written informed consent from all participants and their parents. Further details of the cohorts have been described elsewhere (Heinrich et al., 2012). Data from these two cohorts at birth and follow-up examinations in the 6th, 10th, and 15th years of life were pooled for Wesel (GINIplus/LISA north: *n* = 3390) and Munich (GINIplus/LISA south: *n* = 4413) considering their harmonised designs. Study individuals were restricted to 1034 participants in GINIplus/LISA north and 1400 participants in GINIplus/LISA south with available FeNO measurement at the follow-up examination at 15 years (carried out between the years 2011 and 2013). Due to differences in genotyping platforms and following the aim to model the mean effects of German adolescents, we performed a meta-analysis of GINIplus/LISA north and south (Fig. S2).

FeNO was determined in line with the recommendations of the American Thoracic Society (ATS) (ATS/ERS, 2005). Using the NIOX MINO equipment (Aerocrine, Solna, Sweden), FeNO was measured during a controlled expiration at 50 ± 5 ml/s over 6 s. Inclusion criteria were dependent on the influencing factors, i.e. no nitrate-rich food intake, no asthma medications in the last 4 h, and no spirometry or bronchial challenge before the measurement.

2.1.2. Elderly women

The ongoing cohort Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging (SALIA) included 4874 women aged 55 years living between years 1985 and 1994 in the Ruhr area and the adjacent Münsterland in Germany (Fig. S1). Details of the SALIA study have been described elsewhere (Schikowski et al., 2010; Teichert et al., 2013). The study has been approved by the Ethics Committees of the Ruhr University, Bochum, and the Heinrich Heine University, Düsseldorf. We received written informed consent from all participants. In the current study, data from baseline, the first (year 2006), and second follow-up examinations (years 2007–2010) were used. The study individuals were restricted to 220 women with FeNO measurement available at the second follow-up examination (mean age = 75 years) (Fig. S2). FeNO was assessed following the ATS recommendations (ATS/ERS, 2005). NIOX FLEX equipment for 196 women and EcoMedics (Eco Medics AG, Duernten, Switzerland) for

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

S. Kress et al.

Science of the Total Environment 841 (2022) 156655

24 women were used. Exclusion criteria were smoking or respiratory infections immediately before the measurement.

Both included study populations were recruited within cohort studies in Germany from similar locations under comparable ethical requirements and data management processes. To compare the GxE effects in these two vulnerable age groups, we described the comparability of each component in the following method sections. Details on the FeNO measurement procedure and comparisons between the different devices are provided in the online supplement (p1). Higher FeNO levels indicate airway inflammation.

2.2. Assessments of air pollution exposure

In this study, we estimated individual exposures to nitrogen dioxide (NO₂), particulate matter with a median aerodynamic diameter of ≤ 2.5 μm or ≤ 10 μm (PM_{2.5} or PM₁₀), particulate matter with diameters of 2.5–10 μm (visible as dust or haze with appropriate lighting (Schraufnagel et al., 2019)) (PM_{coarse}), and the reflectance of PM_{2.5} filters (PM_{2.5} absorbance). Annual average concentrations of the five air pollutants at participants' residential addresses were derived for both included study populations from land-use regression models assigned within the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). Details of measurements have been described before (Beelen et al., 2014; Eeftens et al., 2012) and are summarised in the online supplement (p1). To model chronic air pollution exposure, we used the mean of annual averages from available multiple time points within a time window of 15 years before the FeNO measurement statistically centred across the participants. Higher concentrations of air pollution represented higher exposure and were standardized in cohort-specific interquartile ranges (IQR).

2.3. Assessments of polygenic risk scores

Genome-wide genotyping (GINIplus/LISA north: Infinium Global Screening Array, GINIplus/LISA south and SALIA: Axiom Precision Medicine Research) and quality control (Reed et al., 2015) were performed and imputed against the Haplotype Reference Consortium using the Michigan Imputation Server (Das et al., 2016). The selection of relevant SNPs was based on the genome-wide association study (GWAS) of lung function and chronic obstructive pulmonary disease (Shrine et al., 2019) that identified 279 SNPs (Table S1). In sensitivity analyses, we tested SNPs based on a GWAS of childhood-onset and adult-onset asthma (Ferreira et al., 2019) (Tables S2 and S3). PRS were defined as the weighted sum of the individual number of risk alleles of the selected SNPs. To calculate the PRS, the genetic risk score-interaction-training approach as suggested by Hüls et al. (2017a) was used. A higher PRS represented a higher number of risk alleles and was standardized in cohort-specific IQRs (see online supplement (p1–3)).

2.4. Statistical analysis

Descriptive statistics on the study individuals, FeNO levels, and air pollution exposures are presented in Table 1. The FeNO values in parts per billion (ppb) were natural log-transformed (log_e) due to skewed distributions. Linear regression models were fitted to log_e-FeNO with each air pollutant separately to avoid collinearity between pollutants. We performed a random-effects model meta-analysis of GINIplus/LISA north and south to model the mean effects of adolescents (Borenstein et al., 2010) using the estimator proposed by Paule & Mandel as recommended by Veroniki et al. in their qualitative evaluation of existing meta-analyses (Veroniki et al., 2016). All models were adjusted for potential confounders (cohort dependent)

Table 1
Description of the study individuals, FeNO levels and air pollution exposures.

	GINIplus/LISA		SALIA
	GINIplus/LISA north	GINIplus/LISA south	
N	1034	1400	220
Arithmetic mean FeNO [ppb] (sd)	20.2 ± 17.7	25.7 ± 22.9	19.3 ± 16.3
Geometric mean FeNO [ppb] (geometric sd)	16.1 ± 1.8	20.5 ± 1.9	15.3 ± 1.9
Mean log _e -FeNO (sd)	2.8 ± 0.6	3.0 ± 0.6	2.7 ± 0.7
Study characteristics			
Female (%)	538 (52.0)	703 (50.2)	220 (100)
Mean age [years] ± sd	15.0 ± 0.3	15.1 ± 0.3	74.7 ± 2.6
Mean height [cm] ± sd	172.5 ± 8.2	170.8 ± 8.3	162.5 ± 60.1
Mean weight [kg] ± sd	63.7 ± 12.8	60.4 ± 10.4	72.8 ± 13.7
<10 years maximal education of parents/ Highest education of the participant or spouse (%) ¹	94 (9.1)	53 (3.8)	37 (16.8)
10 years maximal education of parents/ Highest education of the participant or spouse (%) ¹	398 (38.5)	244 (17.4)	108 (49.1)
>10 years maximal education of parents/ Highest education of the participant or spouse (%) ¹	540 (52.2)	1100 (78.5)	73 (33.2)
Maternal smoking during pregnancy/ Ever smoker (%) ¹	140 (13.5)	158 (11.3)	48 (21.8)
Second-hand smoking exposure early in life/ Second-hand smoking exposure (%) ¹	278 (26.9)	192 (13.7)	117 (53.2)
Exposure to indoor mould in early life/ Exposure to indoor mould (%) ¹	134 (13.0)	263 (18.8)	26 (11.8)
Residential moves (%)	106 (10.3)	205 (14.4)	3 (1.4)
Air pollution exposure			
Median chronic NO ₂ exposure [μg/m ³] (IQR)	23.4 (3.1)	19.6 (6.3)	31.1 (9.4)
Median chronic PM _{2.5} exposure [μg/m ³] (IQR)	17.3 (0.9)	13.3 (0.9)	25.9 (2.4)
Median chronic PM ₁₀ exposure [μg/m ³] (IQR)	25.3 (1.4)	20.4 (2.4)	38.8 (2.4)
Median chronic PM _{coarse} exposure [μg/m ³] (IQR)	8.4 (0.6)	6.3 (1.5)	13.6 (2.3)
Median chronic PM _{2.5} absorbance exposure [10 ⁻⁵ /m] (IQR)	1.2 (0.2)	1.6 (0.2)	2.0 (0.5)

FeNO = fractional exhaled nitric oxide, ppb = parts per billion, sd = standard deviation, NO₂ = nitrogen dioxide, PM_{2.5/10/coarse} = particulate matter with a median aerodynamic diameter of ≤ 2.5/ ≤ 10/ 2.5–10 μm, PM_{2.5} absorbance = absorbance of PM_{2.5} and determined as the reflectance of PM_{2.5} filters, IQR = interquartile range. All participants with available FeNO measurements at age 15 (GINIplus/LISA (north and south)) or at mean age 75 (SALIA) were included in the analysis. Chronic air pollution exposure = the mean of the annual average concentrations of air pollutants from available multiple time points within a time window of 15 years prior to the FeNO measurement statistically centred across the participants.

¹ = appropriate covariates in GINIplus/LISA (north and south) or SALIA.

All results will be based on random-effects model meta-analysis of GINIplus/LISA north and GINIplus/LISA south.

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

S. Kress et al.

Science of the Total Environment 841 (2022) 156655

selected a priori (Abramson et al., 2020; Dweik et al., 2011; Kim et al., 2016; Nerpin et al., 2019) including sex, age, height, weight, education, smoking, indoor air pollution, residential moves, and FeNO device (see online supplement for definitions and comparability (p4)). For both age groups, we investigated on \log_e FeNO the:

- 1) environmental main effect of an IQR-increase in chronic air pollution exposure
- 2) polygenic main effect of an IQR-increase in the PRS using the test dataset
- 3) GxE effects via a multiplicative interaction term between chronic air pollution exposure and the PRS using the test dataset

Percentage changes of FeNO (back transformed) and *p*-values are presented. *P*-values < 0.05 (two-sided) were considered as statistically significant. R version 4.1.2 (R Core Team, 2021) was used for all statistical analyses.

2.5. Sensitivity analysis

First, to exclude selection bias within each study, descriptive analyses were conducted of participants included with genotyped data and further on those participants included in the following stratified analyses. Second, we tested the role of dichotomized polygenic risk (high-risk vs. low-risk group) where the group assignment was conducted according to the median of continuous PRS. Third, we compared the GxE effects using the same participants, but asthma-related SNPs based on a GWAS (Ferreira et al., 2019). Finally, we performed stratified GxE analyses to investigate potential effect modification according to chronic inflammatory respiratory conditions (Abramson et al., 2020) (e.g. asthma) and smoking (see online supplement (p4)) (Shrine et al., 2019).

3. Results

Between the 1034 and 1400 participants included in GINIplus/LISA north and south, gender, age, height, and weight did not differ (Table 1). However, there were more adolescents with parents on the highest education level in the south (78.5 %) compared to the north (52.2 %), and fewer with second-hand smoking exposure in early life (13.7 % vs 26.9 %). Compared to the parents of adolescents, the 220 women included from the SALIA study (with a mean age of 74.7 and a range of 8.9 years) had less education and higher second-hand smoke exposure. The geometric mean FeNO levels (geometric standard deviation) in ppb were 16.1 (1.8) in GINIplus/LISA north, 20.5 (1.9) in GINIplus/LISA south, and 15.3 (1.9) in SALIA, where levels >35 in children (GINIplus/LISA north: 11.6 %, GINIplus/LISA south: 16.7 %) or >50 ppb in adults (SALIA: 5.5 %) would indicate eosinophilic airway inflammation (Dweik et al., 2011). For all air pollutants, the chronic exposures were highest in the elderly women, followed by the adolescents in the GINIplus/LISA north and lowest for adolescents enrolled in the south. Compared to the annual limits for PM_{2.5}, PM₁₀, and NO₂ of the European Union (RL 2008/50/EG) (The European Parliament and the Council, 2008), the median chronic exposures were below the cut-off for the adolescents in both regions, but not for the elderly. However, with regard to the revised annual air quality guidelines of the World Health Organization, all of the median air pollution exposures were higher than recommended (World Health Organization, 2021).

The adjusted environmental main effects for an IQR-increase in chronic air pollution exposure on FeNO levels are given in Table S4. No significant associations were found. Fig. 1 shows the percentage changes on FeNO levels with respect to each air pollutant in adolescents, which are minimal. In the elderly women, trends of increasing FeNO levels from 2.4 % associated with chronic exposure to PM_{coarse} (*p*-value = 0.639) to 9.6 % associated with chronic exposure to NO₂ (*p*-value = 0.087), and 11.8 % associated with chronic exposure to PM_{2.5} (*p*-value = 0.083) were shown.

We found no significant polygenic main effects for either age group (Table S5). The GxE effects on FeNO levels are given in Table S6. We

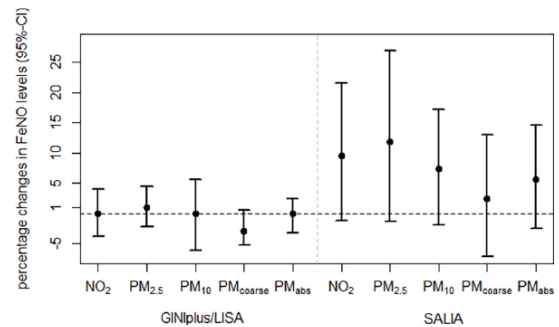


Fig. 1. Chronic air pollution exposure on percentage changes in FeNO levels with their corresponding 95 % confidence intervals in the different age groups. FeNO = fractional exhaled nitric oxide, CI = confidence intervals, NO₂ = nitrogen dioxide, PM_{2.5/10/coarse} = particulate matter with a median aerodynamic diameter of ≤2.5/ ≤10/ 2.5–10 μm, PM_{abs} = PM_{2.5 absorbance} = reflectance of PM_{2.5} filters GINIplus/LISA: Results of random-effects model meta-analysis of GINIplus/LISA north and GINIplus/LISA south All participants with available FeNO measurement at age 15 (GINIplus/LISA, *n* = 2190) or at mean age 75 (SALIA, *n* = 217) were included in the analysis Adjusted for sex (only in GINIplus/LISA), age, height, weight, education, (maternal) smoking, second-hand smoking, indoor air pollution, residential moves, and device for FeNO measurement (only in SALIA).

found no significant GxE effects, however including both the genetic and environmental factors in the GxE model, the effect of NO₂ in the elderly women was statistically significant showing an increase in FeNO levels of 16.2 % per one IQR-increase in NO₂ exposure (*p*-value = 0.027) (Fig. 2).

The results of sensitivity analyses indicated the selection bias should be minimal (Table S7). The trends were fairly robust in sensitivity analyses (Table S8). The analysis of the same GxE model using dichotomized PRS (high-risk vs. low-risk group) confirmed the harmful effect of NO₂ in the elderly women, with an increase of 31.0 % in FeNO levels (*p*-value = 0.012). This effect was also shown in the analysis using SNPs based on a GWAS of asthma (17.4 % increase in FeNO levels, *p*-value = 0.019) (Fig. 2).

Restricting to women who never smoked showed significant GxE effects with chronic exposure to NO₂ (20.9 %, *p*-value_{interaction} = 0.012). The harmful effect of chronic exposure to NO₂ on FeNO levels increased per IQR-increase in the PRS (Fig. S3). However, including participants without inflammatory respiratory conditions showed significant effects in the adolescents, but not in the elderly women. Chronic exposure to NO₂ increased the FeNO level by 12.8 % (*p*-value = 0.008), while the PRS decreased the

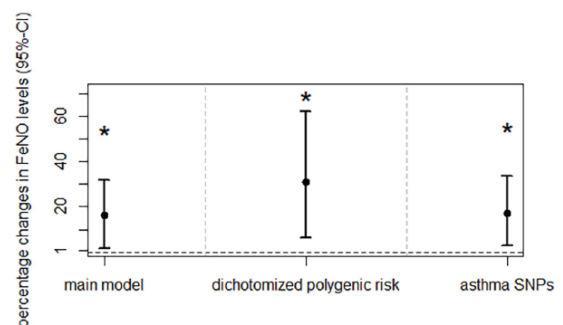


Fig. 2. Chronic NO₂ exposure on percentage changes in FeNO levels with their corresponding 95 % confidence intervals in the elderly women using different models. FeNO = fractional exhaled nitric oxide, NO₂ = nitrogen dioxide (standardized using interquartile ranges), CI = confidence intervals, *n* = 141 Adjusted for age, height, weight, education, smoking, second-hand smoking, indoor air pollution, residential moves, and device for FeNO measurement.

FeNO level by 3.9 % (p-value < 0.001), and the GxE effect was also negative (-3.0 %, p-value_{interaction} = 0.003).

4. Discussion

In this study, we have explored the interplay between chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility to eosinophilic airway inflammation in different age groups using FeNO measurements. While we observed no significant environmental or polygenic main effects on airway inflammation in either age group, we found robust harmful effects of chronic exposure to NO₂ for elderly women, only when considering the polygenic susceptibility in the model. Stratified analyses of women who never smoked indicated that the harmful effect of chronic exposure to NO₂ on airway inflammation increased with more risk alleles in PRS. In adolescents without any inflammatory respiratory conditions, we also found harmful effects of chronic exposure to NO₂. However, a higher number of risk alleles decreased the risk of airway inflammation, as well as the effect of NO₂ on airway inflammation.

In line with the inflammation hypothesis, evidence suggests that FeNO measurement is a useful biomarker to detect air pollution-induced airway inflammation (Annesi-Maesano and Dinh-Xuan, 2016). So far, most studies have explored associations for individuals with asthma (Kim et al., 2016) or examined short-term effects for healthy individuals (Abramson et al., 2020; Adamkiewicz et al., 2004; Chen et al., 2020a, 2020b). For example, in 50–65 year old Beijing residents, FeNO levels were positively associated with short-term PM_{2.5} (Chen et al., 2020b). Annual exposures to PM_{2.5}, PM_{2.5} absorbance, and PM₁₀ were cross-sectionally associated with higher FeNO levels in our elderly women (Abramson et al., 2020). However, the effect of chronic exposures in healthy adolescents and the elderly were not fully explored (Abramson et al., 2020).

There are arguments to focus on long-term air pollution. First, effects take some time to impair the respiratory system via physiological pathways (Schraufnagel et al., 2019). Furthermore, long-term effects are already verified, as air pollution in childhood affects lung growth over time, resulting in airflow limitation into adulthood (Schraufnagel et al., 2019). And the duration of air pollutant effects has not yet been well examined. So far on the long-term exposure level, changes in annual average concentrations of 24 h average PM_{2.5} and NO₂ in schoolchildren were associated with higher FeNO levels (Berhane et al., 2014). In a study of schoolchildren in South Africa, the annual NO₂ levels in child's home increased the chance for FeNO >35 ppb after 12 months independent of PM_{2.5} exposure (Olaniyan et al., 2020). Our results were consistent with our previous study in GINIplus/LISA that showed only a significant association for 24 h PM₁₀, but not for annual average air pollution and FeNO levels (Liu et al., 2014).

Polygenic susceptibility influences the effect of air pollution on respiratory health (Dweik et al., 2011; Holloway et al., 2012). Few existing studies focused on SNPs in specific pathways (no overlap with the SNPs included here), such as the endoplasmic reticulum stress pathway, where genetic variations might play a role in air pollution-induced airway inflammation biomarkers in elderly women (Hüls et al., 2017b). Including seven SNPs relevant to nitric oxide synthesis, an interrelated effect with short-term PM_{2.5} exposure was found in 940 children (6–11 years old) (Salam et al., 2012). For children enrolled in the same cohort, an association between fewer surrounding roads and lower FeNO levels was found for an increasing number of nitric oxide synthase promoter haplotype copies (Salam et al., 2015).

However, to consider natural synergies of genes, genome-wide derived GxE effects have been more recently investigated using summary statistics from GWAS as external weights. But often, GWAS do not exist for specific outcomes and appropriate population characteristics as sex, age and ethnicity (Pasman et al., 2019). So far, only one GWAS on FeNO (8858 individuals, 5–15 years, including GINIplus/LISA south) identified three SNPs (rs3751972, rs944722, rs8069176) (van der Valk et al., 2014). Furthermore, SNPs that were only important in areas with low air pollution may not reach significance in a GWAS, but would be identified in genome-wide association interaction studies and genome-wide by environmental interaction studies (Gref et al., 2017). Consequently, they are necessary to

identify FeNO-relevant genetic variants. Due to the lack of external weights, we followed the suggestions by Hüls et al. (2017a) to use the interaction-training approach. Although we indicated the selection bias should be minimal, models considering the PRS are based on a different and smaller sample than the environmental main effect models.

Based on our study, there was no evidence for polygenic main effects on airway inflammation in adolescents or the elderly. However, this study adds new insights by considering an exposure window of 15 years before the FeNO measurement and showing air pollution effects only when considering the polygenic susceptibility. This study underlines the role of NO₂ compared to PMs on eosinophilic airway inflammation using FeNO measurements, which is consistent with previous results in adolescents (Olaniyan et al., 2020) and plausible with regard to biological pathways.

To our knowledge, this is the first study comparing GxE effects in two critical age stages, namely adolescents and the elderly. We found, that elderly women were more vulnerable to NO₂ exposure. Additionally, we found that more risk alleles in PRS increased the harmful effect of chronic exposure to NO₂ on airway inflammation in elderly women who never smoked, hence smoking could cover the polygenic effect. In adolescents without any respiratory inflammatory conditions such as wheezing, runny nose without having a cold, hay fever, asthma, atopic family history, a higher PRS decreased the risk of airway inflammation. Whereas in adolescents in general this pattern was not seen. One possible explanation could be that the PRS is more of a risk for such respiratory inflammatory conditions associated with neutrophilic inflammation. If inflammatory diseases were not manifest by the age of 15, then a higher number of those risk alleles might be more protective rather than a risk for airway inflammation. However, studies on specific biomarkers distinguishing eosinophilic and neutrophilic airway inflammation are required to examine this assumption.

Our results strengthen the hypothesis (Ferreira et al., 2019; Gref et al., 2017; Morales and Duffy, 2019) that the susceptibility to airway inflammation, comparable to the susceptibility to asthma, may differ biologically through different mechanisms between age stages. Air pollution may not influence the same genetic pathways in adolescents as in older age, and different polygenic variants may influence inflammation pathways associated with air pollution differently between age stages. Further GxE studies in subpopulations are required to explore the interplay between chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility to airway inflammation at different critical age stages.

4.1. Strengths and limitations

The comparability was one of the greatest strengths reducing bias across the samples: FeNO represented an objective measurement and was assessed following ATS guidelines. Air pollutants were modelled within the ESCAPE study. Nearly the same SNPs were included in the PRS of the samples.

However, there were also some limitations. The effects on elderly women could be underestimated due to the higher proportion of women with low air pollution exposures and good respiratory health in the SALIA follow-up examination. Two FeNO devices were used in SALIA, where potential differences were reduced by including the device as a covariate. FeNO measurement was used as a biomarker for higher risk of eosinophilic airway inflammation, while direct interpretation regarding a current status of eosinophilic airway inflammation would require further measurements such as blood eosinophil counts. The PRS did not show enough variation to conduct some GxE sensitivity analyses. Possible lack of statistical power due to the small sample sizes could be a reason for not identifying associations and interaction effects.

5. Conclusions

Based on our findings, FeNO measurement is a useful biomarker to detect higher risk of NO₂-induced eosinophilic airway inflammation in the elderly. There was limited evidence for GxE effects on eosinophilic airway inflammation in adolescents or the elderly. However, we found indications for GxE effects with chronic NO₂ exposure in adolescents without any

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

S. Kress et al.

Science of the Total Environment 841 (2022) 156655

inflammatory respiratory conditions and in elderly women who never smoked. Further GxE studies including genome-wide derived SNPs and focusing on subpopulations are necessary to further investigate the assumption that susceptibility to airway inflammation differs between age stages through different biological mechanisms.

Data sharing statement

Requests for additional data should be addressed to the corresponding author.

Funding

The GINIplus study was mainly supported for the first 3 years of the Federal Ministry for Education, Science, Research and Technology (interventional arm) and Helmholtz Zentrum München (former GSF) (observational arm). The 4 year, 6 year, 10 year and 15 year follow-up examinations of the GINIplus study were covered from the respective budgets of the 5 study centres (Helmholtz Zentrum München (former GSF), Research Institute at Marien-Hospital Wesel, LMU Munich, TU Munich and from 6 years onwards also from IUF - Leibniz Research-Institute for Environmental Medicine at the University of Düsseldorf) and a grant from the Federal Ministry for Environment (IUF Düsseldorf, FKZ 20462296). Further, the 15 year follow-up examination of the GINIplus study was supported by the Commission of the European Communities, the EU 7th Framework Programme: MeDALL project, and as well by the companies Mead Johnson and Nestlé.

The LISA study was mainly supported by grants from the Federal Ministry for Education, Science, Research and Technology and in addition from Helmholtz Zentrum München (former GSF), Helmholtz Centre for Environmental Research - UFZ, Leipzig, Research Institute at Marien-Hospital Wesel, Pediatric Practice, Bad Honnef for the first 2 years. The 4 year, 6 year, 10 year and 15 year follow-up examinations of the LISA study were covered from the respective budgets of the involved partners (Helmholtz Zentrum München (former GSF), Helmholtz Centre for Environmental Research - UFZ, Leipzig, Research Institute at Marien-Hospital Wesel, Pediatric Practice, Bad Honnef, IUF - Leibniz-Research Institute for Environmental Medicine at the University of Düsseldorf) and in addition by a grant from the Federal Ministry for Environment (IUF Düsseldorf, FKZ 20462296). Further, the 15-year follow-up examination of the LISA study was supported by the Commission of the European Communities, the EU 7th Framework Programme: MeDALL project.

The research leading to the ESCAPE results has received funding from the European Community's Seventh Framework Program (FP7/2007–2011) under grant agreement number: 211250.

The SALLIA cohort study was supported by grants from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) [HE-4510/2-1, KR 1938/3-1, LU 691/4-1 and SCHI 1358/3-1], the Ministry of the Environment of the state North Rhine-Westphalia (Düsseldorf, Germany), the Federal Ministry of the Environment (Berlin, Germany), the German Social Accident Insurance (DGUV) [VT 266.1], the European Community's EC Seventh Framework Programm (FP7/2007–2011) under grant agreement number [211250] and the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF).

CRediT authorship contribution statement

Sara Kress: Conceptualization, Methodology, Software, Formal analysis, Investigation, Writing – original draft, Visualization. **Anna Kilanowski:** Validation, Investigation, Writing – review & editing. **Claudia Wigmann:** Methodology, Validation, Writing – review & editing. **Qi Zhao:** Validation, Writing – review & editing. **Tianyu Zhao:** Validation, Writing – review & editing. **Michael J. Abramson:** Validation, Writing – review & editing. **Monika Gappa:** Validation, Writing – review & editing. **Marie Standl:** Validation, Resources, Data curation, Writing – review & editing, Supervision. **Klaus Unfried:** Validation, Writing – review & editing, Supervision. **Tamara Schikowski:** Conceptualization, Methodology, Resources, Data

curation, Writing – review & editing, Supervision, Project administration, Funding acquisition.

Declaration of competing interest

Michael Abramson holds investigator-initiated grants for unrelated research from Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Sanofi and GSK. He has undertaken an unrelated consultancy for Sanofi and received a speaker's fee from GSK. The other authors have no competing interests to declare.

Acknowledgements

The authors thank all the families for their participation in the GINIplus study. Furthermore, we thank all members of the GINIplus Study Group for their excellent work. The GINIplus Study group consists of the following: Institute of Epidemiology, Helmholtz Zentrum München, German Research Center for Environmental Health, Neuherberg (Heinrich J. Brüske I, Schulz H, Flexeder C, Zeller C, Standl M, Schnappinger M, Ferland M, Thiering E, Tiesler C); Department of Pediatrics, Marien-Hospital, Wesel (Berdel D, von Berg A); Ludwig-Maximilians-University of Munich, Dr. von Hauner Children's Hospital (Koletzko S); Child and Adolescent Medicine, University Hospital rechts der Isar of the Technical University Munich (Bauer CP, Hoffmann U); IUF - Environmental Health Research Institute, Düsseldorf (Schikowski T, Link E, Klümper C, Krämer U, Sugiri D).

The authors thank all the families for their participation in the LISA study. Furthermore, we thank all members of the LISA Study Group for their excellent work. The LISA Study group consists of the following: Helmholtz Zentrum München, German Research Center for Environmental Health, Institute of Epidemiology, Munich (Heinrich J. Schnappinger M, Brüske I, Ferland M, Schulz H, Zeller C, Standl M, Thiering E, Tiesler C, Flexeder C); Department of Pediatrics, Municipal Hospital "St. Georg", Leipzig (Borte M, Diez U, Dorn C, Braun E); Marien Hospital Wesel, Department of Pediatrics, Wesel (von Berg A, Berdel D, Stiers G, Maas B); Pediatric Practice, Bad Honnef (Schaaf B); Helmholtz Centre of Environmental Research - UFZ, Department of Environmental Immunology/Core Facility Studies, Leipzig (Lehmann I, Bauer M, Röder S, Schilde M, Nowak M, Herberth G, Müller J); Technical University Munich, Department of Pediatrics, Munich (Hoffmann U, Paschke M, Marra S); Clinical Research Group Molecular Dermatology, Department of Dermatology and Allergy, Technische Universität München (TUM), Munich (Ollert M, J. Grosch).

SALLIA group: Study directorate: R Dolgner; U Krämer, U Ranft, T Schikowski, A Vierkötter. Scientific Team Baseline: AW Schlipkötter, MS Islam; A Brockhaus, H Idel, R Stiller-Winkler, W Hadnagy, T Eikmann, Scientific Team Follow-up: D Sugiri, A Hüls, B Pesch, A Hartwig, H Käßlerlein, V Harth, T Brüning, T Weiss. Study Nurses: G Seitner-Sorge, V Jäger, G Petczelies, I Podolski, T Hering, M Goseberg. Administrative Team: B Schulten, S Stolz.

We thank all study members and staff involved in data collection and also the respective funding bodies. During the last decades, many scientists, study nurses and laboratories were involved in conducting the studies. We are most grateful for all the individuals who participated in the study over decades.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.156655>.

References

- Abramson, M.J., Wigmann, C., Altug, H., Schikowski, T., 2020. Ambient air pollution is associated with airway inflammation in older women: a nested cross-sectional analysis. *BMJ Open Respir. Res.* 7. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000549>.
- Adamkiewicz, G., Ebel, S., Syring, M., Slater, J., Speizer, F.E., Schwartz, J., et al., 2004. Association between air pollution exposure and exhaled nitric oxide in an elderly population. *Thorax* 59, 204–209. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.006445>.

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

S. Kress et al.

Science of the Total Environment 841 (2022) 156655

- Annesi-Maesano, I., Dinh-Xuan, A.T., 2016. Is exhaled nitric oxide a marker of air pollution effect? *Eur. Respir. J.* 47, 1304–1306. <https://doi.org/10.1183/13993003.00521-2016>. ATS/ERS, 2005. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171, 912–930. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-710ST>.
- Beelen, R., Raaschou-Nielsen, O., Stafoggia, M., Andersen, Z.J., Weinmayr, G., Hoffmann, B., et al., 2014. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet* 383, 785–795. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62158-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62158-3).
- Berhane, K., Zhang, Y., Salam, M.T., Eckel, S.P., Linn, W.S., Rappaport, E.B., et al., 2014. Longitudinal effects of air pollution on exhaled nitric oxide: the children's health study. *Occup. Environ. Med.* 71, 507–513. <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101874>.
- Bønnelykke, K., Ober, C., 2016. Leveraging gene-environment interactions and endotypes for asthma gene discovery. *J. Allergy Clin. Immunol.* 137, 667–679. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.006>.
- Borenstein, M., Hedges, L.V., Higgins, J.P.T., Rothstein, H.R., 2010. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res. Synth. Methods* 1, 97–111. <https://doi.org/10.1002/jrsm.12>.
- Chen, X., Han, Y., Chen, W., Wang, Y., Qiu, X., Li, W., et al., 2020a. Respiratory inflammation and short-term ambient air pollution exposures in adult Beijing residents with and without prediabetes: a panel study. *Environ. Health Perspect.* 128, 67004. <https://doi.org/10.1289/EHP4906>.
- Chen, X., Liu, F., Niu, Z., Mao, S., Tang, H., Li, N., et al., 2020b. The association between short-term exposure to ambient air pollution and fractional exhaled nitric oxide level: a systematic review and meta-analysis of panel studies. *Environ. Pollut. (Barking, Essex: 1987)* 265, 114833. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114833>.
- Das, S., Forer, L., Schönherr, S., Sidore, C., Locke, A.E., Kwong, A., et al., 2016. Next-generation genotype imputation service and methods. *Nat. Genet.* 48, 1284–1287. <https://doi.org/10.1038/ng.3656>.
- Dweik, R.A., Boggs, P.B., Erzurum, S.C., Irvin, C.G., Leigh, M.W., Lundberg, J.O., et al., 2011. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184, 602–615. <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>.
- Eeftens, M., Beelen, R., de Hoogh, K., Bellander, T., Cesaroni, G., Cirach, M., et al., 2012. Development of land use regression models for PM_{2.5}, PM_{2.5} absorbance, PM₁₀ and PM_{coarse} in 20 European study areas: results of the ESCAPE project. *Environmental science & technology* 46, 11195–11205. <https://doi.org/10.1021/es301948k>.
- Ferreira, M.A.R., Mathur, R., Vonk, J.M., Szwajda, A., Brumpton, B., Granel, R., et al., 2019. Genetic architectures of childhood- and adult-onset asthma are partly distinct. *Am. J. Hum. Genet.* 104, 665–684. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.02.022>.
- Gref, A., Merid, S.K., Gruzdeva, O., Ballereau, S., Becker, A., Bellander, T., et al., 2017. Genome-wide interaction analysis of air pollution exposure and childhood asthma with functional follow-up. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 195, 1373–1383. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1026OC>.
- Hampel, R., Peters, A., Beelen, R., Brunekreef, B., Cyrys, J., de Faire, U., et al., 2015. Long-term effects of elemental composition of particulate matter on inflammatory blood markers in European cohorts. *Environ. Int.* 82, 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.05.008>.
- Heinrich, J., Brüske, I., Schnappinger, M., Standl, M., Flexeder, C., Thiering, E., et al., 2012. Die zwei deutschen Geburtskohorten GINIplus und LISAplus [Two German Birth Cohorts: GINIplus and LISAplus]. *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 55, 864–874. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1485-4>.
- Holloway, J.W., Savarimuthu Francis, S., Fong, K.M., Yang, I.A., 2012. Genomics and the respiratory effects of air pollution exposure. *Respirology (Carlton, Vic.)* 17, 590–600. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02164.x>.
- Hüls, A., Krämer, U., Carlsten, C., Schikowski, T., Ickstadt, K., Schwender, H., 2017a. Comparison of weighting approaches for genetic risk scores in gene-environment interaction studies. *BMC Genet.* 18, 115. <https://doi.org/10.1186/s12863-017-0586-3>.
- Hüls, A., Krämer, U., Herder, C., Fehsel, K., Luckhaus, C., Stolz, S., et al., 2017b. Genetic susceptibility for air pollution-induced airway inflammation in the SALIA study. *Environ. Res.* 152, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.09.028>.
- Hüls, A., Sugiri, D., Abramson, M.J., Hoffmann, B., Schwender, H., Ickstadt, K., et al., 2019. Benefits of improved air quality on ageing lungs: impacts of genetics and obesity. *Eur. Respir. J.* 53, 1801780. <https://doi.org/10.1183/13993003.01780-2018>.
- Kim, H.B., Eckel, S.P., Kim, J.H., Gilliland, F.D., 2016. Exhaled NO: determinants and clinical application in children with allergic airway disease. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 8, 12–21. <https://doi.org/10.4168/air.2016.8.1.12>.
- Liao, S.-Y., Lin, X., Christiani, D.C., 2013. Gene-environment interaction effects on lung function—a genome-wide association study within the Framingham heart study. *Environ. Health* 12, 101. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-101>.
- Liu, C., Flexeder, C., Fuentes, E., Cyrys, J., Bauer, C.P., Koletzko, S., et al., 2014. Effects of air pollution on exhaled nitric oxide in children: results from the GINIplus and LISAplus studies. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 217, 483–491. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.09.006>.
- Lund, M.B., Kongerud, J., Nystad, W., Boe, J., Harris, J.R., 2007. Genetic and environmental effects on exhaled nitric oxide and airway responsiveness in a population-based sample of twins. *Eur. Respir. J.* 29, 292–298. <https://doi.org/10.1183/09031936.00044805>.
- Morales, E., Duffy, D., 2019. Genetics and gene-environment interactions in childhood and adult onset asthma. *Front. Pediatr.* 7, 499. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00499>.
- Neerpin, E., Olivieri, M., Gislason, T., Olin, A.C., Nielsen, R., Johannessen, A., et al., 2019. Determinants of fractional exhaled nitric oxide in healthy men and women from the European Community Respiratory Health Survey III. *Clin. Exp. Allergy* 49, 969–979. <https://doi.org/10.1111/cea.13394>.
- Olaniyan, T., Jeebhay, M., Röösl, M., Naidoo, R.N., Künzli, N., de Hoogh, K., et al., 2020. The association between ambient NO₂ and PM_{2.5} with the respiratory health of school children residing in informal settlements: a prospective cohort study. *Environ. Res.* 186, 109606. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109606>.
- Pasman, J.A., Verweij, K.J.H., Vink, J.M., 2019. Systematic review of polygenic gene-environment interaction in tobacco, alcohol, and cannabis use. *Behav. Genet.* 49, 349–365. <https://doi.org/10.1007/s10519-019-09958-7>.
- R Core Team, 2021. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
- Reed, E., Nunez, S., Kulp, D., Qian, J., Reilly, M.P., Foulkes, A.S., 2015. A guide to genome-wide association analysis and post-analytic interrogation. *Stat. Med.* 34, 3769–3792. <https://doi.org/10.1002/sim.6605>.
- Salam, M.T., Byun, H.-M., Lurmann, F., Breton, C.V., Wang, X., Eckel, S.P., et al., 2012. Genetic and epigenetic variations in inducible nitric oxide synthase promoter, particulate pollution, and exhaled nitric oxide levels in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 129, 232–239. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.037>.
- Salam, M.T., Lin, P.-C., Eckel, S.P., Gauderman, W.J., Gilliland, F.D., 2015. Inducible nitric oxide synthase promoter haplotypes and residential traffic-related air pollution jointly influence exhaled nitric oxide level in children. *PLoS One* 10, e0145363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145363>.
- Schikowski, T., Ranft, U., Sugiri, D., Vierkötter, A., Brüning, T., Harth, V., et al., 2010. Decline in air pollution and change in prevalence in respiratory symptoms and chronic obstructive pulmonary disease in elderly women. *Respir. Res.* 11, 113. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-113>.
- Schraufnagel, D.E., Balmes, J.R., Cowl, C.T., de Matteis, S., Jung, S.-H., Mortimer, K., et al., 2019. Air pollution and noncommunicable diseases: a review by the forum of international respiratory societies' environmental committee, part 1: the damaging effects of air pollution. *Chest* 155, 409–416. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.042>.
- Shrine, N., Guyatt, A.L., Erzurumluoglu, A.M., Jackson, V.E., Hobbs, B.D., Melbourne, C.A., et al., 2019. New genetic signals for lung function highlight pathways and chronic obstructive pulmonary disease associations across multiple ancestries. *Nat. Genet.* 51, 481–493. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0321-7>.
- Teichert, T., Vossoughi, M., Vierkötter, A., Sugiri, D., Schikowski, T., Schulte, T., et al., 2013. Association between traffic-related air pollution, subclinical inflammation and impaired glucose metabolism: results from the SALIA study. *PLoS one* 8, e83042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083042>.
- The European Parliament and the Council, 2008. Directive 2008/50/EC of the European Parliament and of the Council of 21 May 2008 on ambient air quality and cleaner air for Europe. *RL 2008/50/EG*, in: The European Parliament and the Council (Ed.). Official Journal of the European Union. <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/50/oj>.
- van der Valk, R.J., Duijts, L., Timpson, N.J., Salam, M.T., Standl, M., Curtin, J.A., et al., 2014. Fraction of exhaled nitric oxide values in childhood are associated with 17q11.2-q12 and 17q12-q21 variants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 134, 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.053>.
- Veroniki, A.A., Jackson, D., Viechtbauer, W., Bender, R., Bowden, J., Knapp, G., et al., 2016. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Res. Synth. Methods* 7, 55–79. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1164>.
- World Health Organization, 2021. WHO global air quality guidelines: Particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. WHO European Centre for Environment and Health, Bonn, Germany. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574594/>.

Supplementary material

Airway inflammation in adolescents and elderly women: chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

Sara Kress ^{a,b}	sara.kress@IUF-Duesseldorf.de
Anna Kilanowski ^{c,d,e}	anna.kilanowski@helmholtz-muenchen.de
Claudia Wigmann ^a	claudia.wigmann@IUF-Duesseldorf.de
Qi Zhao ^{a,f,g}	qi.zhao@IUF-Duesseldorf.de
Tianyu Zhao ^c	tianyu.zhao@med.uni-muenchen.de
Michael J Abramson ^g	michael.abramson@monash.edu
Monika Gappa ^h	monika.gappa@evk-duesseldorf.de
Marie Standl ^{c,i}	marie.standl@helmholtz-muenchen.de
Klaus Unfried ^a	klaus.unfried@IUF-Duesseldorf.de
Tamara Schikowski ^a	tamara.schikowski@IUF-Duesseldorf.de

Affiliations:

^a IUF – Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Auf'm Hennekamp 50, Düsseldorf 40225, Germany

^b Medical Research School Düsseldorf, Heinrich Heine University, Universitätsstraße 1, Düsseldorf 40225, Germany

^c Institute of Epidemiology, Helmholtz Zentrum München - German Research Center for Environmental Health, Ingolstädter Landstr. 1, Neuherberg 85764, Germany

^d Institute for Medical Information Processing, Biometry, and Epidemiology; Pettenkofer School of Public Health, LMU Munich, Geschwister-Scholl-Platz 1, Munich 80539, Germany

^e Division of Metabolic and Nutritional Medicine, Dr. von Hauner Children's Hospital, University of Munich Medical Center, Lindwurmstr. 4, Munich 80337, Germany

^f Department of Epidemiology, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, 44 West Wenhua Road, Jinan City 250012, Shandong Province, China

^g School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, 553 St Kilda Rd, Melbourne VIC 3004, Australia

^h Department of Paediatrics, Evangelisches Krankenhaus, Kirchfeldstraße 40, Düsseldorf 40217, Germany

ⁱ German Center for Lung Research (DZL), Aulweg 130, Gießen 35392, Germany

Corresponding author: Dr. Tamara Schikowski, IUF – Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Auf'm Hennekamp 50, Düsseldorf 40225, Germany; Email: Tamara.Schikowski@IUF-Duesseldorf.de; Tel: +49 211 3389 341

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

Text details	1
1. Fractional exhaled nitric oxide measurement procedures	1
2. Comparison of different fractional exhaled nitric oxide measurement devices	1
3. Air pollution assignment within the ESCAPE	1
4. Genotyping, quality control and imputation	1
5. Polygenic risk score calculation	3
6. Definitions of potential confounders	4
7. Definitions of chronic inflammatory respiratory conditions	4
8. Definitions of smoking in stratified analysis	4
Tables	6
Table S1 Information on 279 SNPs from the genome-wide association study on lung function and chronic obstructive lung disease by Shrine et al. (2019; n=400,102). 278 SNPs were included in our calculation of the polygenic risk score in GINIplus/LISA north and SALIA, and 277 SNPs in GINIplus/LISA south	6
Table S2 Information on 115 childhood-onset asthma-related SNPs from the genome-wide association study by Ferreira et al. (2019; 13,962 affected individuals on childhood-onset asthma (0-19 years) and 300,671 controls). 96 SNPs were included in our calculation of the polygenic risk score in GINIplus/LISA north and 91 SNPs in GINIplus/LISA south	16
Table S3 Information on 56 adult-onset asthma-related SNPs from the genome-wide association study by Ferreira et al. (2019; 26,582 affected individuals on adult-onset asthma and 300,671 controls). 40 SNPs were included in our calculation of the polygenic risk score in SALIA	21
Table S4 The risk of chronic air pollution exposure on natural log-transformed FeNO levels in adolescents and in elderly women using adjusted linear regression models	23
Table S5 The polygenic risk on natural log-transformed FeNO levels in adolescents and in elderly women using adjusted linear regression models	24
Table S6 Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score and chronic air pollution exposure on natural log-transformed FeNO levels in adolescents and in elderly women using adjusted linear regression models	25
Table S7 Description of the study participants from the SALIA and the GINIplus/LISA cohorts, their FeNO levels and air pollution exposures in each main and sensitivity analyses	26
Table S8 Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score and chronic air pollution exposure on natural log-transformed FeNO levels in adolescents and in elderly women using different adjusted linear regression models: results of sensitivity analyses	28
Figures	31
Figure S1 Study areas of the GINIplus/LISA and the SALIA cohorts	31
Figure S2 Flowcharts of the study individuals from the GINIplus/LISA and the SALIA cohorts	32
Figure S3 Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score and chronic exposure to NO ₂ on natural log-transformed FeNO levels in never-smoker women using adjusted linear regression model	33
References	34

Text details

1. Fractional exhaled nitric oxide measurement procedures

The fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement was performed in a standing position using the mouthpiece of the device and a nose clip to avoid nasal inspiration. To fill the lung with NO free air, the participant firstly inhaled quickly through the mouthpiece to total lung capacity. After that, the participant exhaled slowly through the mouthpiece at a flow rate of 50 ± 5 ml/s over six seconds. Sound and light signal from the device helped to achieve the accurate flow rate. Quality was controlled by the device. The participants have a maximum of 5 repetitions.

2. Comparison of different fractional exhaled nitric oxide measurement devices

Aerocrine has developed NIOX over the years. In 2005, NIOX FLEX was replaced by NIOX MINO. A study on the comparison of exhaled nitric oxide measurements between NIOX MINO and EcoMedics found that the NIOX MINO were reproducible and in agreement with the EcoMedics (Boot et al., 2008). However, another study concluded that FeNO values obtained with different devices were not directly comparable, but there was agreement among the results obtained with the NIOX devices MINO and FLEX (Korn et al., 2010).

3. Air pollution assignment within the ESCAPE

For all study samples, air pollution exposures were assigned within the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE) (Beelen et al., 2014; Eeftens et al., 2012). ESCAPE conducted 14-day measurements of $PM_{2.5/10/2.5}$ absorbance in each cold, warm and intermediate temperature season between October 2008 and November 2009 from 20 monitoring sites. NO_2 was monitored at 40 sites. The concentration of PM_{coarse} was calculated by subtracting $PM_{2.5}$ from PM_{10} . With a central reference monitoring site, which measured concentrations of air pollution using the same instruments continuously for a complete year, the values were adjusted for the true long-term average of the observation period. Finally, land-use regression models predicted the air pollution concentrations at the home addresses for each participant at each follow-up examination respectively. The data quality was examined and assured, e.g. only sites with high-quality data for at least 75% of the days in a year were used.

4. Genotyping, quality control and imputation

GINplus/LISA north

Genome-wide genotyping provided by the German Research Centre for Environmental Health at the Helmholtz Zentrum München in April 2019 was performed in 883 blood samples using the Infinium Global Screening Array GSA v2 MD (GRCh37/hg19) with GenomeStudio Version 2.0 resulting in 712,189 variants in Forward Strand designations. The user-defined cluster file, i.e. GSAMD24v2-0_20024620_A1-762Samples-LifeBrain.egt, was used.

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

Pre-imputation Quality Control (QC) (Reed et al., 2015):

- I. SNP level 1: Exclusion of variants on chromosome 0, insert/deletion variants, MAF (<0.01), and call rates (<0.95)
- II. Sample level: Removal of duplicated individuals, individuals with sex-mismatch, call rates (<0.95), heterozygosity (inbreeding coefficient 0.1), highly related individuals (identity-by-descent analysis with $Id.tresh=0.2$ and $kin.tresh=0.1$), individuals belonging to different ancestry group (Tukey's rule based on the 1-10 eigenvectors from Principal Component Analysis), and Hardy-Weinberg ($p<10^{-6}$)
- III. SNP level 2: Hardy-Weinberg ($p<10^{-6}$)
- IV. Strand designation/ strand flips correction

Imputation (Reed et al., 2015): HRC r1.1 2016 (GRCh37/hg19), minimac4 1.5.7, Michigan Imputation Server (Das et al., 2016).

Post-imputation QC (Reed et al., 2015): MAF (<0.01), exclusion of multi-allelic variants, imputation quality ($R^2<0.3$)

Merged rs-ids by chromosome, position, ref, alt using HRC.r1-1.GRCh37.wgs.mac5.sites.vcf.gz (Das et al., 2016)

GINplus/LISA south

Genome-wide genotyping was provided by the German Research Centre for Environmental Health at the Helmholtz Zentrum München in April 2016 in 1,511 blood and saliva samples using the Axiom Precision Medicine Research Array 5.0 and 6.0 (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA) (GRCh37/hg19) resulting in 349,529 variants.

Pre-imputation QC: using plink, perl script provided at <http://www.well.ox.ac.uk/~wrayner/tools/>. VcFCooker, and python script provided at <https://github.com/zhanxw/checkVCF>: SNP level: strand designation/ strand flips correction, exclusion of variants on chromosome X, Y, MT, insert/deletion, monomorphic, and duplicated variants, assign the minor allele to be A1, check chromosomes, id names, and position regarding HRC reference panel, remove SNPs which are not in the HRC reference panel.

Imputation: HRC r1.1 2016 (GRCh37/hg19), minimac3, Michigan Imputation Server (Das et al., 2016).

Post-imputation QC: MAF (<0.01), exclusion of multi-allelic variants, imputation quality ($R^2<0.3$)

Merged rs-ids by chromosome, position, ref, alt using HRC.r1-1.GRCh37.wgs.mac5.sites.vcf.gz (Das et al., 2016)

SALIA

Genome-wide genotyping was performed in December 2016/ January 2017 in 468 blood and saliva samples and additional in November 2020 in 284 blood and saliva samples using the Axiom Precision Medicine Research Array (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA) (GRCh37/hg19) resulting in 871,262 variants.

Pre-imputation QC (Reed et al., 2015):

- I. SNP level 1: Exclusion of variants on chromosome 0, insert/deletion variants, MAF (<0.01), and call rates (<0.95)
- II. Sample level: Removal of duplicated individuals, individuals with sex-mismatch, call rates (<0.95), heterozygosity (inbreeding coefficient 0.1), highly related individuals (identity-by-descent analysis with $Id.tresh=0.2$ and $kin.tresh=0.1$), individuals belonging to different ancestry group (Tukey's rule based on the 1-10 eigenvectors from Principal Component Analysis), and Hardy-Weinberg ($p<10^{-6}$)
- III. SNP level 2: Hardy-Weinberg ($p<10^{-6}$)
- IV. Strand designation/ strand flips correction

Imputation: HRC r1.1 2016 (GRCh37/hg19), minimac4 1.5.7, Michigan Imputation Server (Das et al., 2016).

Post-imputation QC: MAF (<0.01), exclusion of multi-allelic variants, imputation quality ($R^2<0.3$)

Merge rs-ids by chromosome, position, ref, alt using HRC.r1-1.GRCh37.wgs.mac5.sites.vcf.gz (Das et al., 2016)

5. Polygenic risk score calculation

In the genetic risk score-interaction-training approach (Hüls et al., 2017), the sample data was split into a training dataset and a test dataset. The training dataset was used to calculate the weight of each SNP and the test dataset was further used to calculate the polygenic risk score (PRS) and perform the GxE analysis. The weights were gained from the interaction terms between each SNP and the air pollution exposure using elastic net regression models. Since there might be SNPs that are only important in areas with high air pollution exposure and these SNPs might not be included in association analyses on the outcome alone, the interaction terms were used. The optimal balance of sample sizes between training and test datasets was determined to be 1:2. The sample-specific PRS's are based on all SNPs that are available in the specific cohorts, which can lead to different SNPs within the PRS's in the different study samples. In this study, nearly the same SNPs were included in the PRS of the samples.

6. Definitions of potential confounders

For the cohorts GINIplus/LISA (north and south) and SALIA, potential confounders contained the same relevant information: sex, age, height, weight, education, smoking, indoor air pollution, residential moves. Different FeNO devices were only used in the SALIA cohort, so this potential confounder was included only in the SALIA models. Because there are differences between birth and adult cohorts with regard to cohort characteristics, we used the best definition of each cohort to include appropriate and as similar as possible potential confounders in our models.

GINIplus/LISA (north and south)

The following potential confounders selected a priori (Dweik et al., 2011; Kim et al., 2016; Nerpin et al., 2019) were collected using self-administered questionnaires completed by the parents: sex, the square of age, log-transformed height, log-transformed weight, maximal parental education (low<10 years, medium=10 years, high>10 years of education), maternal smoking during pregnancy, second-hand smoking in early life, indoor air pollution (exposure to indoor mould) in early life, and residential moves (yes or no).

SALIA

The appropriate available potential confounders were selected for the elderly women (Abramson et al., 2020; Dweik et al., 2011; Nerpin et al., 2019) such as age, height, weight, highest education of the participant or spouse (low<10 years, medium=10 years, high>10 years of education), smoking history (ever vs. never), second-hand smoking, indoor air pollution (exposure to indoor mould), residential moves in the last 5 years regarding FeNO assessment (yes or no), and device for FeNO measurement.

In the cohorts GINIplus/LISA (north and south) and SALIA, the measurements of age, height and weight were comparable and the educational level was divided into the same categories.

7. Definitions of chronic inflammatory respiratory conditions

Chronic inflammatory respiratory conditions were defined as any of the following conditions at age 15 (GINIplus/LISA (north and south)) or at mean age 75 (SALIA):

GINIplus/LISA (north and south): wheezing, runny nose without having a cold, hay fever, asthma, atopy of mother or father

SALIA: asthma, chronic bronchitis, hay fever, cough, cough with sputum or chronic obstructive pulmonary disease (Abramson et al., 2020)

8. Definitions of smoking in stratified analysis

No-smoking exposure was defined as:

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

GINplus/LISA (north and south): adolescents who were not exposed to maternal smoking during pregnancy

SALIA: never-smoker elderly women

Tables

Table S1 Information on 279 SNPs from the genome-wide association study on lung function and chronic obstructive lung disease by Shrine et al. (2019; n=400, 102). 278 SNPs were included in our calculation of the polygenic risk score in GINIplus/LISA north and SALIA, and 277 SNPs in GINIplus/LISA south.

CHROM	rsID	POS	SNP	REF	ALT	GINIplus/LISA north						GINIplus/LISA south						SALIA					
						MAF	TYPED	R2	ER2	MAF	TYPED	R2	ER2	MAF	TYPED	R2	ER2	MAF	TYPED	R2	ER2		
1	rs9661802	6678864	1:6678864:A:C	A	C	0.331	IMPUTED	0.943	NA	0.360	IMPUTED	0.975	NA	0.320	IMPUTED	0.961	NA						
1	rs9435733	17308254	1:17308254:T:C	T	C	0.467	IMPUTED	0.959	NA	0.492	IMPUTED	0.955	NA	0.446	IMPUTED	0.973	NA						
1	rs12737805	22612690	1:22612690:A:G	A	G	0.219	IMPUTED	0.947	NA	0.228	IMPUTED	0.982	NA	0.218	GENOTYPED	0.998	0.975						
1	rs9438626	26775367	1:26775367:G:C	G	C	0.201	IMPUTED	0.970	NA	0.206	IMPUTED	0.909	NA	0.186	IMPUTED	0.982	NA						
1	rs12096239	26796922	1:26796922:G:C	G	C	0.266	IMPUTED	0.980	NA	0.255	IMPUTED	0.725	NA	0.260	IMPUTED	0.962	NA						
1	rs755249	39995074	1:39995074:C:T	C	T	0.243	IMPUTED	0.977	NA	0.253	IMPUTED	0.990	NA	0.251	IMPUTED	0.977	NA						
1	rs1416685	51243374	1:51243374:G:C	G	C	0.390	IMPUTED	0.933	NA	0.402	IMPUTED	0.954	NA	0.394	IMPUTED	0.942	NA						
1	rs72673461	60966772	1:60966772:T:G	T	G	0.057	IMPUTED	0.994	NA	0.042	IMPUTED	0.927	NA	0.039	IMPUTED	0.980	NA						
1	rs9661687	78387270	1:78387270:C:T	C	T	0.139	IMPUTED	0.936	NA	0.143	IMPUTED	0.992	NA	0.150	IMPUTED	0.928	NA						
1	rs1192415	92077097	1:92077097:G:A	G	A	0.176	GENOTYPED	1.000	1.000	0.191	IMPUTED	0.990	NA	0.165	GENOTYPED	1.000	1.000						
1	rs10874851	92106637	1:92106637:A:C	A	C	0.485	IMPUTED	0.945	NA	0.499	IMPUTED	0.948	NA	0.473	GENOTYPED	1.000	0.990						
1	rs11165787	92381483	1:92381483:A:G	A	G	0.314	IMPUTED	0.975	NA	0.303	IMPUTED	0.938	NA	0.320	IMPUTED	0.984	NA						
1	rs9970286	111737398	1:111737398:G:A	G	A	0.299	IMPUTED	0.943	NA	0.298	IMPUTED	0.814	NA	0.349	IMPUTED	0.940	NA						
1	rs35043843	118911295	1:118911295:T:G	T	G	0.225	IMPUTED	0.993	NA	0.207	IMPUTED	0.996	NA	0.235	IMPUTED	0.987	NA						
1	rs11205354	150249101	1:150249101:C:A	C	A	0.485	IMPUTED	0.929	NA	0.416	IMPUTED	0.883	NA	0.455	IMPUTED	0.872	NA						
1	rs878471	150547747	1:150547747:G:A	G	A	0.413	IMPUTED	0.967	NA	0.409	IMPUTED	0.885	NA	0.422	IMPUTED	0.923	NA						
1	rs141942982	155137395	1:155137395:G:T	G	T	0.104	IMPUTED	0.982	NA	0.099	IMPUTED	0.872	NA	0.088	IMPUTED	0.979	NA						
1	rs4651005	178719306	1:178719306:C:T	C	T	0.319	IMPUTED	0.985	NA	0.330	IMPUTED	0.994	NA	0.307	IMPUTED	0.943	NA						
1	rs2146098	186090370	1:186090370:A:G	A	G	0.357	IMPUTED	0.986	NA	0.377	IMPUTED	0.986	NA	0.369	GENOTYPED	1.000	0.992						
1	rs17531405	186113852	1:186113852:G:C	G	C	0.174	IMPUTED	0.965	NA	0.189	GENOTYPED	0.999	0.939	0.171	IMPUTED	0.941	NA						
1	rs10919604	198898157	1:198898157:A:G	A	G	0.390	IMPUTED	0.984	NA	0.427	IMPUTED	0.995	NA	0.413	IMPUTED	0.952	NA						
1	rs2816992	200069216	1:200069216:A:G	A	G	0.390	IMPUTED	0.961	NA	0.404	IMPUTED	0.986	NA	0.410	IMPUTED	0.941	NA						
1	rs4309038	201884647	1:201884647:G:C	G	C	0.448	IMPUTED	0.966	NA	0.447	IMPUTED	0.985	NA	0.437	IMPUTED	0.962	NA						

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

1	rs1008833	204426295	1:204426295:A:G	A	G	0.151	IMPUTED	0.984	NA	0.168	IMPUTED	0.982	NA	0.153	IMPUTED	0.966	NA
1	rs556648	215120596	1:215120596:G:A	G	A	0.188	GENOTYPED	0.997	0.977	0.228	IMPUTED	0.794	NA	0.199	IMPUTED	0.962	NA
1	rs2799098	218521609	1:218521609:G:A	G	A	0.156	IMPUTED	0.866	NA	0.147	IMPUTED	0.647	NA	0.167	GENOTYPED	0.994	0.885
1	rs6604614	218631452	1:218631452:C:G	C	G	0.283	IMPUTED	0.985	NA	0.279	IMPUTED	0.992	NA	0.307	IMPUTED	0.964	NA
1	rs28613267	218855029	1:218855029:G:C	G	C	0.484	IMPUTED	0.987	NA	0.469	IMPUTED	0.827	NA	0.480	IMPUTED	0.976	NA
1	rs75128958	219483218	1:219483218:G:A	G	A	0.073	IMPUTED	0.994	NA	0.085	IMPUTED	0.987	NA	0.082	IMPUTED	0.978	NA
1	rs1338227	219853742	1:219853742:G:T	G	T	0.439	IMPUTED	0.968	NA	0.449	IMPUTED	0.964	NA	0.457	IMPUTED	0.947	NA
1	rs17009288	221204299	1:221204299:A:C	A	C	0.302	IMPUTED	0.974	NA	0.297	IMPUTED	0.974	NA	0.300	IMPUTED	0.980	NA
1	rs12757436	221631938	1:221631938:G:A	G	A	0.321	IMPUTED	0.968	NA	0.317	IMPUTED	0.994	NA	0.334	IMPUTED	0.955	NA
1	rs2355237	239857524	1:239857524:A:G	A	G	0.499	IMPUTED	0.978	NA	0.495	GENOTYPED	1.000	1.000	0.488	IMPUTED	0.975	NA
2	rs2544536	15906854	2:15906854:T:C	T	C	0.460	IMPUTED	0.980	NA	0.472	IMPUTED	0.985	NA	0.462	IMPUTED	0.980	NA
2	rs55884799	18287623	2:18287623:T:C	T	C	0.181	GENOTYPED	0.999	0.987	0.187	IMPUTED	0.872	NA	0.189	GENOTYPED	1.000	0.988
2	rs6751968	18570024	2:18570024:C:A	C	A	0.181	IMPUTED	0.956	NA	0.175	IMPUTED	0.999	NA	0.160	IMPUTED	0.995	NA
2	rs13430465	18702313	2:18702313:C:T	C	T	0.073	GENOTYPED	0.999	0.982	0.072	IMPUTED	0.891	NA	0.061	IMPUTED	0.974	NA
2	rs13009582	24018480	2:24018480:G:A	G	A	0.467	IMPUTED	0.961	NA	0.454	IMPUTED	0.993	NA	0.447	IMPUTED	0.968	NA
2	rs732990	26842146	2:26842146:C:G	C	G	0.459	IMPUTED	0.967	NA	0.455	IMPUTED	0.986	NA	0.448	IMPUTED	0.956	NA
2	rs4952564	42243850	2:42243850:A:G	A	G	0.341	IMPUTED	0.963	NA	0.309	IMPUTED	0.986	NA	0.317	IMPUTED	0.973	NA
2	rs3791679	56096892	2:56096892:A:G	A	G	0.263	GENOTYPED	0.999	0.996	0.254	IMPUTED	0.989	NA	0.261	IMPUTED	0.990	NA
2	rs12470864	102926362	2:102926362:G:A	G	A	0.395	IMPUTED	0.987	NA	0.376	IMPUTED	0.990	NA	0.366	IMPUTED	0.993	NA
2	rs62168891	135672187	2:135672187:C:T	C	T	0.471	IMPUTED	0.969	NA	0.499	IMPUTED	0.983	NA	0.481	IMPUTED	0.875	NA
2	rs1406225	145797829	2:145797829:G:T	G	T	0.283	IMPUTED	0.992	NA	0.286	IMPUTED	0.937	NA	0.282	IMPUTED	0.982	NA
2	rs72902177	157016257	2:157016257:C:T	C	T	0.143	IMPUTED	0.991	NA	0.117	IMPUTED	0.916	NA	0.125	IMPUTED	0.981	NA
2	rs7424771	161276378	2:161276378:G:A	G	A	0.442	IMPUTED	0.993	NA	0.425	IMPUTED	0.984	NA	0.422	IMPUTED	0.974	NA
2	rs2304340	179260382	2:179260382:A:G	A	G	0.401	IMPUTED	0.930	NA	0.385	IMPUTED	0.834	NA	0.393	IMPUTED	0.906	NA
2	rs2084448	187530520	2:187530520:T:C	T	C	0.331	IMPUTED	0.990	NA	0.311	IMPUTED	0.973	NA	0.311	IMPUTED	0.970	NA
2	rs1249096	199723365	2:199723365:G:A	G	A	0.415	IMPUTED	0.966	NA	0.420	IMPUTED	0.971	NA	0.418	IMPUTED	0.967	NA
2	rs985256	201208692	2:201208692:A:C	A	C	0.237	GENOTYPED	0.999	0.984	0.237	IMPUTED	0.999	NA	0.207	IMPUTED	0.958	NA
2	rs12997625	202970250	2:202970250:C:T	C	T	0.493	IMPUTED	0.982	NA	0.490	IMPUTED	0.980	NA	0.490	IMPUTED	0.978	NA
2	rs6435952	217614730	2:217614730:A:T	A	T	0.153	IMPUTED	0.904	NA	0.136	IMPUTED	0.971	NA	0.171	IMPUTED	0.893	NA
2	rs4294980	218604356	2:218604356:G:A	G	A	0.208	IMPUTED	0.845	NA	0.216	IMPUTED	0.947	NA	0.210	GENOTYPED	0.999	0.965
2	rs2571445	218683154	2:218683154:A:G	A	G	0.391	IMPUTED	0.858	NA	0.369	IMPUTED	0.860	NA	0.392	GENOTYPED	1.000	0.987

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

2	rs4674407	220382700	2:220382700:C:T	C	T	0.492	IMPUTED	0.938	NA	0.492	GENOTYPED	0.994	0.868	0.468	IMPUTED	0.937	NA
2	rs62201738	229502197	2:229502197:A:C	A	C	0.066	IMPUTED	0.944	NA	0.065	IMPUTED	0.891	NA	0.065	IMPUTED	0.982	NA
2	rs6710301	239441308	2:239441308:C:A	C	A	0.133	IMPUTED	0.996	NA	0.133	IMPUTED	0.977	NA	0.154	IMPUTED	0.981	NA
2	rs6431620	239604970	2:239604970:T:G	T	G	0.231	IMPUTED	0.964	NA	0.222	IMPUTED	0.955	NA	0.224	IMPUTED	0.954	NA
2	rs4308141	239881309	2:239881309:C:G	C	G	0.220	IMPUTED	0.988	NA	0.219	IMPUTED	0.950	NA	0.205	IMPUTED	0.986	NA
2	rs6437219	241844033	2:241844033:C:T	C	T	0.471	IMPUTED	0.876	NA	0.471	IMPUTED	0.743	NA	0.485	IMPUTED	0.867	NA
2	rs6733504	242495953	2:242495953:A:G	A	G	0.458	IMPUTED	0.918	NA	0.495	IMPUTED	0.705	NA	0.443	IMPUTED	0.980	NA
3	rs2974389	13787641	3:13787641:A:G	A	G	0.432	IMPUTED	0.979	NA	0.414	IMPUTED	0.987	NA	0.422	IMPUTED	0.973	NA
3	rs73048404	25179533	3:25179533:T:G	T	G	0.131	IMPUTED	0.981	NA	0.132	IMPUTED	0.997	NA	0.135	IMPUTED	0.984	NA
3	rs1529672	25520582	3:25520582:C:A	C	A	0.153	GENOTYPED	0.997	0.929	0.170	IMPUTED	0.860	NA	0.158	IMPUTED	0.940	NA
3	rs17666332	29469675	3:29469675:T:G	T	G	0.252	IMPUTED	0.976	NA	0.283	GENOTYPED	0.996	0.958	0.290	IMPUTED	0.952	NA
3	rs12715478	55152319	3:55152319:A:G	A	G	0.360	IMPUTED	0.976	NA	0.410	IMPUTED	0.923	NA	0.387	GENOTYPED	0.999	0.978
3	rs6445932	57879611	3:57879611:T:G	T	G	0.262	IMPUTED	0.981	NA	0.251	IMPUTED	0.990	NA	0.247	IMPUTED	0.973	NA
3	rs4132748	67455803	3:67455803:T:C	T	C	0.321	IMPUTED	0.912	NA	0.290	IMPUTED	0.949	NA	0.336	IMPUTED	0.951	NA
3	rs35480566	71583177	3:71583177:A:G	A	G	0.432	IMPUTED	0.958	NA	0.419	IMPUTED	0.974	NA	0.425	IMPUTED	0.977	NA
3	rs586936	73862616	3:73862616:G:A	G	A	0.405	IMPUTED	0.971	NA	0.412	IMPUTED	0.950	NA	0.399	IMPUTED	0.946	NA
3	rs12497779	98822050	3:98822050:G:T	G	T	0.258	IMPUTED	0.982	NA	0.229	IMPUTED	0.986	NA	0.219	IMPUTED	0.976	NA
3	rs1610265	99420192	3:99420192:C:T	C	T	0.082	IMPUTED	0.990	NA	0.063	GENOTYPED	0.999	0.988	0.068	IMPUTED	0.980	NA
3	rs2999090	127931340	3:127931340:G:A	G	A	0.112	IMPUTED	0.872	NA	0.122	IMPUTED	0.999	NA	0.127	IMPUTED	0.871	NA
3	rs12634907	158226886	3:158226886:A:G	A	G	0.345	IMPUTED	0.989	NA	0.330	IMPUTED	0.998	NA	0.343	IMPUTED	0.990	NA
3	rs1799807	165548529	3:165548529:T:C	T	C	0.013	GENOTYPED	1.000	0.989	0.021	IMPUTED	0.887	NA	0.024	GENOTYPED	0.997	0.927
3	rs879394	168709843	3:168709843:G:T	G	T	0.214	GENOTYPED	0.999	0.981	0.206	GENOTYPED	0.999	0.988	0.234	IMPUTED	0.965	NA
3	rs78101726	169295436	3:169295436:A:G	A	G	0.119	IMPUTED	0.971	NA	0.147	IMPUTED	0.954	NA	0.142	IMPUTED	0.991	NA
3	rs6780171	185503456	3:185503456:T:A	T	A	0.290	IMPUTED	0.976	NA	0.298	IMPUTED	0.997	NA	0.280	IMPUTED	0.975	NA
4	rs62289340	7879027	4:7879027:C:T	C	T	0.438	IMPUTED	0.990	NA	0.460	IMPUTED	0.954	NA	0.454	IMPUTED	0.982	NA
4	rs12331869	56012149	4:56012149:A:G	A	G	0.146	GENOTYPED	0.997	0.971	0.167	IMPUTED	0.665	NA	0.172	IMPUTED	0.907	NA
4	rs62316310	75676529	4:75676529:G:A	G	A	0.244	IMPUTED	0.954	NA	0.259	IMPUTED	0.992	NA	0.270	IMPUTED	0.954	NA
4	rs11098196	79403952	4:79403952:G:T	G	T	0.439	IMPUTED	0.951	NA	0.453	IMPUTED	0.987	NA	0.417	IMPUTED	0.963	NA
4	rs2609279	89855495	4:89855495:T:C	T	C	0.204	IMPUTED	0.980	NA	0.218	IMPUTED	0.996	NA	0.201	IMPUTED	0.931	NA
4	rs2869966	89869078	4:89869078:C:T	C	T	0.413	GENOTYPED	1.000	0.997	0.393	IMPUTED	0.979	NA	0.400	GENOTYPED	1.000	1.000
4	rs6533183	106133184	4:106133184:C:T	C	T	0.357	IMPUTED	0.989	NA	0.381	IMPUTED	0.999	NA	0.369	IMPUTED	0.970	NA

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

4	rs11722225	106766430	4:106766430:T:C	T	C	0.068	IMPUTED	0.989	NA	0.070	IMPUTED	0.994	NA	0.062	IMPUTED	0.985	NA
4	rs34712979	106819053	4:106819053:G:A	G	A	0.271	IMPUTED	0.890	NA	0.197	IMPUTED	0.579	NA	0.278	IMPUTED	0.859	NA
4	rs13109426	145330628	4:145330628:G:A	G	A	0.383	IMPUTED	0.978	NA	0.396	GENOTYPED	1.000	0.994	0.404	IMPUTED	0.964	NA
4	rs13116999	145442364	4:145442364:G:A	G	A	0.432	IMPUTED	0.991	NA	0.415	IMPUTED	0.983	NA	0.391	IMPUTED	0.939	NA
4	rs13141641	145506456	4:145506456:T:C	T	C	0.412	GENOTYPED	0.999	0.996	0.454	IMPUTED	0.966	NA	0.459	GENOTYPED	0.998	0.974
4	rs2353940	145740898	4:145740898:T:C	T	C	0.244	IMPUTED	0.957	NA	0.222	IMPUTED	0.757	NA	0.237	IMPUTED	0.907	NA
5	rs11739847	609661	5:609661:G:A	G	A	0.189	IMPUTED	0.993	NA	0.192	IMPUTED	0.992	NA	0.165	IMPUTED	0.980	NA
5	rs268717	33352738	5:33352738:C:T	C	T	0.076	IMPUTED	0.895	NA	0.088	IMPUTED	0.995	NA	0.088	IMPUTED	0.880	NA
5	rs4866846	43976162	5:43976162:A:G	A	G	0.154	IMPUTED	0.809	NA	0.127	IMPUTED	0.711	NA	0.150	IMPUTED	0.843	NA
5	rs6859730	44367221	5:44367221:A:T	A	T	0.293	IMPUTED	0.951	NA	0.315	IMPUTED	0.996	NA	0.346	IMPUTED	0.942	NA
5	rs12522114	52187038	5:52187038:C:A	C	A	0.272	IMPUTED	0.988	NA	0.274	IMPUTED	0.938	NA	0.261	IMPUTED	0.973	NA
5	rs2441026	53444498	5:53444498:C:T	C	T	0.449	IMPUTED	0.984	NA	0.458	GENOTYPED	0.999	0.990	0.446	IMPUTED	0.953	NA
5	rs425102	77396400	5:77396400:T:G	T	G	0.256	IMPUTED	0.948	NA	0.225	GENOTYPED	0.999	0.989	0.230	IMPUTED	0.987	NA
5	rs987068	95025146	5:95025146:G:C	G	C	0.297	IMPUTED	0.974	NA	0.339	IMPUTED	0.822	NA	0.291	IMPUTED	0.940	NA
5	rs10059661	121410529	5:121410529:C:G	C	G	0.177	IMPUTED	0.977	NA	0.172	IMPUTED	0.901	NA	0.168	IMPUTED	0.932	NA
5	rs17163397	128767384	5:128767384:A:G	A	G	0.112	IMPUTED	0.975	NA	0.114	IMPUTED	0.979	NA	0.115	IMPUTED	0.972	NA
5	rs3843503	131466629	5:131466629:T:A	T	A	0.417	IMPUTED	0.957	NA	0.448	IMPUTED	0.961	NA	0.398	IMPUTED	0.930	NA
5	rs7733410	147956522	5:147956522:G:A	G	A	0.410	IMPUTED	0.980	NA	0.425	IMPUTED	0.876	NA	0.429	IMPUTED	0.952	NA
5	rs1800888	148206885	5:148206885:C:T	C	T	0.011	GENOTYPED	0.987	0.516	0.009	IMPUTED	0.690	NA	0.012	IMPUTED	0.904	NA
5	rs11952673	14852302	5:14852302:G:T	G	T	0.352	IMPUTED	0.975	NA	0.385	IMPUTED	0.779	NA	0.348	IMPUTED	0.933	NA
5	rs11134766	156908317	5:156908317:C:T	C	T	0.057	IMPUTED	0.981	NA	0.068	IMPUTED	0.992	NA	0.078	IMPUTED	0.989	NA
5	rs11134789	156944199	5:156944199:C:A	C	A	0.338	IMPUTED	0.991	NA	0.334	IMPUTED	1.000	NA	0.327	IMPUTED	0.986	NA
5	rs10059996	170901463	5:170901463:T:G	T	G	0.355	GENOTYPED	0.997	0.949	0.336	IMPUTED	0.653	NA	0.342	IMPUTED	0.863	NA
5	rs79898473	179598771	5:179598771:T:C	T	C	0.328	IMPUTED	0.951	NA	0.329	IMPUTED	0.668	NA	0.328	IMPUTED	0.982	NA
6	rs1294417	6741932	6:6741932:T:C	T	C	0.432	IMPUTED	0.971	NA	0.436	IMPUTED	0.990	NA	0.431	IMPUTED	0.976	NA
6	rs2076295	7563232	6:7563232:T:G	T	G	0.477	GENOTYPED	0.996	0.963	0.467	IMPUTED	0.980	NA	0.479	IMPUTED	0.985	NA
6	rs12198986	7720059	6:7720059:G:A	G	A	0.477	GENOTYPED	1.000	1.000	0.460	IMPUTED	0.988	NA	0.486	GENOTYPED	0.999	0.990
6	rs10498672	7797840	6:7797840:C:G	C	G	0.169	IMPUTED	0.988	NA	0.181	IMPUTED	0.996	NA	0.178	IMPUTED	0.982	NA
6	rs13198081	22017543	6:22017543:G:C	G	C	0.369	IMPUTED	0.976	NA	0.355	IMPUTED	0.995	NA	0.352	IMPUTED	0.971	NA
6	rs7752448	28301099	6:28301099:A:G	A	G	0.112	IMPUTED	0.997	NA	0.093	IMPUTED	0.999	NA	0.108	GENOTYPED	1.000	1.000
6	rs2070600	32151443	6:32151443:C:T	C	T	0.036	IMPUTED	0.990	NA	0.032	IMPUTED	0.952	NA	0.047	GENOTYPED	1.000	0.996

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

6	rs9689096	34188892	6:34188892:A:C	A	C	0.048	IMPUTED	0.946	NA	0.046	IMPUTED	0.685	NA	0.050	IMPUTED	0.940	NA
6	rs9357446	44447598	6:44447598:G:A	G	A	0.474	IMPUTED	0.897	NA	0.473	GENOTYPED	0.998	0.892	0.484	GENOTYPED	0.997	0.925
6	rs12202314	45530471	6:45530471:T:C	T	C	0.330	IMPUTED	0.924	NA	0.340	IMPUTED	0.899	NA	0.330	IMPUTED	0.970	NA
6	rs9472541	45622748	6:45622748:T:A	T	A	0.280	IMPUTED	0.985	NA	0.280	IMPUTED	0.962	NA	0.275	IMPUTED	0.990	NA
6	rs2894837	56336406	6:56336406:A:G	A	G	0.344	IMPUTED	0.978	NA	0.383	IMPUTED	0.956	NA	0.334	IMPUTED	0.946	NA
6	rs13206405	73663814	6:73663814:C:A	C	A	0.214	IMPUTED	0.980	NA	0.194	IMPUTED	0.809	NA	0.201	GENOTYPED	1.000	0.996
6	rs2798641	109268050	6:109268050:C:T	C	T	0.205	GENOTYPED	0.998	0.976	0.190	IMPUTED	0.800	NA	0.203	GENOTYPED	1.000	1.000
6	rs6918725	126990392	6:126990392:T:G	T	G	0.485	IMPUTED	0.982	NA	0.468	IMPUTED	0.969	NA	0.491	IMPUTED	0.944	NA
6	rs2627237	134339265	6:134339265:A:G	A	G	0.391	IMPUTED	0.961	NA	0.300	IMPUTED	0.569	NA	0.384	IMPUTED	0.928	NA
6	rs1102077	140271357	6:140271357:A:C	A	C	0.246	IMPUTED	0.991	NA	0.229	IMPUTED	0.961	NA	0.234	IMPUTED	0.987	NA
6	rs9385988	142560957	6:142560957:A:G	A	G	0.278	IMPUTED	0.994	NA	0.226	IMPUTED	0.917	NA	0.270	IMPUTED	0.961	NA
6	rs17280293	142688969	6:142688969:A:G	A	G	0.021	GENOTYPED	0.999	0.968	0.014	IMPUTED	0.688	NA	0.023	GENOTYPED	0.998	0.824
6	rs7753012	142745883	6:142745883:T:G	T	G	0.295	GENOTYPED	1.000	0.999	0.309	IMPUTED	0.987	NA	0.316	IMPUTED	0.974	NA
6	rs9274247	32663518	6:32663518:G:A	G	A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
7	rs4318980	7256490	7:7256490:G:A	G	A	0.410	IMPUTED	0.994	NA	0.408	IMPUTED	0.988	NA	0.433	IMPUTED	0.973	NA
7	rs4721442	15506007	7:15506007:T:G	T	G	0.171	IMPUTED	0.983	NA	0.180	IMPUTED	0.994	NA	0.183	IMPUTED	0.977	NA
7	rs4721457	15872324	7:15872324:T:C	T	C	0.148	IMPUTED	0.959	NA	0.150	IMPUTED	0.996	NA	0.136	IMPUTED	0.979	NA
7	rs559233	26848830	7:26848830:T:C	T	C	0.490	IMPUTED	0.968	NA	0.470	IMPUTED	0.977	NA	0.456	IMPUTED	0.955	NA
7	rs62454414	27182329	7:27182329:T:G	T	G	0.127	IMPUTED	0.935	NA	0.128	IMPUTED	0.758	NA	0.147	GENOTYPED	0.997	0.934
7	rs1513272	28200097	7:28200097:C:T	C	T	0.471	GENOTYPED	1.000	1.000	0.484	IMPUTED	0.970	NA	0.489	IMPUTED	0.966	NA
7	rs17232687	46448518	7:46448518:T:C	T	C	0.496	IMPUTED	0.949	NA	0.499	IMPUTED	0.991	NA	0.484	IMPUTED	0.935	NA
7	rs12707691	84569510	7:84569510:C:G	C	G	0.326	IMPUTED	0.976	NA	0.327	IMPUTED	0.987	NA	0.317	IMPUTED	0.977	NA
7	rs2261360	99692993	7:99692993:G:T	G	T	0.225	GENOTYPED	1.000	0.998	0.245	IMPUTED	0.978	NA	0.235	IMPUTED	0.979	NA
7	rs193686	116431427	7:116431427:C:T	C	T	0.306	IMPUTED	0.941	NA	0.321	IMPUTED	0.992	NA	0.288	IMPUTED	0.875	NA
7	rs12698403	156127246	7:156127246:G:A	G	A	0.420	IMPUTED	0.970	NA	0.437	IMPUTED	0.833	NA	0.452	IMPUTED	0.978	NA
8	rs330939	9018590	8:9018590:T:G	T	G	0.369	IMPUTED	0.929	NA	0.386	IMPUTED	0.853	NA	0.374	GENOTYPED	0.995	0.948
8	rs4128298	11823332	8:11823332:T:C	T	C	0.287	IMPUTED	0.941	NA	0.274	IMPUTED	0.642	NA	0.283	IMPUTED	0.919	NA
8	rs7465401	70367248	8:70367248:T:C	T	C	0.275	IMPUTED	0.901	NA	0.273	IMPUTED	0.661	NA	0.279	IMPUTED	0.987	NA
8	rs7838717	145504343	8:145504343:T:C	T	C	0.369	IMPUTED	0.920	NA	0.374	IMPUTED	0.852	NA	0.381	IMPUTED	0.898	NA
9	rs771662	1568941	9:1568941:T:C	T	C	0.334	IMPUTED	0.955	NA	0.346	IMPUTED	0.965	NA	0.345	IMPUTED	0.933	NA
9	rs1570203	4120648	9:4120648:G:A	G	A	0.495	IMPUTED	0.983	NA	0.465	IMPUTED	0.975	NA	0.464	IMPUTED	0.979	NA

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

9	rs7041139	18013733	9:18013733:C:T	C	T	0.304	IMPUTED	0.981	NA	0.295	IMPUTED	0.990	NA	0.312	IMPUTED	0.981	NA
9	rs1107677	23587027	9:23587027:C:T	C	T	0.494	IMPUTED	0.941	NA	0.498	IMPUTED	0.955	NA	0.497	IMPUTED	0.919	NA
9	rs28446321	98266855	9:98266855:T:A	T	A	0.090	IMPUTED	0.996	NA	0.091	IMPUTED	0.922	NA	0.092	IMPUTED	0.973	NA
9	rs72743974	98878881	9:98878881:A:G	A	G	0.181	IMPUTED	0.989	NA	0.166	IMPUTED	0.828	NA	0.165	IMPUTED	0.992	NA
9	rs57649467	101632854	9:101632854:G:A	G	A	0.400	IMPUTED	0.959	NA	0.421	IMPUTED	0.982	NA	0.387	IMPUTED	0.976	NA
9	rs1491106	109483517	9:109483517:G:T	G	T	0.390	IMPUTED	0.921	NA	0.371	GENOTYPED	1.000	0.997	0.382	IMPUTED	0.905	NA
9	rs10983184	119234058	9:119234058:C:T	C	T	0.372	GENOTYPED	0.999	0.979	0.341	GENOTYPED	1.000	0.962	0.352	IMPUTED	0.942	NA
9	rs967497	131943843	9:131943843:A:G	A	G	0.301	IMPUTED	0.916	NA	0.293	IMPUTED	0.903	NA	0.299	GENOTYPED	0.999	0.982
9	rs7024579	139100413	9:139100413:C:T	C	T	0.285	IMPUTED	0.952	NA	0.299	IMPUTED	0.574	NA	0.296	IMPUTED	0.971	NA
9	rs4073153	139259349	9:139259349:A:G	A	G	0.453	IMPUTED	0.941	NA	0.424	IMPUTED	0.571	NA	0.473	IMPUTED	0.938	NA
10	rs7090277	12278021	10:12278021:T:A	T	A	0.475	IMPUTED	0.978	NA	0.458	IMPUTED	0.937	NA	0.458	IMPUTED	0.969	NA
10	rs7914842	30268770	10:30268770:A:G	A	G	0.429	IMPUTED	0.766	NA	0.446	IMPUTED	1.000	NA	0.451	IMPUTED	0.914	NA
10	rs1274475	34480582	10:34480582:G:A	G	A	0.374	GENOTYPED	0.994	0.932	0.390	IMPUTED	0.923	NA	0.377	IMPUTED	0.854	NA
10	rs7082066	64998971	10:64998971:A:G	A	G	0.186	IMPUTED	0.973	NA	0.191	IMPUTED	0.998	NA	0.183	IMPUTED	0.947	NA
10	rs10998018	69962954	10:69962954:G:A	G	A	0.497	IMPUTED	0.980	NA	0.488	IMPUTED	0.988	NA	0.474	IMPUTED	0.985	NA
10	rs7098573	75580014	10:75580014:G:A	G	A	0.278	IMPUTED	0.941	NA	0.246	IMPUTED	0.970	NA	0.269	IMPUTED	0.945	NA
10	rs60820984	75639578	10:75639578:C:T	C	T	0.165	IMPUTED	0.975	NA	0.201	IMPUTED	0.969	NA	0.196	IMPUTED	0.976	NA
10	rs1259805	77119039	10:77119039:C:T	C	T	0.242	IMPUTED	0.926	NA	0.246	IMPUTED	0.866	NA	0.262	IMPUTED	0.904	NA
10	rs2637254	78312002	10:78312002:G:A	G	A	0.462	IMPUTED	0.981	NA	0.457	IMPUTED	0.987	NA	0.487	IMPUTED	0.978	NA
10	rs721917	81706324	10:81706324:A:G	A	G	0.424	IMPUTED	0.974	NA	0.403	IMPUTED	0.936	NA	0.439	IMPUTED	0.983	NA
10	rs11191841	105639611	10:105639611:T:C	T	C	0.497	IMPUTED	0.979	NA	0.489	IMPUTED	0.993	NA	0.480	IMPUTED	0.976	NA
10	rs4279944	124297637	10:124297637:C:T	C	T	0.145	IMPUTED	0.885	NA	0.180	IMPUTED	0.838	NA	0.176	IMPUTED	0.932	NA
11	rs10836366	35308988	11:35308988:T:C	T	C	0.264	IMPUTED	0.993	NA	0.247	IMPUTED	0.999	NA	0.266	IMPUTED	0.991	NA
11	rs17596617	43690717	11:43690717:C:T	C	T	0.316	IMPUTED	0.974	NA	0.296	GENOTYPED	1.000	0.994	0.309	IMPUTED	0.967	NA
11	rs10838435	45244903	11:45244903:C:G	C	G	0.112	IMPUTED	0.932	NA	0.167	IMPUTED	0.999	NA	0.148	IMPUTED	0.934	NA
11	rs17490394	62370155	11:62370155:G:A	G	A	0.367	IMPUTED	0.986	NA	0.339	IMPUTED	0.928	NA	0.354	IMPUTED	0.963	NA
11	rs2027761	73036179	11:73036179:C:T	C	T	0.115	IMPUTED	0.971	NA	0.097	IMPUTED	0.995	NA	0.119	IMPUTED	0.982	NA
11	rs11234768	86448839	11:86448839:T:C	T	C	0.145	IMPUTED	0.991	NA	0.142	IMPUTED	0.995	NA	0.158	GENOTYPED	0.999	0.961
11	rs541601	126009500	11:126009500:T:C	T	C	0.166	IMPUTED	0.936	NA	0.178	IMPUTED	0.818	NA	0.175	IMPUTED	0.857	NA
12	rs56198860	2908330	12:2908330:C:A	C	A	0.020	GENOTYPED	0.989	0.726	0.011	IMPUTED	0.348	NA	0.020	IMPUTED	0.660	NA
12	rs12811814	4243749	12:4243749:T:C	T	C	0.428	GENOTYPED	0.996	0.921	0.436	IMPUTED	0.855	NA	0.458	IMPUTED	0.878	NA

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

12	rs10841302	19808912	12:19808912:G:C	G	C	0.423	IMPUTED	0.964	NA	0.435	IMPUTED	0.997	NA	0.462	IMPUTED	0.947	NA
12	rs7977418	28588242	12:28588242:T:C	T	C	0.439	IMPUTED	0.974	NA	0.452	IMPUTED	0.993	NA	0.445	IMPUTED	0.976	NA
12	rs1689510	56396768	12:56396768:G:C	G	C	0.317	IMPUTED	0.977	NA	0.321	IMPUTED	0.964	NA	0.324	IMPUTED	0.976	NA
12	rs11172113	57527283	12:57527283:T:C	T	C	0.436	GENOTYPED	0.997	0.965	0.404	IMPUTED	0.900	NA	0.433	GENOTYPED	0.997	0.924
12	rs1244869	65075332	12:65075332:T:G	T	G	0.359	IMPUTED	0.977	NA	0.350	GENOTYPED	1.000	0.976	0.346	IMPUTED	0.962	NA
12	rs12825748	65793153	12:65793153:G:C	G	C	0.314	IMPUTED	0.979	NA	0.322	IMPUTED	0.951	NA	0.294	IMPUTED	0.951	NA
12	rs11176001	66409367	12:66409367:C:A	C	A	0.120	IMPUTED	0.937	NA	0.110	IMPUTED	0.657	NA	0.130	IMPUTED	0.964	NA
12	rs56390486	85719906	12:85719906:G:A	G	A	0.284	IMPUTED	0.944	NA	0.292	IMPUTED	0.997	NA	0.276	IMPUTED	0.972	NA
12	rs9788269	94194890	12:94194890:A:G	A	G	0.222	IMPUTED	0.976	NA	0.253	IMPUTED	0.932	NA	0.244	GENOTYPED	0.999	0.965
12	rs113745635	95554771	12:95554771:C:T	C	T	0.257	IMPUTED	0.988	NA	0.199	IMPUTED	0.954	NA	0.203	IMPUTED	0.985	NA
12	rs7970544	96242109	12:96242109:T:G	T	G	0.172	IMPUTED	0.985	NA	0.180	IMPUTED	0.997	NA	0.188	IMPUTED	0.977	NA
12	rs972936	102824921	12:102824921:T:C	T	C	0.253	IMPUTED	0.970	NA	0.258	IMPUTED	1.000	NA	0.237	IMPUTED	0.898	NA
12	rs2701110	114669870	12:114669870:C:A	C	A	0.145	IMPUTED	0.978	NA	0.147	IMPUTED	0.955	NA	0.163	IMPUTED	0.975	NA
12	rs10850377	115201436	12:115201436:G:A	G	A	0.349	IMPUTED	0.980	NA	0.373	IMPUTED	0.983	NA	0.354	IMPUTED	0.939	NA
12	rs35505	115501127	12:115501127:G:A	G	A	0.313	IMPUTED	0.957	NA	0.316	IMPUTED	0.967	NA	0.321	IMPUTED	0.952	NA
13	rs9533803	44820608	13:44820608:C:T	C	T	0.208	IMPUTED	0.984	NA	0.224	GENOTYPED	1.000	0.989	0.215	IMPUTED	0.946	NA
13	rs2812208	50707087	13:50707087:G:C	G	C	0.025	IMPUTED	0.996	NA	0.028	IMPUTED	0.849	NA	0.024	IMPUTED	0.972	NA
13	rs803765	71647588	13:71647588:C:A	C	A	0.311	IMPUTED	0.979	NA	0.332	GENOTYPED	1.000	0.996	0.297	IMPUTED	0.956	NA
13	rs4885681	80467235	13:80467235:C:T	C	T	0.265	IMPUTED	0.938	NA	0.269	IMPUTED	0.925	NA	0.237	IMPUTED	0.896	NA
13	rs11620380	99665512	13:99665512:C:A	C	A	0.105	IMPUTED	0.985	NA	0.114	IMPUTED	0.994	NA	0.116	IMPUTED	0.989	NA
13	rs9634470	109918493	13:109918493:T:C	T	C	0.264	IMPUTED	0.987	NA	0.261	IMPUTED	0.934	NA	0.268	IMPUTED	0.985	NA
14	rs1951121	23429729	14:23429729:T:G	T	G	0.389	IMPUTED	0.954	NA	0.390	IMPUTED	0.825	NA	0.392	IMPUTED	0.971	NA
14	rs74053129	54346010	14:54346010:G:A	G	A	0.109	IMPUTED	0.986	NA	0.105	IMPUTED	0.993	NA	0.089	IMPUTED	0.939	NA
14	rs35107139	54419106	14:54419106:A:C	A	C	0.414	GENOTYPED	0.991	0.899	0.425	IMPUTED	0.815	NA	0.415	GENOTYPED	0.990	0.890
14	rs10141786	74817418	14:74817418:A:G	A	G	0.369	IMPUTED	0.952	NA	0.386	IMPUTED	0.550	NA	0.396	IMPUTED	0.936	NA
14	rs1756281	84338431	14:84338431:A:G	A	G	0.326	IMPUTED	0.990	NA	0.301	IMPUTED	0.998	NA	0.324	IMPUTED	0.923	NA
14	rs11160037	92512143	14:92512143:A:G	A	G	0.394	IMPUTED	0.983	NA	0.386	IMPUTED	0.998	NA	0.399	IMPUTED	0.988	NA
14	rs11621587	93098339	14:93098339:G:C	G	C	0.169	IMPUTED	0.992	NA	0.156	IMPUTED	0.669	NA	0.148	IMPUTED	0.984	NA
15	rs34245505	40397191	15:40397191:C:G	C	G	0.184	IMPUTED	0.875	NA	0.143	IMPUTED	0.482	NA	0.221	IMPUTED	0.954	NA
15	rs2304645	40716253	15:40716253:G:C	G	C	0.468	IMPUTED	0.985	NA	0.491	IMPUTED	0.995	NA	0.468	IMPUTED	0.978	NA
15	rs4924525	41255396	15:41255396:C:A	C	A	0.464	GENOTYPED	0.997	0.939	0.484	IMPUTED	0.954	NA	0.481	IMPUTED	0.956	NA

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

15	rs2012453	41840238	15:41840238:A:G	A	G	0.386	IMPUTED	0.945	NA	0.414	IMPUTED	0.979	NA	0.410	IMPUTED	0.951	NA
15	rs56383987	41953211	15:41953211:C:T	C	T	0.051	IMPUTED	0.885	NA	0.024	IMPUTED	0.427	NA	0.049	IMPUTED	0.861	NA
15	rs79234094	49409527	15:49409527:G:A	G	A	0.254	IMPUTED	0.788	NA	0.259	IMPUTED	0.929	NA	0.269	IMPUTED	0.874	NA
15	rs35251997	49706145	15:49706145:A:T	A	T	0.085	IMPUTED	0.948	NA	0.075	IMPUTED	0.933	NA	0.078	IMPUTED	0.945	NA
15	rs62012772	63866877	15:63866877:T:C	T	C	0.208	IMPUTED	0.984	NA	0.187	IMPUTED	0.964	NA	0.194	IMPUTED	0.944	NA
15	rs12917612	67491274	15:67491274:C:A	C	A	0.225	IMPUTED	0.984	NA	0.234	IMPUTED	0.996	NA	0.221	IMPUTED	0.928	NA
15	rs1441358	71612514	15:71612514:T:G	T	G	0.332	IMPUTED	0.989	NA	0.336	IMPUTED	0.994	NA	0.321	IMPUTED	0.991	NA
15	rs62015883	71803450	15:71803450:C:T	C	T	0.161	IMPUTED	0.990	NA	0.161	IMPUTED	0.959	NA	0.183	IMPUTED	0.917	NA
15	rs1716074	73833600	15:73833600:G:T	G	T	0.041	IMPUTED	0.963	NA	0.048	IMPUTED	0.897	NA	0.038	IMPUTED	0.939	NA
15	rs1896797	84274591	15:84274591:G:A	G	A	0.469	IMPUTED	0.993	NA	0.499	IMPUTED	0.938	NA	0.497	IMPUTED	0.985	NA
16	rs3751837	3583173	16:3583173:C:T	C	T	0.218	IMPUTED	0.960	NA	0.223	IMPUTED	0.879	NA	0.230	IMPUTED	0.918	NA
16	rs56104880	4361138	16:4361138:T:C	T	C	0.289	IMPUTED	0.968	NA	0.289	IMPUTED	0.860	NA	0.294	IMPUTED	0.975	NA
16	rs11074547	10136889	16:10136889:T:G	T	G	0.287	IMPUTED	0.980	NA	0.284	GENOTYPED	1.000	0.994	0.270	IMPUTED	0.990	NA
16	rs78442819	10740982	16:10740982:G:C	G	C	0.214	IMPUTED	0.902	NA	0.189	IMPUTED	0.666	NA	0.206	IMPUTED	0.880	NA
16	rs12446589	28870962	16:28870962:G:A	G	A	0.390	IMPUTED	0.951	NA	0.388	IMPUTED	0.839	NA	0.394	IMPUTED	0.953	NA
16	rs76219171	50188929	16:50188929:G:A	G	A	0.045	IMPUTED	0.868	NA	0.059	IMPUTED	0.854	NA	0.048	GENOTYPED	0.994	0.935
16	rs35420030	53935407	16:53935407:T:C	T	C	0.045	IMPUTED	0.833	NA	0.049	IMPUTED	0.686	NA	0.053	IMPUTED	0.940	NA
16	rs11648508	58063513	16:58063513:G:T	G	T	0.274	GENOTYPED	0.999	0.986	0.290	IMPUTED	0.907	NA	0.281	IMPUTED	0.935	NA
16	rs8047194	69891510	16:69891510:G:T	G	T	0.477	IMPUTED	0.983	NA	0.481	IMPUTED	0.995	NA	0.480	IMPUTED	0.980	NA
16	rs11859992	75411445	16:75411445:A:C	A	C	0.386	IMPUTED	0.929	NA	0.395	IMPUTED	0.999	NA	0.398	IMPUTED	0.957	NA
16	rs2345443	78225633	16:78225633:A:G	A	G	0.318	GENOTYPED	0.999	0.987	0.304	IMPUTED	0.933	NA	0.300	GENOTYPED	0.999	0.977
16	rs12918140	86403821	16:86403821:G:C	G	C	0.104	IMPUTED	0.971	NA	0.093	IMPUTED	0.987	NA	0.110	IMPUTED	0.985	NA
16	rs6539952	86579223	16:86579223:C:A	C	A	0.268	IMPUTED	0.966	NA	0.242	IMPUTED	0.943	NA	0.214	IMPUTED	0.963	NA
17	rs8082036	3882613	17:3882613:G:C	G	C	0.477	IMPUTED	0.956	NA	0.480	IMPUTED	0.976	NA	0.495	IMPUTED	0.959	NA
17	rs4796334	6469793	17:6469793:G:A	G	A	0.485	IMPUTED	0.878	NA	0.498	IMPUTED	0.899	NA	0.495	IMPUTED	0.884	NA
17	rs1215	7163350	17:7163350:A:G	A	G	0.158	IMPUTED	0.903	NA	0.097	IMPUTED	0.369	NA	0.140	IMPUTED	0.969	NA
17	rs4968200	7448457	17:7448457:C:G	C	G	0.121	IMPUTED	0.935	NA	0.125	IMPUTED	0.825	NA	0.142	GENOTYPED	0.886	0.238
17	rs34351630	16030520	17:16030520:T:C	T	C	0.464	IMPUTED	0.963	NA	0.460	IMPUTED	0.998	NA	0.456	IMPUTED	0.941	NA
17	rs2244592	28072327	17:28072327:A:G	A	G	0.456	IMPUTED	0.968	NA	0.482	IMPUTED	0.977	NA	0.477	IMPUTED	0.936	NA
17	rs62070648	29210595	17:29210595:G:A	G	A	0.232	IMPUTED	0.979	NA	0.267	IMPUTED	0.872	NA	0.268	IMPUTED	0.951	NA
17	rs35246838	36915540	17:36915540:T:C	T	C	0.121	IMPUTED	0.946	NA	0.122	IMPUTED	0.661	NA	0.135	IMPUTED	0.953	NA

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

17	rs8069451	37504933	17:37504933:T:C	T	C	0.241	IMPUTED	0.946	NA	0.249	GENOTYPED	1.000	0.978	0.256	IMPUTED	0.952	NA
17	rs79412431	43940021	17:43940021:G:A	G	A	0.201	IMPUTED	0.980	NA	0.199	IMPUTED	0.967	NA	0.177	IMPUTED	0.975	NA
17	rs12945803	46552229	17:46552229:T:C	T	C	0.205	IMPUTED	0.954	NA	0.208	IMPUTED	0.940	NA	0.220	IMPUTED	0.972	NA
17	rs28519449	54195453	17:54195453:C:T	C	T	0.430	IMPUTED	0.960	NA	0.394	IMPUTED	0.995	NA	0.407	IMPUTED	0.971	NA
17	rs8068952	59286644	17:59286644:G:C	G	C	0.239	GENOTYPED	0.995	0.965	0.249	IMPUTED	0.890	NA	0.227	GENOTYPED	0.994	0.936
17	rs77672322	62497964	17:62497964:C:T	C	T	0.027	GENOTYPED	0.994	0.761	NA	NA	NA	NA	0.013	GENOTYPED	0.991	0.604
17	rs11653958	62686730	17:62686730:G:A	G	A	0.258	IMPUTED	0.882	NA	0.267	IMPUTED	0.906	NA	0.273	IMPUTED	0.821	NA
17	rs6501431	68976415	17:68976415:C:T	C	T	0.231	IMPUTED	0.934	NA	0.233	IMPUTED	0.974	NA	0.237	GENOTYPED	0.992	0.896
17	rs6501455	69201811	17:69201811:A:G	A	G	0.476	IMPUTED	0.940	NA	0.461	IMPUTED	0.995	NA	0.450	IMPUTED	0.969	NA
17	rs996865	69371318	17:69371318:C:T	C	T	0.078	IMPUTED	0.889	NA	0.076	IMPUTED	0.990	NA	0.094	IMPUTED	0.975	NA
17	rs9892893	73525670	17:73525670:T:G	T	G	0.278	IMPUTED	0.953	NA	0.260	IMPUTED	0.776	NA	0.237	IMPUTED	0.882	NA
17	rs59606152	79952944	17:79952944:C:T	C	T	0.119	IMPUTED	0.848	NA	0.112	IMPUTED	0.450	NA	0.122	IMPUTED	0.902	NA
18	rs513953	8801351	18:8801351:A:G	A	G	0.227	IMPUTED	0.942	NA	0.225	IMPUTED	0.982	NA	0.253	IMPUTED	0.902	NA
18	rs8089099	10078071	18:10078071:G:A	G	A	0.266	GENOTYPED	0.999	0.983	0.281	IMPUTED	0.973	NA	0.262	GENOTYPED	0.999	0.981
18	rs1985511	19816712	18:19816712:A:T	A	T	0.431	IMPUTED	0.968	NA	0.452	IMPUTED	0.981	NA	0.395	IMPUTED	0.955	NA
18	rs11082051	20234336	18:20234336:G:A	G	A	0.497	IMPUTED	0.916	NA	0.490	IMPUTED	0.990	NA	0.494	IMPUTED	0.962	NA
18	rs9947743	20708321	18:20708321:G:A	G	A	0.200	IMPUTED	0.977	NA	0.201	IMPUTED	0.809	NA	0.199	IMPUTED	0.908	NA
18	rs303752	21074255	18:21074255:G:A	G	A	0.412	IMPUTED	0.919	NA	0.416	IMPUTED	0.892	NA	0.439	IMPUTED	0.931	NA
18	rs1668091	22290711	18:22290711:T:C	T	C	0.332	GENOTYPED	0.999	0.977	0.328	IMPUTED	0.980	NA	0.319	IMPUTED	0.966	NA
18	rs9807668	42827898	18:42827898:C:T	C	T	0.088	IMPUTED	0.992	NA	0.090	IMPUTED	0.971	NA	0.122	IMPUTED	0.990	NA
18	rs12607758	51022606	18:51022606:C:T	C	T	0.402	IMPUTED	0.906	NA	0.396	IMPUTED	0.981	NA	0.379	IMPUTED	0.936	NA
18	rs2202572	53566471	18:53566471:A:C	A	C	0.336	IMPUTED	0.928	NA	0.324	IMPUTED	0.943	NA	0.308	IMPUTED	0.962	NA
19	rs11085744	10819967	19:10819967:C:T	C	T	0.404	IMPUTED	0.965	NA	0.439	IMPUTED	0.912	NA	0.385	IMPUTED	0.955	NA
19	rs9636166	31829613	19:31829613:A:C	A	C	0.093	IMPUTED	0.986	NA	0.136	IMPUTED	0.984	NA	0.125	IMPUTED	0.986	NA
19	rs2967516	36881643	19:36881643:A:G	A	G	0.285	IMPUTED	0.916	NA	0.290	IMPUTED	0.835	NA	0.296	GENOTYPED	0.999	0.984
19	rs34093919	41117300	19:41117300:G:A	G	A	0.016	GENOTYPED	0.994	0.900	0.010	IMPUTED	0.621	NA	0.012	GENOTYPED	0.985	0.869
20	rs2145272	6626218	20:6626218:G:A	G	A	0.347	IMPUTED	0.970	NA	0.352	IMPUTED	0.883	NA	0.333	GENOTYPED	1.000	0.997
20	rs6032942	10745545	20:10745545:G:C	G	C	0.235	IMPUTED	0.981	NA	0.232	IMPUTED	0.915	NA	0.260	IMPUTED	0.974	NA
20	rs2236180	25282608	20:25282608:T:C	T	C	0.198	IMPUTED	0.982	NA	0.191	IMPUTED	0.989	NA	0.197	IMPUTED	0.970	NA
20	rs4413223	30858967	20:30858967:G:A	G	A	0.196	IMPUTED	0.972	NA	0.195	IMPUTED	0.978	NA	0.165	IMPUTED	0.974	NA
20	rs143384	34025756	20:34025756:A:G	A	G	0.454	GENOTYPED	1.000	0.993	0.431	IMPUTED	0.902	NA	0.433	GENOTYPED	0.998	0.973

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

20	rs12481092	45486817	20:45486817:C:T	C	T	0.267	IMPUTED	0.965	NA	0.274	IMPUTED	0.817	NA	0.260	IMPUTED	0.893	NA
20	rs4809221	62372706	20:62372706:G:A	G	A	0.330	IMPUTED	0.960	NA	0.302	IMPUTED	0.900	NA	0.306	IMPUTED	0.943	NA
21	rs12627254	35368402	21:35368402:G:T	G	T	0.152	IMPUTED	0.985	NA	0.155	IMPUTED	0.970	NA	0.128	IMPUTED	0.993	NA
21	rs62213732	35675966	21:35675966:C:T	C	T	0.359	IMPUTED	0.971	NA	0.363	IMPUTED	0.977	NA	0.354	IMPUTED	0.951	NA
22	rs1978968	18448113	22:18448113:C:T	C	T	0.210	GENOTYPED	1.000	0.999	0.233	IMPUTED	0.980	NA	0.233	GENOTYPED	1.000	0.995
22	rs9610955	20790723	22:20790723:C:G	C	G	0.222	IMPUTED	0.929	NA	0.204	IMPUTED	0.881	NA	0.211	IMPUTED	0.894	NA
22	rs2283847	28181399	22:28181399:C:T	C	T	0.418	IMPUTED	0.836	NA	0.434	IMPUTED	0.492	NA	0.417	IMPUTED	0.779	NA
22	rs113111175	50867711	22:50867711:C:T	C	T	0.097	IMPUTED	0.932	NA	0.065	IMPUTED	0.426	NA	0.121	IMPUTED	0.933	NA

CHROM=chromosome, rsID=reference SNP cluster ID, POS=reference position, REF=reference allele, ALT=alternative non-reference allele, SNP=CHROM:POS:REF:ALT, MAF=minor allele frequency in the specific cohort as the second most common allele count from the number of alleles in called genotypes in the specific cohort, TYPED=indicates whether the variant was genotyped or imputed, R2=imputation quality as the estimated value of the squared correlation between imputed genotypes and true/unobserved genotypes, ER2=empirical R2 for genotyped variants (not calculated for imputed variants), NA=not available in cohort

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

3	rs35570272	33047662	3:33047662:G:T	G	T	0.435	IMPUTED	0.958	NA	0.409	IMPUTED	0.605	NA
3	rs1806656	121716171	3:121716171:C:G	C	G	0.340	IMPUTED	0.968	NA	0.297	IMPUTED	0.940	NA
3	rs7626218	176852038	3:176852038:A:T	A	T	0.416	IMPUTED	0.943	NA	0.387	IMPUTED	0.952	NA
3	rs9860547	188128979	3:188128979:G:A	G	A	0.405	IMPUTED	0.925	NA	0.466	IMPUTED	0.915	NA
3	rs55661102	188401138	3:188401138:A:G	A	G	0.165	IMPUTED	0.987	NA	0.144	IMPUTED	1.000	NA
3	rs1684466	196359310	3:196359310:G:A	G	A	0.367	GENOTYPED	0.989	0.853	0.341	IMPUTED	0.644	NA
3	rs7625643	141431184	3:141431184:A:G	A	G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4	rs5743618	38798648	4:38798648:C:A	C	A	0.249	IMPUTED	0.986	NA	0.294	IMPUTED	0.953	NA
4	rs45613035	123141070	4:123141070:T:C	T	C	0.115	GENOTYPED	1.000	1.000	0.101	IMPUTED	0.897	NA
4	rs17454584	123353432	4:123353432:A:G	A	G	0.228	GENOTYPED	1.000	0.996	0.237	IMPUTED	0.960	NA
5	rs16903574	14610309	5:14610309:C:G	C	G	0.106	IMPUTED	0.873	NA	0.083	IMPUTED	0.735	NA
5	rs7734635	110158844	5:110158844:A:G	A	G	0.173	IMPUTED	0.968	NA	0.183	IMPUTED	0.970	NA
5	rs1837253	110401872	5:110401872:T:C	T	C	0.268	GENOTYPED	0.994	0.881	0.278	GENOTYPED	0.986	0.798
5	rs6594499	110470137	5:110470137:C:A	C	A	0.489	IMPUTED	0.984	NA	0.486	IMPUTED	0.978	NA
5	rs3749833	131799626	5:131799626:T:C	T	C	0.254	IMPUTED	0.993	NA	0.228	IMPUTED	0.990	NA
5	rs2299012	131916940	5:131916940:A:C	A	C	0.220	IMPUTED	0.990	NA	0.242	IMPUTED	0.988	NA
5	rs449454	141533062	5:141533062:A:G	A	G	0.373	GENOTYPED	1.000	1.000	0.366	IMPUTED	0.983	NA
5	rs113010607	132770006	5:132770006:T:C	T	C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	rs9391997	409119	6:409119:A:G	A	G	0.474	IMPUTED	0.974	NA	0.467	IMPUTED	0.936	NA
6	rs114444221	31303324	6:31303324:A:G	A	G	0.073	IMPUTED	0.648	NA	0.009	IMPUTED	0.331	NA
6	rs2428494	31322197	6:31322197:T:A	T	A	0.443	IMPUTED	0.995	NA	0.413	IMPUTED	0.955	NA
6	rs9273123	32612733	6:32612733:G:A	G	A	0.427	IMPUTED	0.564	NA	NA	NA	NA	NA
6	rs111789468	33033824	6:33033824:C:T	C	T	0.010	IMPUTED	0.543	NA	NA	NA	NA	NA
6	rs3116989	33099538	6:33099538:G:T	G	T	0.126	IMPUTED	0.997	NA	0.117	IMPUTED	0.996	NA
6	rs28522747	35134729	6:35134729:G:A	G	A	0.098	IMPUTED	0.994	NA	0.119	IMPUTED	0.989	NA
6	rs62408233	90976609	6:90976609:G:A	G	A	0.358	IMPUTED	0.983	NA	0.346	IMPUTED	0.996	NA
6	rs9372120	106667535	6:106667535:T:G	T	G	0.218	GENOTYPED	1.000	0.998	0.195	IMPUTED	0.987	NA
6	rs55743914	128293562	6:128293562:C:T	C	T	0.235	IMPUTED	0.972	NA	0.223	IMPUTED	0.904	NA
6	rs6927172	138002175	6:138002175:C:G	C	G	0.222	GENOTYPED	1.000	1.000	0.204	IMPUTED	0.996	NA
6	rs3190923	31356722	6:31356722:C:A	C	G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	rs115468973	32544121	6:32544121:T:C	T	C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

6	rs1064713	32546666	6:32546666:G:A	G	A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	rs28798705	32617809	6:32617809:T:A	T	A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	rs201184533	32632887	6:32632887:C:T	C	T	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
7	rs12531500	20544209	7:20544209:A:G	A	G	0.460	IMPUTED	0.970	NA	0.456	IMPUTED	0.975	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
7	rs6954667	22780322	7:22780322:C:A	C	A	0.329	IMPUTED	0.991	NA	0.287	IMPUTED	0.982	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
7	rs4722758	28156606	7:28156606:C:G	C	G	0.226	IMPUTED	0.981	NA	0.213	IMPUTED	1.000	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8	rs2221641	81294702	8:81294702:C:T	C	T	0.386	IMPUTED	0.971	NA	0.386	IMPUTED	0.999	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8	rs2450083	120063542	8:120063542:T:C	T	C	0.480	GENOTYPED	1.000	0.994	0.481	IMPUTED	0.955	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8	rs13277355	128777719	8:128777719:A:G	A	G	0.271	IMPUTED	0.933	NA	0.264	IMPUTED	0.877	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9	rs340934	6081804	9:6081804:G:T	G	T	0.170	IMPUTED	0.962	NA	0.203	IMPUTED	0.993	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9	rs7848215	6213468	9:6213468:C:T	C	T	0.246	IMPUTED	0.992	NA	0.245	IMPUTED	0.976	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9	rs274943	23585839	9:23585839:T:C	T	C	0.498	GENOTYPED	0.999	0.995	0.498	IMPUTED	0.986	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10	rs12722502	6093139	10:6093139:C:T	C	T	0.025	IMPUTED	0.953	NA	0.013	IMPUTED	0.844	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10	rs943451	6621773	10:6621773:T:C	T	C	0.310	IMPUTED	0.894	NA	0.288	IMPUTED	0.628	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10	rs17144046	8606014	10:8606014:A:G	A	G	0.282	IMPUTED	0.827	NA	0.302	IMPUTED	0.890	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10	rs12413578	9049253	10:9049253:C:T	C	T	0.108	GENOTYPED	0.998	0.935	0.104	IMPUTED	0.817	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10	rs1612986	9064716	10:9064716:T:C	T	C	0.193	IMPUTED	0.973	NA	0.181	IMPUTED	0.867	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10	rs10995245	64391375	10:64391375:G:A	G	A	0.340	IMPUTED	0.992	NA	0.342	IMPUTED	0.992	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11	rs2052690	10664033	11:10664033:G:T	G	T	0.290	IMPUTED	0.981	NA	0.298	GENOTYPED	0.999	0.988	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11	rs10836538	36365253	11:36365253:G:T	G	T	0.320	IMPUTED	0.963	NA	0.353	IMPUTED	0.987	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11	rs479844	65551957	11:65551957:A:G	A	G	0.469	GENOTYPED	1.000	0.993	0.431	IMPUTED	0.981	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11	rs55646091	76299431	11:76299431:G:A	G	A	0.045	IMPUTED	0.946	NA	0.047	IMPUTED	0.871	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11	rs11236797	76299649	11:76299649:C:A	C	A	0.466	GENOTYPED	1.000	0.996	0.444	IMPUTED	0.983	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11	rs12365699	118743286	11:118743286:G:A	G	A	0.176	GENOTYPED	0.998	0.979	0.171	IMPUTED	0.956	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12	rs62623446	55368291	12:55368291:C:T	C	T	0.057	IMPUTED	0.749	NA	0.049	IMPUTED	0.621	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12	rs705700	56389293	12:56389293:T:C	T	C	0.388	GENOTYPED	0.999	0.995	0.397	IMPUTED	0.995	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12	rs3122929	57509102	12:57509102:C:T	C	T	0.412	IMPUTED	0.987	NA	0.384	IMPUTED	0.812	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12	rs11065979	112059557	12:112059557:C:T	C	T	0.434	IMPUTED	0.974	NA	0.478	IMPUTED	0.751	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12	rs1716183	123635096	12:123635096:C:T	C	T	0.193	IMPUTED	0.951	NA	0.215	IMPUTED	0.847	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12	rs188074962	121365431	12:121365431:A:G	A	G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13	rs912425	42997324	13:42997324:G:A	G	A	0.229	IMPUTED	0.962	NA	0.237	IMPUTED	0.989	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

13	rs1887704	99974492	13:99974492:C:G	C	G	0.316	IMPUTED	0.963	NA	0.337	IMPUTED	0.986	NA
14	rs17103286	35885041	14:35885041:A:G	A	G	0.489	IMPUTED	0.979	NA	0.453	GENOTYPED	0.997	0.817
14	rs1885013	68754695	14:68754695:G:A	G	A	0.294	IMPUTED	0.971	NA	0.310	IMPUTED	0.998	NA
14	rs71421264	103244070	14:103244070:G:C	G	C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
15	rs1655558	41787585	15:41787585:T:G	T	G	0.474	IMPUTED	0.961	NA	0.455	IMPUTED	0.909	NA
15	rs11071559	61069988	15:61069988:C:T	C	T	0.139	GENOTYPED	0.999	0.958	0.140	IMPUTED	0.951	NA
15	rs117683492	67413624	15:67413624:G:A	G	A	0.028	GENOTYPED	0.994	0.880	0.013	IMPUTED	0.676	NA
15	rs72743461	67441750	15:67441750:C:A	C	A	0.254	IMPUTED	0.989	NA	0.242	IMPUTED	0.965	NA
16	rs12935657	11219041	16:11219041:G:A	G	A	0.246	IMPUTED	0.982	NA	0.273	IMPUTED	0.935	NA
16	rs3785356	27349168	16:27349168:C:T	C	T	0.302	IMPUTED	0.954	NA	0.274	IMPUTED	0.949	NA
16	rs2066844	50745926	16:50745926:C:T	C	T	0.045	GENOTYPED	0.998	0.953	0.052	IMPUTED	0.732	NA
17	rs4795399	38061439	17:38061439:T:C	T	C	0.458	IMPUTED	0.979	NA	0.452	IMPUTED	0.996	NA
17	rs117097909	38064971	17:38064971:G:A	G	A	0.061	IMPUTED	0.832	NA	0.025	IMPUTED	0.367	NA
17	rs9893132	38755021	17:38755021:A:G	A	G	0.351	IMPUTED	0.925	NA	0.366	IMPUTED	0.989	NA
17	rs112401631	38764524	17:38764524:T:A	T	A	0.021	IMPUTED	0.781	NA	0.009	IMPUTED	0.444	NA
17	rs9895436	43457886	17:43457886:G:A	G	A	0.406	GENOTYPED	0.999	0.984	0.409	IMPUTED	0.725	NA
17	rs56308324	45819206	17:45819206:A:T	A	T	0.121	IMPUTED	0.920	NA	0.125	IMPUTED	0.764	NA
17	rs12952581	47448346	17:47448346:G:A	G	A	0.405	IMPUTED	0.983	NA	0.377	IMPUTED	0.985	NA
17	rs201413617	38073843	17:38073843:G:C	G	C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18	rs4574025	60009814	18:60009814:C:T	C	T	0.439	IMPUTED	0.995	NA	0.453	IMPUTED	0.871	NA
18	rs12964116	61442619	18:61442619:A:G	A	G	0.045	GENOTYPED	0.999	0.960	0.037	IMPUTED	0.708	NA
18	rs1893380	48647640	18:48647640:G:C	G	C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18	rs12965763	51816408	18:51816408:G:A	G	A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19	rs892225	1152656	19:1152656:A:G	A	G	0.347	IMPUTED	0.933	NA	NA	NA	NA	NA
19	rs2918302	8785744	19:8785744:G:A	G	A	0.157	IMPUTED	0.964	NA	0.090	IMPUTED	0.384	NA
19	rs10413947	9128342	19:9128342:G:A	G	A	0.256	IMPUTED	0.844	NA	0.189	IMPUTED	0.384	NA
19	rs117710327	33726578	19:33726578:C:A	C	A	0.061	IMPUTED	0.875	NA	0.049	IMPUTED	0.625	NA
20	rs2766667	52172404	20:52172404:T:C	T	C	0.255	IMPUTED	0.925	NA	0.267	GENOTYPED	1.000	0.981
20	rs2738783	62308612	20:62308612:T:G	T	G	0.226	IMPUTED	0.923	NA	0.191	IMPUTED	0.785	NA
22	rs5758364	41855912	22:41855912:A:C	A	C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

CHROM=chromosome, rsID=reference SNP cluster ID, POS=reference position, REF=reference allele, ALT=alternative non-reference allele, SNP=CHROM.POS:REF:ALT, MAF=minor allele frequency in the specific cohort as the second most common allele count from the number of alleles in called genotypes in the specific cohort, TYPED=indicates whether the variant was genotyped or imputed, R2=imputation quality as the estimated value of the squared correlation between imputed genotypes and true/unobserved genotypes, ER2=empirical R2 for genotyped variants (not calculated for imputed variants), NA=not available in cohort

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

Table S3 Information on 56 adult-onset asthma-related SNPs from the genome-wide association study by Ferreira et al. (2019; 26,582 affected individuals on adult-onset asthma and 300,671 controls). 40 SNPs were included in our calculation of the polygenic risk score in SALIA.

CHROM	rsID	POS	SNP	REF	ALT	SALIA			
						MAF	TYPED	R2	ER2
1	rs301816	8505058	1:8505058:G:A	G	A	0.410	IMPUTED	0.983	NA
1	rs2056625	167420299	1:167420299:G:A	G	A	0.388	IMPUTED	0.980	NA
1	rs17668708	198640488	1:198640488:C:T	C	T	0.100	IMPUTED	0.983	NA
2	rs60227565	102892339	2:102892339:G:A	G	A	0.129	IMPUTED	0.988	NA
2	rs12470864	102926362	2:102926362:G:A	G	A	0.366	IMPUTED	0.993	NA
2	rs2381712	146145018	2:146145018:T:G	T	G	NA	NA	NA	NA
2	rs34290285	242696640	2:242696640:G:A	G	A	0.234	IMPUTED	0.969	NA
3	rs4491851	33083985	3:33083985:G:A	G	A	0.485	IMPUTED	0.977	NA
3	rs6441084	156310776	3:156310776:A:C	A	C	0.293	IMPUTED	0.737	NA
3	rs62296577	176849740	3:176849740:C:T	C	T	0.352	IMPUTED	0.985	NA
3	rs11715524	195762492	3:195762492:G:A	G	A	0.480	IMPUTED	0.946	NA
4	rs190438685	39390445	4:39390445:C:T	C	T	0.015	IMPUTED	0.956	NA
4	rs17454584	123353432	4:123353432:A:G	A	G	0.241	GENOTYPED	1.000	0.999
4	rs62322662	123359569	4:123359569:A:G	A	G	0.096	IMPUTED	0.987	NA
5	rs11742240	35881376	5:35881376:G:T	G	T	0.304	IMPUTED	0.992	NA
5	rs540485182	110161473	5:110161473:C:A	C	A	NA	NA	NA	NA
5	rs1837253	110401872	5:110401872:T:C	T	C	0.286	GENOTYPED	0.993	0.841
5	rs1898871	110408002	5:110408002:C:T	C	T	0.311	GENOTYPED	0.999	0.977
5	rs6866614	131787137	5:131787137:A:G	A	G	0.363	IMPUTED	0.964	NA
5	rs1069671	142139376	5:142139376:AA:GG	AA	GG	NA	NA	NA	NA
6	rs2428494	31322197	6:31322197:T:A	T	A	0.424	IMPUTED	0.990	NA
6	rs115664621	32490013	6:32490013:A:G	A	G	NA	NA	NA	NA
6	rs146618240	32514325	6:32514325:G:A	G	A	NA	NA	NA	NA
6	rs72508457	32528394	6:32528394:A:G	A	G	NA	NA	NA	NA
6	rs139088362	32571334	6:32571334:T:A	T	A	NA	NA	NA	NA
6	rs75380949	32573442	6:32573442:A:T	A	T	NA	NA	NA	NA
6	rs545366210	32586302	6:32586302:T:C	T	C	NA	NA	NA	NA
6	rs116189786	32593677	6:32593677:A:G	A	G	0.072	IMPUTED	0.623	NA
6	rs28383454	32641593	6:32641593:C:T	C	T	NA	NA	NA	NA
6	rs58521088	90985198	6:90985198:A:T	A	T	0.314	IMPUTED	0.958	NA
7	rs57585717	28149255	7:28149255:G:A	G	A	0.135	IMPUTED	0.947	NA
8	rs35204956	80389778	8:80389778:A:A	A	A	NA	NA	NA	NA
9	rs62557312	6047765	9:6047765:C:T	C	T	NA	NA	NA	NA
9	rs992969	6209697	9:6209697:A:G	A	G	0.252	IMPUTED	0.960	NA
10	rs12722502	6093139	10:6093139:C:T	C	T	0.024	IMPUTED	0.961	NA
10	rs11255504	8062378	10:8062378:A:T	A	T	NA	NA	NA	NA
10	rs7099257	8468994	10:8468994:T:A	T	A	NA	NA	NA	NA
10	rs10795672	8777640	10:8777640:G:A	G	A	0.455	IMPUTED	0.867	NA
10	rs1775554	9054340	10:9054340:A:C	A	C	0.405	IMPUTED	0.981	NA
11	rs28415845	1145844	11:1145844:C:T	C	T	0.283	IMPUTED	0.959	NA

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

11	rs174535	61551356	11:61551356:T:C	T	C	0.351	GENOTYPED	1.000	0.995
11	rs7936312	76293726	11:76293726:G:T	G	T	0.465	IMPUTED	0.986	NA
11	rs1784775	111472460	11:111472460:T:C	T	C	0.312	IMPUTED	0.903	NA
12	rs2544026	48186563	12:48186563:T:A	T	A	0.233	IMPUTED	0.982	NA
12	rs7302200	56449435	12:56449435:G:A	G	A	0.328	IMPUTED	0.976	NA
12	rs1059513	57489709	12:57489709:T:C	T	C	0.087	GENOTYPED	1.000	0.999
13	rs28635831	39745817	13:39745817:A:G	A	G	NA	NA	NA	NA
13	rs4771332	100070457	13:100070457:T:C	T	C	0.308	IMPUTED	0.949	NA
15	rs7183955	61049569	15:61049569:A:C	A	C	0.171	IMPUTED	0.966	NA
15	rs72743461	67441750	15:67441750:C:A	C	A	0.212	IMPUTED	0.989	NA
16	rs35441874	11213021	16:11213021:T:A	T	A	0.222	IMPUTED	0.989	NA
16	rs3024655	27369502	16:27369502:A:G	A	G	0.069	IMPUTED	0.840	NA
17	rs8067124	38869490	17:38869490:A:T	A	T	0.015	IMPUTED	0.604	NA
17	rs10667251	49388382	17:49388382:TCT:TCT	TCT	TCT	NA	NA	NA	NA
19	rs117710327	33726578	19:33726578:C:A	C	A	0.058	IMPUTED	0.852	NA
21	rs11088309	36464631	21:36464631:C:G	C	G	0.128	IMPUTED	0.982	NA

CHROM=chromosome, rsID=reference SNP cluster ID, POS=reference position, REF=reference allele, ALT=alternative non-reference allele, SNP=CHROM:POS:REF:ALT, MAF=minor allele frequency in the specific cohort as the second most common allele count from the number of alleles in called genotypes in the specific cohort, TYPED=indicates wheather the variant was genotyped or imputed, R2=imputation quality as the estimated value of the squared correlation between imputed genotypes and true/unobserved genotypes, ER2=empirical R2 for genotyped variants (not calculated for imputed variants), NA=not available in cohort

Table S4 The risk of chronic air pollution exposure on natural log-transformed FeNO levels in adolescents and in elderly women using adjusted linear regression models.

Air pollutants ²	Adolescents aged 15 years GINIplus/LISA ¹ (n=2,190)					Women aged 75 years SALLIA (n=217)				
	% change in FeNO (back transformed) [ppb]	95% CI	beta	95% CI	p-value	% change in FeNO (back transformed) [ppb]	95% CI	beta	95% CI	p-value
NO ₂	0.00	-3.825; 3.977	0.00	-0.039;0.039	1.000	9.56	-1.292; 21.531	0.09	-0.013;0.195	0.087~
PM _{2.5}	1.01	-2.274; 4.394	0.01	-0.023;0.043	0.548	11.84	-1.390; 26.871	0.11	-0.014;0.238	0.083~
PM ₁₀	0.00	-6.106; 5.548	0.00	-0.063;0.054	0.889	7.26	-1.882; 17.234	0.07	-0.019;0.159	0.123
PM _{coarse}	-2.96	-5.351; 0.501	-0.03	-0.055;0.005	0.103	2.39	-7.226; 12.975	0.02	-0.075;0.122	0.639
PM _{2.5 absorbance}	0.00	-3.246; 2.327	0.00	-0.033;0.023	0.724	5.65	-2.566; 14.568	0.05	-0.026;0.136	0.184

FeNO=fractional exhaled nitric oxide, NO₂=nitrogen dioxide, PM_{2.5}/PM₁₀/PM_{coarse}=particulate matter with a median aerodynamic diameter of ≤2.5/≤10/ 2.5–10µm, PM_{2.5 absorbance}=reflectance of PM_{2.5} filters, ppb=parts per billion, CI=confidence interval, ~p-value<0.10
 All participants with available FeNO measurements at age 15 (GINIplus/LISA) or at mean age 75 (SALLIA) were included in the analysis
¹=Results of random-effects model meta-analysis of GINIplus/LISA north and GINIplus/LISA south
²=The mean of the average concentrations of air pollutants from available multiple time points within a time window of 15 years prior to the FeNO measurement statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges
 Adjusted for sex (only in GINIplus/LISA), age, height, weight, education, (maternal) smoking, second-hand smoking, indoor air pollution, residential moves, and device for FeNO measurement (only in SALLIA)

Table S5 The polygenic risk on natural log-transformed FeNO levels in adolescents and in elderly women using adjusted linear regression models.

Air pollutants to calculate polygenic risk score ³	Adolescents aged 15 years GINIplus/LISA ¹ (n=834)					Women aged 75 years SALIA (n=141)				
	% change in FeNO (back transformed) [ppb]	95% CI	beta	95% CI	p-value	% change in FeNO (back transformed) [ppb]	95% CI	beta	95% CI	p-value
Polygenic risk score ² NO ₂	3.05	-2.078; 7.573	0.03	-0.021; 0.073	0.286	-1.00	-5.351; 3.252	-0.01	-0.055; 0.032	0.611
PM _{2.5}	0.00	-1.784; 2.02	0.00	-0.018; 0.020	0.903	-1.98	-18.779; 18.768	-0.02	-0.208; 0.172	0.853
PM ₁₀	-3.92	-9.063; 1.511	-0.04	-0.095; 0.015	0.157	-11.31	-26.508; 6.29	-0.12	-0.308; 0.061	0.191
PM _{coarse}	1.01	-1.094; 2.737	0.01	-0.011; 0.027	0.410	-3.92	-18.535; 14.111	-0.04	-0.205; 0.132	0.669
PM _{2.5 absorbance}	1.01	-6.012; 9.199	0.01	-0.062; 0.088	0.734	3.05	-10.952; 19.961	0.03	-0.116; 0.182	0.667

FeNO=fractional exhaled nitric oxide, NO₂=nitrogen dioxide, PM_{2.5}(_{coarse})=particulate matter with a median aerodynamic diameter of $\leq 2.5/\geq 2.5-10\mu\text{m}$, PM_{2.5 absorbance}=reflectance of PM_{2.5} filters, ppb=parts per billion, CI=confidence interval
 All participants with available FeNO measurements at age 15 (GINIplus/LISA) or at mean age 75 (SALIA) and genetic information were included in the analysis
¹=Results of random-effects model meta-analysis of GINIplus/LISA north and GINIplus/LISA south
²=Individual weighted polygenic risk scores derived by the interaction-training approach, standardized using interquartile ranges
³=Air pollutants to calculate polygenic risk score. In the interaction-training approach the weights are gained from the interaction terms between each SNP and the air pollution exposure using elastic net regression models; air pollution exposure: the mean of the average concentrations of air pollutants from available multiple time points within a time window of 15 years prior to the FeNO measurement statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges
 Adjusted for sex (only in GINIplus/LISA), age, height, weight, education, (maternal) smoking, second-hand smoking, indoor air pollution, residential moves, and device for FeNO measurement (only in SALIA)

Table S6 Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score and chronic air pollution exposure on natural log-transformed FeNO levels in adolescents and in elderly women using adjusted linear regression models.

	Adolescents aged 15 years					Women aged 75 years				
	GINIplus/LISA ¹ (n=834)					SALIA (n=141)				
	% change in FeNO (back transformed) [ppb]	95% CI	beta	p-value	% change in FeNO (back transformed) [ppb]	95% CI	beta	p-value		
Polygenic risk score	3.05	-2.078; 7.573	0.03	0.286	0.00	-4.400; 4.185	0.00	0.913		
NO ₂	-1.98	-7.226; 3.562	-0.02	0.480	16.18	1.816; 31.653	0.15	0.027*		
Polygenic risk score*NO ₂	2.02	-4.687; 8.437	0.02	0.616	-3.92	-8.332; 0.401	-0.04	0.076~		
Polygenic risk score	0.00	0.000; 0.000	0.00	1.000	-2.96	-19.828; 17.000	-0.03	0.741		
PM _{2.5}	-1.00	-7.504; 5.971	-0.01	0.773	16.18	-0.598; 37.026	0.15	0.061~		
Polygenic risk score*PM _{2.5}	0.00	0.000; 0.000	0.00	1.000	8.33	-18.045; 44.196	0.08	0.564		
Polygenic risk score	-3.92	-9.516; 1.005	-0.04	0.112	-12.19	-26.655; 5.654	-0.13	0.175		
PM ₁₀	-4.88	-8.972; 0.000	-0.05	0.049	11.63	0.000; 24.608	0.11	0.052~		
Polygenic risk score*PM ₁₀	-3.92	-10.774; 4.185	-0.04	0.352	-8.61	-24.723; 10.076	-0.09	0.333		
Polygenic risk score	1.01	-3.439; 5.548	0.01	0.666	-3.92	-18.617; 13.997	-0.04	0.665		
PM _{coarse} ²	-3.92	-9.063; 1.511	-0.04	0.157	8.33	-4.972; 22.630	0.08	0.243		
Polygenic risk score*PM _{coarse}	2.02	-1.489; 6.078	0.02	0.246	7.25	-12.890; 31.521	0.07	0.519		
Polygenic risk score	1.01	-6.012; 9.199	0.01	0.734	2.02	-12.015; 18.412	0.02	0.789		
PM _{2.5 absorbance} ²	-2.96	-7.781; 1.308	-0.03	0.152	9.42	-0.797; 21.896	0.09	0.074~		
Polygenic risk score*PM _{2.5 absorbance}	1.01	-4.305; 5.866	0.01	0.793	4.08	-8.241; 18.530	0.04	0.523		

FeNO=fractional exhaled nitric oxide, NO₂=nitrogen dioxide, PM_{2.5/10/coarse}=particulate matter with a median aerodynamic diameter of ≤2.5/ ≤10/ 2.5–10µm, PM_{2.5 absorbance}=reflectance of PM_{2.5} filters, ppb=parts per billion, CI=confidence interval, ~=p-value<0.10, *=p-value<0.05

All participants with available FeNO measurements at age 15 (GINIplus/LISA) or at mean age 75 (SALIA) and genetic information were included in the analysis

1=Results of random-effects meta-analysis of GINIplus/LISA north and GINIplus/LISA south

Individual weighted polygenic risk scores derived by the interaction-training approach, standardized using interquartile ranges

Air pollutants: the mean of the average concentrations of air pollutants from available multiple time points within a time window of 15 years prior to the FeNO measurement statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges

Adjusted for sex (only in GINIplus/LISA), age, height, weight, education, (maternal) smoking, second-hand smoking, indoor air pollution, residential moves, and device for FeNO measurement (only in SALIA)

Table S7 Description of the study participants from the SALIA and the GINplus/LISA cohorts, their FeNO levels and air pollution exposures in each main and sensitivity analyses.

	Participants with available FeNO measurement		Participants with available FeNO measurement and information on genetics		Participants without inflammatory respiratory conditions ²		Never-smoker women/ Adolescents without exposure to maternal smoking during pregnancy ³	
	GINplus/LISA north	GINplus/LISA south	GINplus/LISA north	GINplus/LISA south	GINplus/LISA north	GINplus/LISA south	GINplus/LISA north	GINplus/LISA south
N	1034	1400	490	827	171	198	424	722
Mean FeNO [ppb] (sd)	20.20 ± 17.73	25.72 ± 22.85	19.71 ± 15.40	26.32 ± 23.73	17.35 ± 12.22	21.75 ± 18.45	19.94 ± 15.36	26.67 ± 24.62
Mean log_e-FeNO (sd)	2.78 ± 0.61	3.02 ± 0.62	2.78 ± 0.58	3.04 ± 0.61	2.69 ± 0.54	2.89 ± 0.55	2.79 ± 0.59	3.05 ± 0.62
Study characteristics								
Female (%)	538 (52.03)	703 (50.21)	247 (50.41)	403 (48.73)	85 (49.71)	88 (54.44)	215 (50.71)	351 (48.61)
Mean age ± sd	15.03 ± 0.28	15.09 ± 0.28	14.99 ± 0.27	15.06 ± 0.24	14.99 ± 0.27	15.06 ± 0.22	14.98 ± 0.27	15.06 ± 0.24
Mean height ± sd	172.50 ± 8.23	170.83 ± 8.25	172.42 ± 7.99	170.98 ± 8.06	173.14 ± 8.07	171.58 ± 8.62	172.62 ± 7.82	170.98 ± 8.11
Mean weight ± sd	63.71 ± 12.82	60.37 ± 10.84	63.48 ± 12.54	60.29 ± 10.67	63.71 ± 12.17	60.32 ± 10.46	63.27 ± 12.33	59.98 ± 10.64
Less than 10 years maximal education of parents/ of the participant or spouse (%) ¹	94 (9.09)	53 (3.79)	40 (8.16)	30 (3.63)	16 (9.36)	10 (5.05)	29 (6.84)	20 (2.77)
10 years maximal education of parents/ of the participant or spouse (%) ¹	398 (38.49)	244 (17.43)	186 (37.96)	146 (17.65)	69 (40.35)	34 (17.17)	160 (37.74)	123 (17.04)
More than 10 years maximal education of parents/ of the participant or spouse (%) ¹	540 (52.22)	1100 (78.50)	262 (53.47)	649 (78.48)	85 (49.71)	152 (76.77)	233 (54.95)	578 (80.06)
Maternal smoking during pregnancy/ ever smoker (%) ¹	140 (13.54)	158 (11.29)	59 (12.04)	89 (10.76)	22 (12.87)	22 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Second-hand smoking exposure (in early life) (%) ¹	278 (26.89)	192 (13.71)	123 (25.10)	108 (13.06)	36 (21.05)	27 (13.64)	85 (20.05)	70 (9.70)
Exposure to indoor mould (in early life) (%) ¹	134 (12.96)	263 (18.79)	70 (14.29)	146 (17.65)	30 (17.54)	30 (15.15)	62 (14.62)	123 (17.04)
Residential moves (%)	106 (10.25)	205 (14.64)	49 (10.00)	107 (12.94)	11 (6.43)	24 (12.12)	41 (9.67)	88 (12.19)
Air pollution exposure								

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

Median chronic NO ₂ exposure [µg/m ³] (IQR)	23.35 (3.06)	19.58 (6.35)	31.10 (9.42)	23.24 (3.09)	19.54 (6.04)	31.23 (9.53)	23.26 (2.73)	19.24 (6.24)	30.95 (7.98)	23.22 (3.07)	19.51 (5.79)	30.65 (9.22)
Median chronic PM _{2.5} exposure [µg/m ³] (IQR)	17.28 (0.86)	13.25 (0.92)	25.94 (2.42)	17.36 (0.84)	13.24 (0.95)	25.93 (2.45)	17.21 (0.92)	13.25 (0.94)	25.83 (2.44)	17.27 (0.86)	13.23 (0.95)	25.91 (2.38)
Median chronic PM ₁₀ exposure [µg/m ³] (IQR)	25.26 (1.42)	20.38 (2.43)	38.83 (2.42)	25.40 (1.45)	20.40 (2.34)	38.82 (2.64)	25.27 (1.27)	20.42 (2.32)	38.81 (2.65)	25.22 (1.45)	20.39 (2.31)	38.63 (2.56)
Median chronic PM _{coarse} exposure [µg/m ³] (IQR)	8.39 (0.62)	6.27 (1.50)	13.56 (2.29)	8.38 (0.60)	6.28 (1.44)	13.59 (2.31)	8.41 (0.57)	6.21 (1.53)	13.37 (2.14)	8.38 (0.60)	6.28 (1.34)	13.37 (1.90)
Median chronic PM _{2.5 absorbance} exposure [10 ⁻⁵ /m] (IQR)	1.17 (0.20)	1.63 (0.16)	2.02 (0.49)	1.17 (0.21)	1.63 (0.16)	2.01 (0.50)	1.19 (0.19)	1.63 (0.15)	1.98 (0.49)	1.16 (0.20)	1.63 (0.16)	2.00 (0.50)
FeNO=fractional exhaled nitric oxide, ppb=parts per billion, sd=standard deviation, NO ₂ =nitrogen dioxide, PM _{2.5} 10coarse=particulate matter with a median aerodynamic diameter of ≤2.5/ 2.5–10µm, PM _{2.5} absorbance=reflectance of PM _{2.5} filters, IQR=interquartile range Chronic air pollution exposure=the mean of the average concentrations of air pollutants from available multiple time points within a time window of 15 years prior to the FeNO measurements statistically centred across the participants 1=Appropriate covariates in GINIplus/LISA (north and south) or SALIA 2=inflammatory respiratory conditions= at FeNO measurement any of: GINIplus/LISA north and south: wheezing, runny nose without having a cold, hay fever, asthma, atopy of mother or father, SALIA: asthma, chronic bronchitis, hay fever, cough, cough with sputum or chronic obstructive pulmonary disease All results will be based on random-effects model meta-analysis of GINIplus/LISA north and GINIplus/LISA south												

Table S8 Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score and chronic air pollution exposure on natural log-transformed FeNO levels in adolescents and in elderly women using different adjusted linear regression models: results of sensitivity analyses.

Analysis	Adolescents aged 15 years					Women aged 75 years				
	GINIplus/LISA ¹					SALIA				
	% change in FeNO (back transformed) [ppb]	95% CI	beta	p-value	% change in FeNO (back transformed) [ppb]	95% CI	beta	p-value	95% CI	p-value
N	834					141				
Polygenic high-risk vs. low-risk group	0.00	-7.965; 7.896	0.00	-0.083;0.076	0.931	3.05	-17.221; 29.563	0.03	-0.189;0.259	0.761
NO ₂	-2.96	-10.147; 4.394	-0.03	-0.107;0.043	0.408	31.00	6.396; 61.931	0.27	0.062;0.482	0.012*
Polygenic high-risk vs. low-risk group*NO ₂	3.05	-7.040; 14.225	0.03	-0.073;0.133	0.569	-17.30	-36.619; 7.466	-0.19	-0.456;0.072	0.157
Polygenic high-risk vs. low-risk group	13.88	-1.193; 31.128	0.13	-0.012;0.271	0.072	-5.82	-26.361; 20.683	-0.06	-0.306;0.188	0.642
PM _{2.5}	-11.31	-24.195; 3.458	-0.12	-0.277;0.034	0.126	5.13	-26.582; 49.631	0.05	-0.309;0.403	0.796
Polygenic high-risk vs. low-risk group*PM _{2.5}	12.75	-3.536; 32.711	0.12	-0.036;0.283	0.130	15.03	-21.730; 70.404	0.14	-0.245;0.533	0.470
Polygenic high-risk vs. low-risk group	-1.00	-8.607; 7.251	-0.01	-0.090;0.070	0.803	-18.13	-34.427; 1.308	-0.20	-0.422;0.013	0.068~
PM ₁₀	-1.00	-10.596; 8.654	-0.01	-0.112;0.083	0.771	19.72	4.603; 37.026	0.18	0.045;0.315	0.010*
Polygenic high-risk vs. low-risk group*PM ₁₀	-5.82	-17.139; 6.823	-0.06	-0.188;0.066	0.348	-16.47	-32.834; 4.394	-0.18	-0.398;0.043	0.118
Polygenic high-risk vs. low-risk group	-1.98	-10.774; 8.437	-0.02	-0.114;0.081	0.740	-7.69	-26.066; 16.067	-0.08	-0.302;0.149	0.509
PM _{coarse}	-7.69	-13.843; -1.094	-0.08	-0.149;0.011	0.024*	17.35	-2.469; 42.049	0.16	-0.025;0.351	0.092~
Polygenic high-risk vs. low-risk group*PM _{coarse}	7.25	-2.664; 18.175	0.07	-0.027;0.167	0.157	-13.06	-32.565; 11.182	-0.14	-0.394;0.106	0.262
Polygenic high-risk vs. low-risk group	-1.00	-9.697; 7.896	-0.01	-0.102;0.076	0.774	2.02	-18.127; 27.762	0.02	-0.200;0.245	0.842
PM _{2.5 absorbance}	-2.96	-10.327; 4.185	-0.03	-0.109;0.041	0.375	7.25	-7.318; 23.121	0.07	-0.076;0.208	0.366
Polygenic high-risk vs. low-risk group*PM _{2.5 absorbance}	0.00	-9.877; 10.849	0.00	-0.104;0.103	0.995	6.18	-12.977; 29.693	0.06	-0.139;0.260	0.555
Analysis	Repeated analysis: main model participants, but SNPs based on a GWAS of asthma³									
N	834					141				
Polygenic risk score	2.02	-2.371; 7.251	0.02	-0.024;0.070	0.342	0.00	0.000;0.000	0.00	0.000;0.000	0.766
NO ₂	-1.98	-7.688; 3.045	-0.02	-0.080;0.030	0.377	17.35	2.840; 33.643	0.16	0.028;0.290	0.019*
Polygenic risk score*NO ₂	-2.96	-7.318; 1.816	-0.03	-0.076;0.018	0.224	0.00	0.000;0.000	0.00	0.000;0.000	0.309
Polygenic risk score	1.01	-4.400; 6.716	0.01	-0.045;0.065	0.724	-1.00	-5.541; 4.498	-0.01	-0.057;0.044	0.796

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

PM _{2.5}	-1.00	-7.504; 5.971	-0.01	-0.078;0.058	0.773	22.14	2.224; 44.484	0.20	0.022;0.368	0.029*
Polygenic risk score*PM_{2.5}	1.01	-5.067; 7.466	0.01	-0.052;0.072	0.753	-6.76	-14.015; 2.020	-0.07	-0.151;0.020	0.135
Polygenic risk score	0.00	-1.882; 1.918	0.00	-0.019;0.019	1.000	0.00	-3.149; 3.252	0.00	-0.032;0.032	0.997
PM ₁₀	-4.88	-8.972; 0.000	-0.05	-0.094;0.000	0.049	11.63	-0.499; 25.107	0.11	-0.005;0.224	0.063~
Polygenic risk score*PM₁₀	0.00	-0.896; 1.918	0.00	-0.009;0.019	0.480	-1.98	-5.162; 1.106	-0.02	-0.053;0.011	0.206
Polygenic risk score	0.00	0.000;0.000	0.00	0.000;0.000	1.000	-	-4.209; 2.327	-0.01	-0.043;0.023	0.561
PM _{coarse}	-3.92	-9.516; 1.005	-0.04	-0.100;0.010	0.112	-	-2.664; 25.609	0.10	-0.027;0.228	0.126
Polygenic risk score*PM_{coarse}	-1.98	-8.515; 5.443	-0.02	-0.089;0.053	0.619	-	-5.257; 2.224	-0.02	-0.054;0.022	0.407
Polygenic risk score	2.02	-1.882; 5.443	0.02	-0.019;0.053	0.363	0.00	-1.882; 1.410	0.00	-0.019;0.014	0.775
PM _{2.5} absorbance	-2.96	-8.698; 2.327	-0.03	-0.091;0.023	0.243	8.33	-1.686; 19.961	0.08	-0.017;0.182	0.105
Polygenic risk score*PM_{2.5} absorbance	-1.98	-6.854; 3.562	-0.02	-0.071;0.035	0.502	-1.00	-2.176; 0.401	-0.01	-0.022;0.004	0.177
Analysis	Stratified analysis: participants without inflammatory respiratory conditions⁴									
N	236				99					
Polygenic risk score	-3.92	-5.729; -1.980	-0.04	-0.059;-0.020	0.000**	2.02	-12.103;17.468	0.02	-0.129;0.161	0.830
NO ₂	12.75	3.149; 23.244	0.12	0.031;0.209	0.008**	4.08	-7.965;18.412	0.04	-0.083;0.169	0.503
Polygenic risk score*NO₂	-2.96	-4.782; -0.995	-0.03	-0.049;-0.010	0.003**	-2.96	-19.908;18.412	-0.03	-0.222;0.169	0.791
Polygenic risk score	-8.61	-18.535; 3.045	-0.09	-0.205;0.030	0.143	0.00	0.000;0.000	0.00	0.000;0.000	0.977
PM _{2.5}	7.25	-2.761; 17.351	0.07	-0.028;0.160	0.172	-1.98	-18.454;17.704	-0.02	-0.204;0.163	0.827
Polygenic risk score*PM_{2.5}	1.01	-11.130; 15.604	0.01	-0.118;0.145	0.841	0.00	0.000;0.000	0.00	0.000;0.000	0.467
Polygenic risk score	-3.92	-11.927; 3.977	-0.04	-0.127;0.039	0.299	-	-	-	-	-
PM ₁₀	4.08	-4.209; 13.088	0.04	-0.043;0.123	0.346	-	-	-	-	-
Polygenic risk score*PM₁₀	-8.61	-17.469; 1.511	-0.09	-0.192;0.015	0.092	-	-	-	-	-
Polygenic risk score	-1.00	-2.955; 0.904	-0.01	-0.030;0.009	0.285	0.00	0.000;0.000	0.00	0.000;0.000	0.975
PM _{coarse}	8.33	-0.797; 18.530	0.08	-0.008;0.170	0.075	1.01	-12.19; 15.835	0.01	-0.130;0.147	0.900
Polygenic risk score*PM_{coarse}	-1.98	-5.541; 2.020	-0.02	-0.057;0.020	0.348	0.00	0.000;0.000	0.00	0.000;0.000	0.883
Polygenic risk score	-	-	-	-	-	0.00	-4.591; 3.873	0.00	-0.047;0.038	0.841
PM _{2.5} absorbance	-	-	-	-	-	5.13	-8.149; 20.322	0.05	-0.085;0.185	0.471
Polygenic risk score*PM_{2.5} absorbance	-	-	-	-	-	1.01	-2.078; 3.355	0.01	-0.021;0.033	0.671
Analysis	Stratified analysis: Never-smoker women/ Adolescents without exposure to maternal smoking during pregnancy (no adjustment for smoking)									
N	739				110					
Polygenic risk score	-	-	-	-	-	2.02	-6.012; 11.851	0.02	-0.062;0.112	0.576
NO ₂	-	-	-	-	-	10.52	-3.439; 27.634	0.10	-0.035;0.244	0.144

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

Polygenic risk score*NO ₂	-	-	-	-	20.92	4.603; 39.794	0.19	0.045;0.335	0.012*	
Polygenic risk score	0.00	-6.574; 7.037	0.00	-0.068;0.068	0.999	1.01	-8.515; 11.293	0.01	-0.089;0.107	0.856
PM _{2.5}	-1.00	-6.854; 5.232	-0.01	-0.071;0.051	0.749	8.33	-7.688; 27.507	0.08	-0.080;0.243	0.325
Polygenic risk score*PM _{2.5}	0.00	-6.106; 6.184	0.00	-0.063;0.060	0.956	6.18	-8.607; 24.234	0.06	-0.090;0.217	0.418
Polygenic risk score	0.00	0.000;0.000	0.00	0.000;0.000	1.000	-4.88	-18.942; 11.739	-0.05	-0.210;0.111	0.548
PM ₁₀	-2.96	-9.154; 2.737	-0.03	-0.096;0.027	0.271	5.13	-6.854; 18.768	0.05	-0.071;0.172	0.416
Polygenic risk score*PM ₁₀	0.00	0.000;0.000	0.00	0.000;0.000	1.000	-4.88	-18.291; 11.405	-0.05	-0.202;0.108	0.557
Polygenic risk score	2.02	-4.305; 9.856	0.02	-0.044;0.094	0.480	4.08	-1.980; 10.960	0.04	-0.020;0.104	0.192
PM _{coarse}	-1.98	-7.226; 3.562	-0.02	-0.075;0.035	0.480	5.13	-8.241; 19.842	0.05	-0.086;0.181	0.486
Polygenic risk score*PM _{coarse}	2.02	-6.667; 11.516	0.02	-0.069;0.109	0.661	4.08	-2.955; 10.738	0.04	-0.030;0.102	0.292
Polygenic risk score	1.01	-5.257; 8.763	0.01	-0.054;0.084	0.671	6.18	-5.162; 19.602	0.06	-0.053;0.179	0.291
PM _{2.5 absorbance}	1.01	-4.209; 5.971	0.01	-0.043;0.058	0.775	2.02	-6.947; 12.412	0.02	-0.072;0.117	0.638
Polygenic risk score*PM _{2.5 absorbance}	0.00	-7.688; 8.981	0.00	-0.080;0.086	0.941	12.75	3.562; 22.875	0.12	0.035;0.206	0.007**

FeNO=fractional exhaled nitric oxide, NO₂=nitrogen dioxide, PM_{2.5}(coarse)=particulate matter with a median aerodynamic diameter of $\leq 2.5/\leq 10/2.5-10\mu\text{m}$, PM_{2.5 absorbance}=reflectance of PM_{2.5} filters, ppb=parts per billion, CI=confidence interval, ~; p-value<0.10, **; p-value<0.05, **; p-value<0.01

-polygenic risk score did not show enough variations

Individual weighted polygenic risk scores derived by the interaction-training approach, standardized using interquartile ranges

Air pollutants: the mean of the average concentrations of air pollutants from available multiple time points within a time window of 15 years prior to the FeNO measurement statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges

Adjusted for sex (only in GINIplus/LISA), age, height, weight, education, (maternal) smoking, second-hand smoking, indoor air pollution, residential moves, and device for FeNO measurement (only in SALIA)

¹=Results of random-effects model meta-analysis of GINIplus/LISA north and GINIplus/LISA south

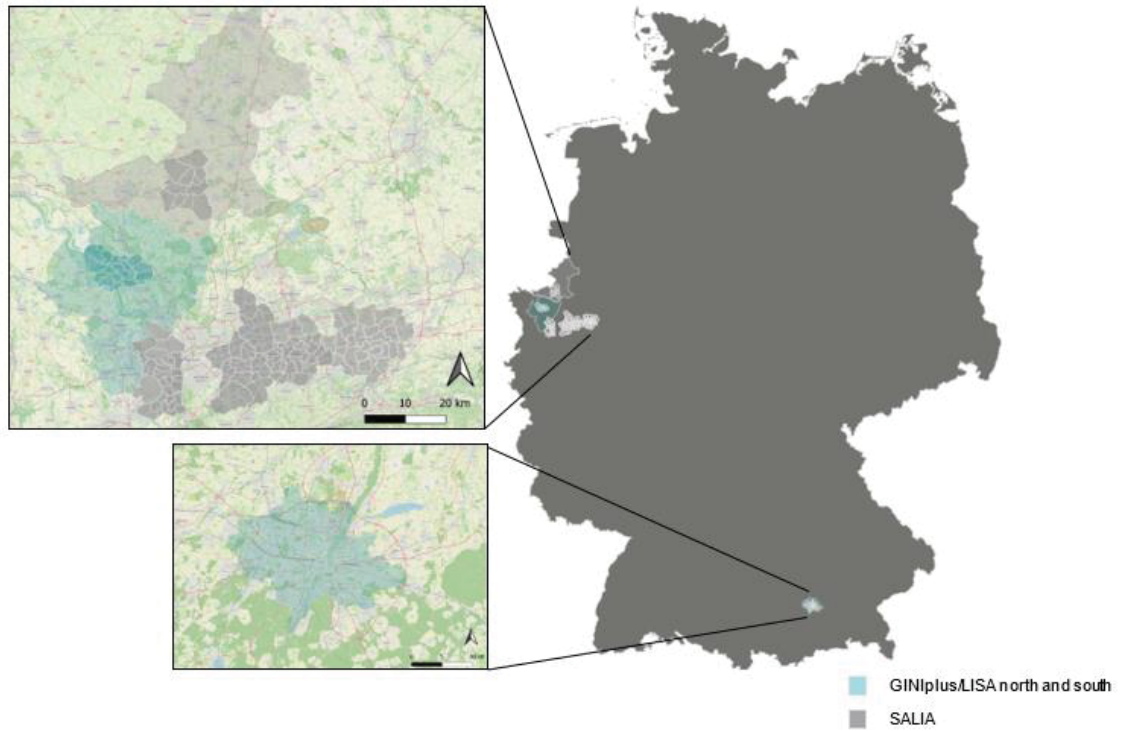
²=Individual weighted polygenic risk scores derived by the interaction-training approach, dichotomized using the median of weighted polygenic risk score

³=SNPs based on a GWAS by Ferreira et al. (2019) with 300,671 controls and 13,962 affected individuals on childhood-onset asthma (0-19 years) or 26,582 affected individuals on adult-onset asthma

⁴=Inflammatory respiratory conditions=at FeNO measurement any of: GINIplus/LISA north and south: wheezing, runny nose without having a cold, hay fever, asthma, atopy of mother or father, SALIA: asthma, chronic bronchitis, hay fever, cough, cough with sputum or COPD)

Figures

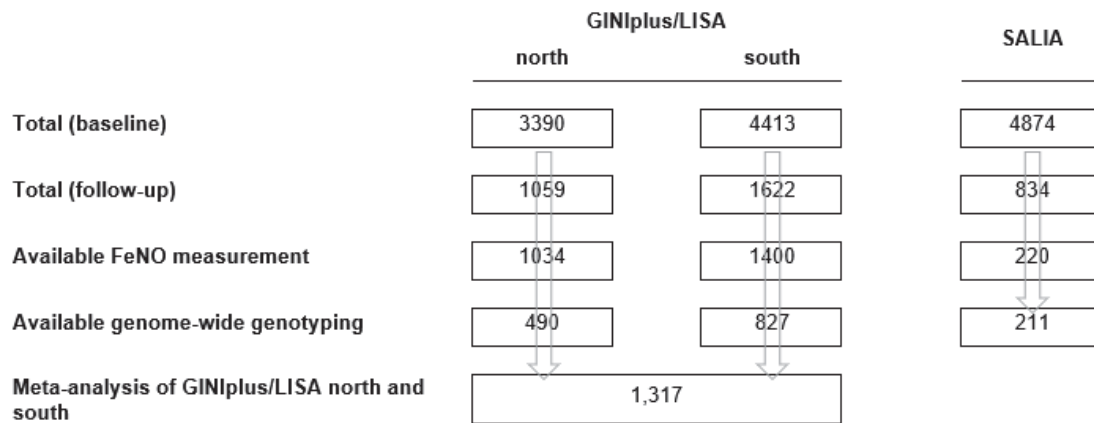
Figure S1 Study areas of the GINIplus/LISA and the SALIA cohorts.



Created with free open source software QGIS using DIVA-GIS data (DIVA-GIS, 2022) and OpenStreetMap Data (OpenStreetMap contributors, 2022), © OpenStreetMap contributors, Sara Kress 2022

Publikation 2: Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility

Figure S2 Flowcharts of the study individuals from the GINIplus/LISA and the SALIA cohorts.



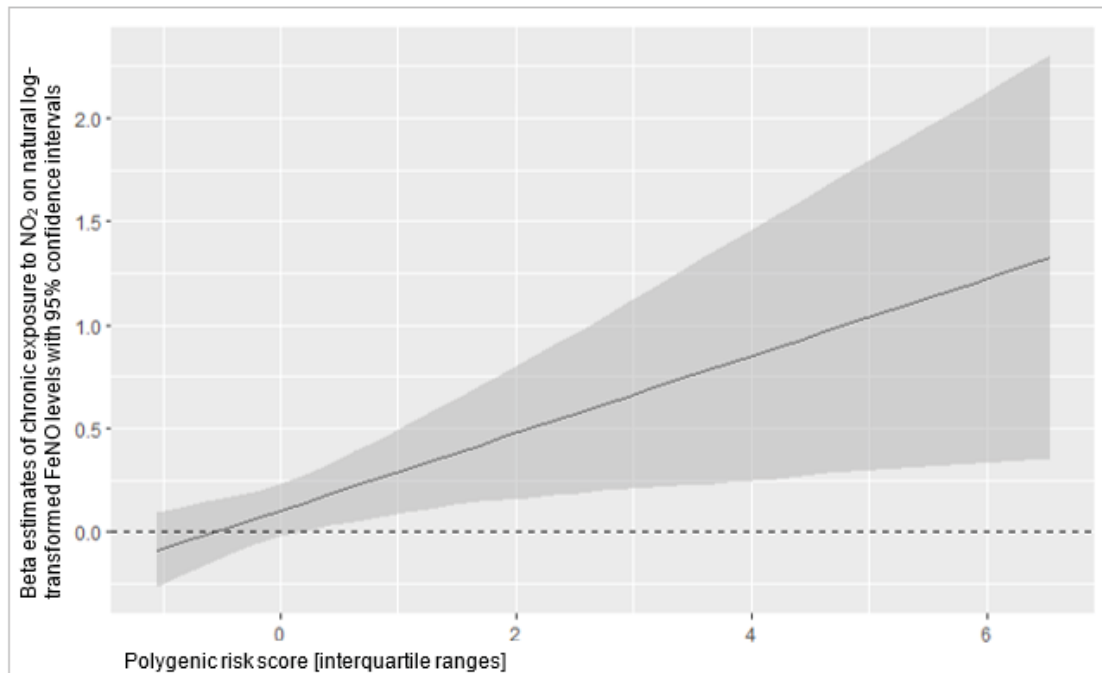
Baseline: GINIplus/LISA (north and south) 1995-1999; SALIA 1985-1994

Follow-up: GINIplus/LISA (north and south) 2011-2013; SALIA 2007-2010

FeNO=fractional exhaled nitric oxide

All results will be based on random-effects model meta-analysis of GINIplus/LISA north and south

Figure S3 Gene-environment interaction effects between the weighted polygenic risk score and chronic exposure to NO₂ on natural log-transformed FeNO levels in never-smoker women using adjusted linear regression model.



FeNO=fractional exhaled nitric oxide, NO₂=nitrogen dioxide modelled as the mean of the average concentrations from available multiple time points within a time window of 15 years prior to the FeNO measurement statistically centred across the participants, standardized using interquartile ranges, n=110
Individual weighted polygenic risk scores derived by the interaction-training approach, standardized using interquartile ranges
Adjusted for age, height, weight, education, second-hand smoking, indoor air pollution, residential moves, and device for FeNO measurement

References

- Abramson, M.J., Wigmann, C., Altug, H., Schikowski, T., 2020. Ambient air pollution is associated with airway inflammation in older women: a nested cross-sectional analysis. *BMJ Open Respiratory Research* 7. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000549>.
- Beelen, R., Raaschou-Nielsen, O., Stafoggia, M., Andersen, Z.J., Weinmayr, G., Hoffmann, B., et al., 2014. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *The Lancet* 383, 785–795. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62158-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62158-3).
- Boot, J.D., Ridder, L. de, Kam, M.L. de, Calderon, C., Mascelli, M.A., Diamant, Z., 2008. Comparison of exhaled nitric oxide measurements between NIOX MINO electrochemical and Ecomedics chemiluminescence analyzer. *Respiratory medicine* 102, 1667–1671. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.06.021>.
- Das, S., Forer, L., Schönherr, S., Sidore, C., Locke, A.E., Kwong, A., et al., 2016. Next-generation genotype imputation service and methods. *Nature genetics* 48, 1284–1287. <https://doi.org/10.1038/ng.3656>.
- DIVA-GIS, 2022. Free Spatial Data: Download data by country. <https://www.diva-gis.org/gdata> (accessed 19 May 2022).
- Dweik, R.A., Boggs, P.B., Erzurum, S.C., Irvin, C.G., Leigh, M.W., Lundberg, J.O., et al., 2011. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine* 184, 602–615. <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>.
- Eeftens, M., Beelen, R., Hoogh, K. de, Bellander, T., Cesaroni, G., Cirach, M., et al., 2012. Development of Land Use Regression models for PM(2.5), PM(2.5) absorbance, PM(10) and PM(coarse) in 20 European study areas; results of the ESCAPE project. *Environmental science & technology* 46, 11195–11205. <https://doi.org/10.1021/es301948k>.
- Hüls, A., Krämer, U., Carlsten, C., Schikowski, T., Ickstadt, K., Schwender, H., 2017. Comparison of weighting approaches for genetic risk scores in gene-environment interaction studies. *BMC genetics* 18, 115. <https://doi.org/10.1186/s12863-017-0586-3>.
- Kim, H.B., Eckel, S.P., Kim, J.H., Gilliland, F.D., 2016. Exhaled NO: Determinants and Clinical Application in Children With Allergic Airway Disease. *Allergy, asthma & immunology research* 8, 12–21. <https://doi.org/10.4168/aaair.2016.8.1.12>.

- Nerpin, E., Olivieri, M., Gislason, T., Olin, A.C., Nielsen, R., Johannessen, A., et al., 2019. Determinants of fractional exhaled nitric oxide in healthy men and women from the European Community Respiratory Health Survey III. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 49, 969–979. <https://doi.org/10.1111/cea.13394>.
- OpenStreetMap contributors, 2022. OpenStreetMap data: Data is available under the Open Database License (<https://www.openstreetmap.org/copyright>). <https://www.openstreetmap.org> (accessed 19 May 2022).
- Reed, E., Nunez, S., Kulp, D., Qian, J., Reilly, M.P., Foulkes, A.S., 2015. A guide to genome-wide association analysis and post-analytic interrogation. *Statistics in medicine* 34, 3769–3792. <https://doi.org/10.1002/sim.6605>.

4 The role of polygenic susceptibility on air pollution-associated asthma between German and Japanese elderly women, Kress, S., Hara, A., Wigmann, C., Sato, T., Suzuki, K., Pham, K.-O., Zhao, Q., Areal, A., Tajima, A., Schwender, H., Nakamura, H., Schikowski, T., International Journal of Environmental Research and Public Health, 19: 9869, (2022)



International Journal of
Environmental Research
and Public Health



Article

The Role of Polygenic Susceptibility on Air Pollution-Associated Asthma between German and Japanese Elderly Women

Sara Kress ^{1,2}, Akinori Hara ³, Claudia Wigmann ¹, Takehiro Sato ⁴, Keita Suzuki ³, Kim-Oanh Pham ³, Qi Zhao ^{1,5}, Ashtyn Areal ^{1,2}, Atsushi Tajima ⁴, Holger Schwender ⁶, Hiroyuki Nakamura ^{3,†} and Tamara Schikowski ^{1,*,†}

- ¹ IUF—Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf, Germany
 - ² Medical Research School Düsseldorf, Heinrich Heine University, Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf, Germany
 - ³ Department of Hygiene and Public Health, Graduate School of Advanced Preventive Medical Sciences, Kanazawa University, 13-1 Takaramachi, Kanazawa 920-8640, Ishikawa, Japan
 - ⁴ Department of Bioinformatics and Genomics, Graduate School of Advanced Preventive Medical Sciences, Kanazawa University, 13-1 Takaramachi, Kanazawa 920-8640, Ishikawa, Japan
 - ⁵ Department of Epidemiology, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, 44 West Wenhua Road, Jinan 250012, China
 - ⁶ Mathematical Institute, Heinrich Heine University, Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf, Germany
- * Correspondence: tamara.schikowski@iuf-duesseldorf.de; Tel.: +49-211-3389-341
† These authors contributed equally to this work.



Citation: Kress, S.; Hara, A.; Wigmann, C.; Sato, T.; Suzuki, K.; Pham, K.-O.; Zhao, Q.; Areal, A.; Tajima, A.; Schwender, H.; et al. The Role of Polygenic Susceptibility on Air Pollution-Associated Asthma between German and Japanese Elderly Women. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 9869. <https://doi.org/10.3390/ijerph19169869>

Academic Editors: Junghyun Kim and Woo-Jin Kim

Received: 28 June 2022
Accepted: 8 August 2022
Published: 10 August 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Polygenic susceptibility likely influences individual responses to air pollutants and the risk of asthma. We compared the role of polygenic susceptibility on air pollution-associated asthma between German and Japanese women. We investigated women that were enrolled in the German SALIA cohort (n = 771, mean age = 73 years) and the Japanese Shika cohort (n = 847, mean age = 67 years) with known asthma status. Adjusted logistic regression models were used to assess the associations between (1) particulate matter with a median aerodynamic diameter $\leq 2.5\mu\text{m}$ (PM_{2.5}) and nitrogen dioxide (NO₂), (2) polygenic risk scores (PRS), and (3) gene-environment interactions (G × E) with asthma. We found an increased risk of asthma in Japanese women after exposure to low pollutant levels (PM_{2.5}: median = 12.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, p-value < 0.001, NO₂: median = 8.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, p-value < 0.001) and in German women protective polygenic effects (p-value = 0.008). While we found no significant G × E effects, the direction in both groups was that the PRS increased the effect of PM_{2.5} and decreased the effect of NO₂ on asthma. Our study confirms that exposure to low air pollution levels increases the risk of asthma in Japanese women and indicates polygenic effects in German women; however, there was no evidence of G × E effects. Future genome-wide G × E studies should further explore the role of ethnic-specific polygenic susceptibility to asthma.

Keywords: asthma; air pollution; gene-environment interaction; elderly; ethnicity

1. Introduction

The prevalence of asthma has doubled in developed countries over the past 50 years, partly due to environmental exposures [1,2]. Environmental susceptibility to asthma likely differs due to different biological and pathophysiological mechanisms in the life course [2–4]. There is a unique age-by-sex interaction effect on asthma diagnosis; there is a higher prevalence of asthma in males before puberty, however after puberty and throughout adult life, there is a higher prevalence of asthma in females [5,6]. Consequently, elderly women are considered a vulnerable subgroup to asthma [5].

The effect of air pollution on asthma can partly be explained by the underlying mechanisms that are related to genetic variations in sex-specific risk loci [2,6]. In addition to sex differences, genetic differences in ethnicities affect susceptibility to diseases such as asthma [7–12]. Genetic susceptibilities due to ethnicity are better known in monogenic diseases such as sickle cell anemia which primarily arose in individuals of African descent, and cystic fibrosis in individuals of European descent [11]. Ethnic-specific susceptibility accompanied by genetic variations such as single nucleotide polymorphisms (SNPs) likely influence individual responses to air pollutants, the risk of asthma, and the efficacy of asthma therapy [7,11,13].

Genetic variants acting along with environmental factors have already been established in gene-environment interaction ($G \times E$) studies [1,2,14]. Existing $G \times E$ studies mainly examined childhood-onset asthma [1,2,14–17], while studies on adults have focused on the candidate genes and SNPs of specific, pathogenic pathways, such as oxidative stress and inflammation [2,14,18]. However, many SNPs, each with a small health effect, are linked within natural synergies across the entire genome. The effects of genome-wide SNPs summarized in a polygenic risk score (PRS) can precisely estimate individual genetic susceptibilities [19,20]. Currently, there are no PRS-air pollution interaction studies of asthma comparing the effects between ethnic groups [2].

Therefore, in this study, we aim to uncover potential differences in the biological mechanisms between ethnic groups by addressing three main questions: (1) How does air pollution exposure affect diagnosed asthma in elderly German and Japanese women? (2) What is the role of polygenic susceptibility? (3) How do $G \times E$ effects differ between elderly German and Japanese women? By answering these questions, we aim to further specify and justify asthma prevention strategies according to all ethnic populations [2,3,13].

2. Materials and Methods

Data of elderly women from Germany that were enrolled in the “Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation, and Aging (SALIA)” and data of elderly women from Japan that were enrolled in the Shika study were used. The characteristics of both studies are presented in Table 1. Asthma was characterized by chronic airway inflammation, reversible airway obstruction, and airway hyper-responsiveness [5,21] and operationalized in both cohorts as a self-report of doctor-diagnosed asthma at a mean age of 73 or 67 years.

Table 1. Cohort study characteristics.

	Cohort Study	Cohort Inclusion Criteria, N	Included Examination in This Study (Year; N)	N, Study Sample Inclusion Criteria (Mean Age)	Ethics Committees and Written Informed Consent from All Participants
German elderly women	Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging (SALIA) [22,23]	4874 women aged 55 years living between years 1985 and 1994 in the Ruhr area and the adjacent Münsterland in Germany	1. follow-up (2006; 4027), 2. follow-up (2007–2010; 834)	771 women with information on asthma status at the 2. follow-up (73 years)	Ruhr University, Bochum and the Heinrich Heine University, Düsseldorf
Japanese elderly women	Shika study [24,25]	4544 adults aged 40 years or older living between years 2011 and 2016 in the four model areas of the Shika town in Japan	Baseline (2011–2016; 1506), 1. follow-up (2018; 802), 2. follow-up (2019; 245)	847 women with information on asthma status at the 1. and 2. follow-up (67 years)	Kanazawa University, Kanazawa, Ishikawa, Japan

Individual exposures to PM_{2.5} and NO₂ were estimated in both cohorts using average concentrations. In the SALIA cohort, these concentrations were derived from land-use regression models that were assigned within the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). Further details of the measurements have been described before [26,27] and are summarized in the Online Supplement, p2. In the Shika study, the average concentrations for each participant were estimated using the daily concentrations of each air pollutant that were collected from the Atmospheric Environmental Regional Observation System that were provided by the Japanese Ministry of the Environment and monitoring station data of the Shika area (Online Supplement, p2). To model an exposure window of approximately five years, we used air pollution exposures at the first follow-up examination in the SALIA study, and the mean of averages from baseline and first follow-up examination in the Shika study, statistically centered across the participants. Higher concentrations of air pollution represented higher exposure and were standardized in study sample-specific interquartile ranges (IQR).

Genome-wide genotyping and quality controls [28], e.g., excluding individuals with a different ethnicity than the study sample, were performed and genetic variants were imputed against the Haplotype Reference Consortium reference panel using the Michigan Imputation Server [29] (Online Supplement, p. 2–3). The genetic information was based on the summary statistics from the most appropriate genome-wide association study (GWAS) of asthma in the specific ethnic population [12,20]. Regarding the SALIA cohort, we used a review of GWAS in individuals of Caucasian ethnicity [3], summarizing 128 independent ($r^2 < 0.05$) asthma-associated SNPs at a genome-wide significance threshold of p -value $< 5 \times 10^{-8}$ or p -value $< 3 \times 10^{-8}$ in more recent studies (Table S1). Regarding the Shika study, we used the Japanese encyclopedia of genetic associations by Riken (JENGER) database containing summary statistics of approximately 8.7 million SNPs that were tested in the GWAS [30]. From these SNPs, we extracted 11 independent ($r^2 < 0.05$) asthma-associated (p -value $< 3 \times 10^{-8}$) SNPs (Table S2). Study sample-specific PRS, defined as the individual sum of all risk variant alleles, multiplied by the weight of each allele on the risk of asthma from the most appropriate GWAS, was calculated using the EBPRS R-package [31] (Online Supplement, p. 3). A higher PRS represented a higher number of risk alleles and was standardized in study of sample-specific IQRs.

Descriptive statistics for both study samples, asthma assessments, and air pollution exposures are presented. Logistic regression models were fitted to asthma with a five-year exposure window to PM_{2.5} and NO₂, respectively, to investigate the main environmental effect while avoiding collinearity between the pollutants. Next, the main polygenic effect was investigated on asthma. Furthermore, the $G \times E$ effect was evaluated via a multiplicative interaction term between the air pollutant and the PRS. All the models were adjusted for potential confounders that were selected a priori [4,21] including age, height, weight, education, and ever-/never-smoking (Online Supplement, pp. 3–4). Following the suggestions by Peterson et al. [12], we conducted the $G \times E$ analysis in each study sample separately to first investigate the role of polygenic susceptibility on air pollution-associated asthma within the ethnic group and then compared the results across both groups. The results are presented in odds ratios (OR), 95% confidence intervals (CI), and p -values. The p -values < 0.05 (two-sided) were considered statistically significant. R version 4.1.2 [32] was used for all statistical analyses.

In the sensitivity analyses, descriptive analyses were conducted for participants with genotyped data that were available to reduce the risk of selection bias. Next, we tested the role of binary polygenic risk (high-risk vs. low-risk group), where the group assignment was conducted according to the median of continuous PRS. Furthermore, we tested the $G \times E$ effects by applying the genetic risk score-interaction-training approach by Hüls et al. [33] using internal weights from the interaction terms in elastic-net regression models (Online Supplement, p. 3). Additionally, we performed stratified analyses excluding 11 of 771 women that were enrolled in the SALIA study who have changed their residential address in the last five years before the second follow-up examination (at which

the asthma status was assessed). The Shika study only included individuals that lived in the Shika town at the time of examination, so residential movers between the examinations were automatically excluded. Finally, we performed stratified $G \times E$ analyses to investigate the potential effect modification according to smoking.

3. Results

The 771 German women from the SALIA study were on average older than the 847 Japanese women from the Shika study (mean age of 73.5 vs. 67.0 years). Fewer Japanese than German women were diagnosed with asthma (5.9 vs. 8.7%), than ever-smokers (11.5 vs. 19.5%) and had lower individual exposures to $PM_{2.5}$ and NO_2 five years before the asthma assessments (Table 2). For both ethnic groups, the median air pollution exposures were lower than the annual limits of the European Union (RL 2008/50/EG) for $PM_{2.5}$ (25 $\mu g/m^3$), and NO_2 (40 $\mu g/m^3$) [34]. However, about the annual air quality guideline levels that were recommended in 2021 by the World Health Organization (WHO) ($PM_{2.5}$: 5 $\mu g/m^3$; NO_2 : 10 $\mu g/m^3$) [35], only the median exposure to NO_2 in Japanese women was under the limit.

Table 2. Description of the study samples, asthma, and air pollution exposures.

	German Women: SALIA	Japanese Women: Shika Study
N	771	847
Diagnosed asthma (%)	67 (8.7)	50 (5.9)
Study characteristics		
Mean age [years] \pm sd	73.5 \pm 3.1	67.0 \pm 12.9
Mean height [cm] \pm sd	163.2 \pm 5.8	151.6 \pm 6.8
Mean weight [kg] \pm sd	72.5 \pm 12.4	51.9 \pm 8.4
<10 years education (%)	137 (17.8)	393 (46.4)
Ever-smoker (%)	150 (19.5)	97 (11.5)
Air pollution exposures five years prior to the asthma assessments		
Median $PM_{2.5}$ exposure [$\mu g/m^3$] (IQR)	17.4 (1.8)	12.7 (3.3)
Median NO_2 exposure [$\mu g/m^3$] (IQR)	25.9 (9.6)	8.5 (3.6)

Sd = standard deviation, $PM_{2.5}$ = particulate matter with a median aerodynamic diameter $\leq 2.5\mu m$, NO_2 = nitrogen dioxide, IQR = interquartile range. All women with information on asthma status were included in the analysis.

We found harmful environmental effects of $PM_{2.5}$ (OR = 1.2, 95%CI = 0.873;1.695) and NO_2 (OR = 1.2, 95%CI = 0.927;1.656) on asthma in German women (n = 768), which did not reach statistical significance. However, in the 752 Japanese women, significant adverse effects of $PM_{2.5}$ (OR = 11.7, 95%CI = 3.722;36.909) and NO_2 (OR = 6.9, 95%CI = 2.441;19.358) on asthma were found.

The significant main polygenic effects were found in German women (n = 531, OR = 0.6, 95%CI = 0.354;0.854), but not in Japanese women (n = 334, OR = 1.5, 95%CI = 0.845;2.532). One IQR increase in PRS decreased the chance of diagnosed asthma by 45% in German women.

No significant $G \times E$ effects on asthma were found (Table S4). The main effects remained stable in the $G \times E$ main model. In German women, there were protective polygenic trends when considering the air pollution exposures; in Japanese women, there were adverse effects of both air pollutants when considering the PRS on asthma. In both groups, the direction of the $G \times E$ effect was that the PRS increased the effect of $PM_{2.5}$ and decreased the effect of NO_2 on asthma (Figure 1).

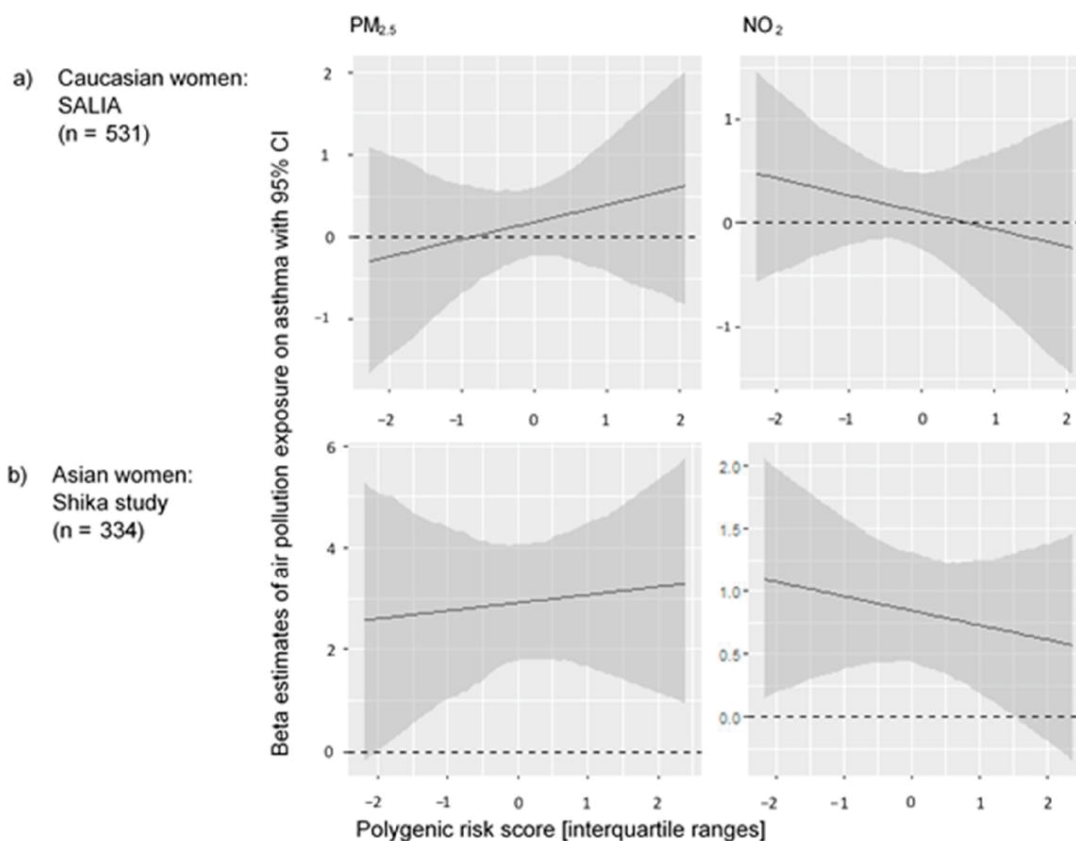


Figure 1. The effects of air pollution exposure on asthma for each sample-specific interquartile range increase of the polygenic risk score in elderly (a) German women and (b) Japanese women. CI = confidence interval. Adjusted for: age, height, weight, education, and ever-/never-smoking.

The results of the sensitivity analyses indicate that selection bias should be minimal (Table S3). The trends were mostly robust for potential effect modifications according to smoking and residential moving (Table S4). However, the harmful effect of the PRS on PM_{2.5}-associated asthma in German women changed to a protective effect in never-smoking women (Figure 1 vs. Figure S1). We found no contradictory $G \times E$ results by testing the binary PRS and the genetic risk score-interaction-training approach. However, the polygenic main effects on German women did not reach statistical significance in all the sensitivity analyses (Table S4).

4. Discussion

In this study, we compared the effect of air pollution exposure on diagnosed asthma in German and Japanese elderly women. We further assessed the role of polygenic susceptibility and compared the $G \times E$ effects between both ethnic groups. We found an increased risk of asthma in Japanese women after exposure to low PM_{2.5} and NO₂ levels, respectively, and protective polygenic effects in German women. While we could not find $G \times E$ effects on asthma, the main effects remained stable in the $G \times E$ model. In both ethnic groups, the direction of the $G \times E$ effect was that the PRS increased the effect of PM_{2.5} exposure and decreased the effect of NO₂ exposure on asthma. The trends were mostly robust to potential effect modifications according to smoking and residential moves.

Asthma is a complex disease with many different forms and comorbidities that are distinguished between sex and age, but not yet between different ethnic groups, such as German and Japanese individuals [21]. When comparing epidemiological indicators, there are higher asthma disability-adjusted life years in Germany than in Japan (201 to 300 vs. 100 to 200 per 100,000 individuals) [5]. This is shown in the elderly women that were enrolled in our study with asthma that were more frequently diagnosed in German individuals when compared to Japanese individuals.

Genetic differences among ethnic groups can affect susceptibility to asthma [7–12]. The causes are different frequencies of rare genetic variants between the ethnic groups, where a higher number of rare variants potentially increases the risk of diseases. Historically derived are the different frequencies by the ‘ancestral bottleneck’ which lead to different mixing of ancestries so that individuals of African descent had three times as many rare genetic variants as individuals of Asian and European descent [11]. Analyzing the minor allele frequency (i.e., the frequency of the rare/less frequent genetic variant) of selected SNPs indicated that each ethnic group has its specific risk alleles. Linking these SNPs to the risk of a certain disease uncovers ethnic-specific genetic susceptibilities [8]. Regarding asthma, individuals belonging to different ethnic groups have presented different variants in those genes that encode the receptor that is relevant to asthma drug therapy [11]. In a meta-analysis of case-control studies on associations between asthma and ADAM33, one of the first known asthma candidate genes, different polymorphisms were found among Asian and Caucasian individuals [10]. On a genome-wide level, differences in allele frequencies of asthma-related genes were found between Chinese individuals and other ethnicities such as European individuals [9]. Furthermore, in a multi-ethnic GWAS that included individuals of European and Japanese descent, 673 genome-wide significant asthma SNPs at 16 loci in European populations were found, but no genome-wide significant risk loci were detected in Japanese individuals, possibly due to the lack of statistical power [7].

Consequently, in our study, we used SNPs from GWAS of asthma in the appropriate ethnic population and followed the suggestions by Peterson et al. [12] to conduct the analyses in each ethnic group separately. Our results indicated the polygenic susceptibilities to asthma in elderly German women. The protective effect of the PRS in our study is difficult to compare to other studies that focused on candidate SNPs and different population subgroups; therefore, the protective effect with higher PRS should be further assessed in additional studies. However, considering the high age of the women, one possible explanation for this protective effect could be that most women with a higher PRS have already died and the protective effect of the PRS in the survivors is associated with other protective underlying biological mechanisms. In Japanese individuals in general, polygenic effects could be under- or over-estimated due to scientific bias as genotyping is mostly accurate in people of European descent [12,13,36]. There is a lack of PRS studies in non-European descent participants, as only 19% of all studies included participants of East Asian descent (and only 3.8% of all studies were among other ethnic groups) [37]. Although our study used the Japonica array, specialized for the Japanese population [38], the number of asthma-relevant SNPs from the GWAS that were included in the PRS was limited.

However, not everyone with an increased genetic risk of asthma develops asthma. The increasing prevalence of asthma is associated with environmental exposures [1,2]. A systematic review that analyzed the development of asthma about international immigration confirmed that the environment plays a leading role in asthma development. If individuals from countries with low asthma prevalence, thus individuals with lower ethnic-specific polygenic susceptibility, immigrate into a country with high asthma prevalence, their prevalence at first is lower but changes with longer lengths of stay to a similar prevalence as it is found in natives. [39]. Even air pollution concentrations below the official mean limits have already shown associations with natural-cause mortality [35,40], cause-specific mortality [35], respiratory mortality [35], and respiratory impairment such as asthma [41].

In the Tasmanian Longitudinal Health Study, higher exposures to low NO₂ concentrations over five years were associated with increased asthma prevalence at ages 45 and

50 years [41]. Our results of elderly Japanese women are consistent with this as we found associations between low exposure to NO₂ and asthma five years later and added further evidence for PM_{2.5}. In contrast, no associations between long-term air pollution and adult-onset asthma were shown in a meta-analysis of five European cohorts besides the SALIA study using standardized ESCAPE exposure estimates [42], which is consistent with our results in elderly German women. In line with Jacquemin et al. [42], one interpretation is that air pollution affects only vulnerable subgroups of adults. Another explanation for the lack of significant environmental effects in elderly German women could be that these women are affected and influenced by higher levels of air pollution at a younger age, as they lived between 1985 and 1994 in the highly industrial Ruhr area, which has decreased the chance of asthma later in older age. It is already known for epigenetic mechanisms that there also exists a critical time-frame early in life for the influence of immunometabolism and allergic diseases [43]. The differences in air pollution effects on asthma between Australian or Japanese and European individuals could indicate underlying ethnic-specific polygenic susceptibilities.

We did not find G × E effects on the pathway of air pollution exposure to asthma in German or Japanese women. The trends in both ethnic groups were the same, as the PRS increased the effect of PM_{2.5} and decreased the effect of NO₂ on asthma, whereas the harmful trend of the PRS on PM_{2.5}-associated asthma in German women changed to a protective effect in never-smoking women. In a previous review of the G × E effects on adult-onset asthma in European individuals, significant associations between candidate genes and air pollutants (NO₂ and living less than 200 m away from a major road) were found [2]. Currently, most G × E studies have focused on the associations between childhood-onset asthma [1,2,14–17] and candidate SNPs that are related to oxidative stress, inflammation, innate immunity, and proteins that are expressed in the bronchial epithelium [2,14,18]. Furthermore, G × E studies of asthma in ethnically Asian populations and among other ethnic groups are lacking [2,12]. To the best of our knowledge, this is the first study on the effect of PRS-air pollution interaction with asthma that compares different ethnic groups, hence an interpretation considering other study results is limited. To expand on this study, future GWAS meta-analysis and genome-wide G × E studies including large multi-ethnic populations are needed to identify the role of ethnic-specific polygenic susceptibility [20,44,45] and provide insights into underlying mechanisms on the pathway of air pollution exposure to asthma. Additionally, epigenetic modifications should be considered in exploring these underlying mechanisms [46]. This evidence will improve precision medicine, disease screening, prevention strategies, and drug development in all ethnic groups [7,11–13].

The strengths of our study are the comparability between study characteristics, exposure windows, and genetic processing which reduced the risk of bias across the study samples. We followed recent recommendations to use ethnic-specific genotyping arrays [12,36,38] and to analyze the G × E effects between different ethnic groups using PRS. Sensitivity analyses were performed to confirm our findings, rule out selection bias, and investigate modifying effects of smoking and residential moves.

However, there were also some limitations which should be considered. Despite the comparability between the cohort studies, there are unchangeable differences in the age, examination, and exposure time. Important genetic variants could be missing if asthma-onset was truly in early life, or because not all the identified variants by the GWAS were available in the imputed genetic data [4], or relevant variants only occur in subgroups e.g., individuals in high air pollution areas and thus were unidentified in the GWAS presenting marginal effects [20,44]. In elderly German women, the effect of air pollution and the G × E effect could be underestimated due to the loss of follow-up examination of women with less education, high air pollution exposure, and worse respiratory health. In addition, the lack of statistical power due to the small sample sizes can be a reason for not identifying interaction effects.

5. Conclusions

This study found that exposure to low levels of PM_{2.5} and NO₂ has an adverse effect on asthma in elderly Japanese women. Furthermore, the results indicated a protective polygenic effect on asthma in elderly German women. However, there is no evidence for G × E effects on the pathway of air pollution exposure to asthma in German or Japanese women. Further G × E studies of asthma including genome-wide-derived SNPs are required to explore the role of ethnic-specific polygenic susceptibility. Ethnic groups should be equally involved in genetic studies to uncover potential differences in biological mechanisms to specify and justify the prevention and therapy of asthma.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph19169869/s1>, text details: Air pollution assessment, genotyping and summary of genetic data, quality control steps and imputation, assessments of polygenic risk scores, genetic risk score-interaction-training approach, and definitions of potential confounders, Table S1: Information on 128 asthma-related single nucleotide polymorphisms from genome-wide association studies that were summarized by El-Husseini et al. [10]. A total of 107 single nucleotide polymorphisms were included in our calculation of the polygenic risk score, Table S2: Information on 11 asthma-related single nucleotide polymorphisms that were included in our calculation of the polygenic risk score from the genome-wide association study by Ishigaki et al. [11], Table S3: Description of the study samples, asthma, and air pollution exposures in the main and sensitivity analyses, Table S4: Gene-environment interaction effects on asthma among German and Japanese women using different adjusted logistic regression models: the main results and results of sensitivity analyses, Figure S1: Effects of air pollution exposure on asthma for each sample-specific interquartile range increase of the polygenic risk score in elderly (a) German never-smoker women and (b) Japanese never-smoker women.

Author Contributions: Conceptualization: S.K., A.H., H.N. and T.S. (Tamara Schikowski); methodology: S.K. and C.W.; software: S.K.; validation: S.K., A.H., C.W., T.S. (Takehiro Sato), K.S., K.-O.P., Q.Z. and A.A.; formal analysis: S.K.; investigation: S.K. and A.H.; resources: H.S., H.N., and T.S. (Tamara Schikowski); data curation: S.K., A.T., H.N., and T.S. (Tamara Schikowski); writing—original draft preparation: S.K.; writing—review and editing: A.H., C.W., T.S. (Takehiro Sato), K.S., K.-O.P., Q.Z., A.A., A.T., H.S., H.N. and T.S. (Tamara Schikowski); visualization: S.K.; supervision: A.T., H.S., H.N. and T.S. (Tamara Schikowski); project administration: S.K. and T.S. (Tamara Schikowski); funding acquisition: H.N. and T.S. (Tamara Schikowski) All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The SALIA cohort study was supported by grants from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) [HE-4510/2-1, KR 1938/3-1, LU 691/4-1 and SCHI 1358/3-1], the Ministry of the Environment of the state North Rhine-Westphalia (Düsseldorf, Germany), the Federal Ministry of the Environment (Berlin, Germany), the German Social Accident Insurance (DGUV) [VT 266.1], the European Community's EC Seventh Framework Program (FP7/2007—2011) under grant agreement number 211250, and the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF). The research leading to the ESCAPE results has received funding from the European Community's Seventh Framework Program (FP7/2007—2011) under grant agreement number: 211250. The Shika study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (B) number [19H03882] and Challenging Research (Exploratory) number [19K22753] by the Japan Society for the Promotion of Science, and Kanazawa University "SANTO" project for promotion of research.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Ruhr University, Bochum (protocol code 2732 and date of approval: 4 April 2006) and the Heinrich Heine University, Düsseldorf (protocol code 3507 and date of approval: 24 November 2010) for studies involving humans. The Shika study was approved by the Medical Ethics Committee at Kanazawa University (protocol code 1491 and date of approval: 18 December 2013).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects that were involved in the study.

Data Availability Statement: The data that are presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to the data protection and privacy laws in the European Union.

Acknowledgments: SALLIA group: Study directorate: R. Dolgner; U. Krämer, U. Ranft, T. Schikowski, A. Vierkötter. Scientific Team Baseline: A.W. Schlipkötter, M.S. Islam; A. Brockhaus, H. Idel, R. Stiller-Winkler, W. Hadnagy, and T. Eikmann. Scientific Team Follow-up: D. Sugiri, A. Hüls, B. Pesch, A. Hartwig, H. Käfferlein, V. Harth, T. Brüning, and T. Weiss. Study Nurses: G. Seitner-Sorge, V. Jäger, G. Petzelies, I. Podolski, T. Hering, and M. Goseberg. Administrative Team: B. Schultena and S. Stolz. We thank all study members and staff that were involved in data collection and also the respective funding bodies. We are most grateful for all the individuals who participated in the study over the decades. Shika study: Study directorate: H. Nakamura. Scientific Team Baseline and Follow-up: H. Tsujiguchi, T. Kannon, and K. Hosomichi. We thank all the study members and staff that were involved in data collection and also the respective funding bodies. During the last decades, many scientists, public health nurses and laboratories were involved in conducting the studies.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

1. Bønnelykke, K.; Ober, C. Leveraging gene-environment interactions and endotypes for asthma gene discovery. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2016**, *137*, 667–679. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Morales, E.; Duffy, D. Genetics and Gene-Environment Interactions in Childhood and Adult Onset Asthma. *Front. Pediatr.* **2019**, *7*, 499. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. El-Husseini, Z.W.; Gosens, R.; Dekker, F.; Koppelman, G.H. The genetics of asthma and the promise of genomics-guided drug target discovery. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, 1045–1056. [[CrossRef](#)]
4. Ferreira, M.A.R.; Mathur, R.; Vonk, J.M.; Sz wajda, A.; Brumpton, B.; Granell, R.; Brew, B.K.; Ulleamar, V.; Lu, Y.; Jiang, Y.; et al. Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct. *Am. J. Hum. Genet.* **2019**, *104*, 665–684. [[CrossRef](#)]
5. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* **2017**, *5*, 691–706. [[CrossRef](#)]
6. Ober, C.; Loisel, D.A.; Gilad, Y. Sex-specific genetic architecture of human disease. *Nat. Rev. Genet.* **2008**, *9*, 911–922. [[CrossRef](#)]
7. Demenais, F.; Margaritte-Jeannin, P.; Barnes, K.C.; Cookson, W.O.C.; Altmüller, J.; Ang, W.; Barr, R.G.; Beaty, T.H.; Becker, A.B.; Beilby, J.; et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat. Genet.* **2018**, *50*, 42–53. [[CrossRef](#)]
8. Huang, T.; Shu, Y.; Cai, Y.-D. Genetic differences among ethnic groups. *BMC Genom.* **2015**, *16*, 1093. [[CrossRef](#)]
9. Leung, T.F.; Ko, F.W.S.; Sy, H.Y.; Tsui, S.K.W.; Wong, G.W.K. Differences in asthma genetics between Chinese and other populations. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2014**, *133*, 42–48. [[CrossRef](#)]
10. Li, H.; Yan, L.; Wang, K.; Li, X.; Liu, H.; Tan, W. Association between ADAM33 polymorphisms and asthma risk: A systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* **2019**, *20*, 38. [[CrossRef](#)]
11. Ortega, V.E.; Meyers, D.A. Pharmacogenetics: Implications of race and ethnicity on defining genetic profiles for personalized medicine. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2014**, *133*, 16–26. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Peterson, R.E.; Kuchenbaecker, K.; Walters, R.K.; Chen, C.-Y.; Popejoy, A.B.; Periyasamy, S.; Lam, M.; Iyegbe, C.; Strawbridge, R.J.; Brick, L.; et al. Genome-wide Association Studies in Ancestrally Diverse Populations: Opportunities, Methods, Pitfalls, and Recommendations. *Cell* **2019**, *179*, 589–603. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Martin, A.R.; Kanai, M.; Kamatani, Y.; Okada, Y.; Neale, B.M.; Daly, M.J. Publisher Correction: Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat. Genet.* **2021**, *53*, 763. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Gref, A.; Merid, S.K.; Gruzieva, O.; Ballereau, S.; Becker, A.; Bellander, T.; Bergström, A.; Bossé, Y.; Bottai, M.; Chan-Yeung, M.; et al. Genome-Wide Interaction Analysis of Air Pollution Exposure and Childhood Asthma with Functional Follow-up. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *195*, 1373–1383. [[CrossRef](#)]
15. Anderson, H.M.; Jackson, D.J. Microbes, allergic sensitization, and the natural history of asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **2017**, *17*, 116–122. [[CrossRef](#)]
16. MacIntyre, E.A.; Brauer, M.; Melén, E.; Bauer, C.P.; Bauer, M.; Berdel, D.; Bergström, A.; Brunekreef, B.; Chan-Yeung, M.; Klümper, C.; et al. GSTP1 and TNF Gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: The traffic, asthma and genetics (TAG) study. *Environ. Health Perspect.* **2014**, *122*, 418–424. [[CrossRef](#)]
17. Miller, R.L.; Peden, D.B. Environmental effects on immune responses in patients with atopy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2014**, *134*, 1001–1008. [[CrossRef](#)]

Publikation 3: The role of polygenic susceptibility on air pollution-associated asthma between German and Japanese elderly women

18. Di Palmo, E.; Cantarelli, E.; Catelli, A.; Ricci, G.; Gallucci, M.; Miniaci, A.; Pession, A. The Predictive Role of Biomarkers and Genetics in Childhood Asthma Exacerbations. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 4651. [CrossRef]
19. Horne, B.D.; Anderson, J.L.; Carlquist, J.F.; Muhlestein, J.B.; Renlund, D.G.; Bair, T.L.; Pearson, R.R.; Camp, N.J. Generating genetic risk scores from intermediate phenotypes for use in association studies of clinically significant endpoints. *Ann. Hum. Genet.* **2005**, *69*, 176–186. [CrossRef]
20. Lin, W.-Y.; Huang, C.-C.; Liu, Y.-L.; Tsai, S.-J.; Kuo, P.-H. Polygenic approaches to detect gene–environment interactions when external information is unavailable. *Brief. Bioinform.* **2019**, *20*, 2236–2252. [CrossRef]
21. Papi, A.; Brightling, C.; Pedersen, S.E.; Reddel, H.K. Asthma. *Lancet* **2018**, *391*, 783–800. [CrossRef]
22. Schikowski, T.; Ranft, U.; Sugiri, D.; Vierkötter, A.; Brüning, T.; Harth, V.; Krämer, U. Decline in air pollution and change in prevalence in respiratory symptoms and chronic obstructive pulmonary disease in elderly women. *Respir. Res.* **2010**, *11*, 113. [CrossRef] [PubMed]
23. Teichert, T.; Vossoughi, M.; Vierkötter, A.; Sugiri, D.; Schikowski, T.; Schulte, T.; Roden, M.; Luckhaus, C.; Herder, C.; Krämer, U. Association between traffic-related air pollution, subclinical inflammation and impaired glucose metabolism: Results from the SALIA study. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e83042. [CrossRef] [PubMed]
24. Narukawa, N.; Tsujiguchi, H.; Hara, A.; Miyagi, S.; Kannon, T.; Suzuki, K.; Shimizu, Y.; Nguyen, T.T.T.; Pham, K.O.; Suzuki, F.; et al. Relationship between Vitamin Intake and Health-Related Quality of Life in a Japanese Population: A Cross-Sectional Analysis of the Shika Study. *Nutrients* **2021**, *13*, 1023. [CrossRef] [PubMed]
25. Suzuki, K.; Tsujiguchi, H.; Miyagi, S.; Thi Thu Nguyen, T.; Hara, A.; Nakamura, H.; Shimizu, Y.; Hayashi, K.; Yamada, Y.; Minh Nguyen, P.; et al. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Chronic Pain: Effects of Drinking Habits. *J. Pain Res.* **2020**, *13*, 2987–2996. [CrossRef]
26. Beelen, R.; Hoek, G.; Vienneau, D.; Eeftens, M.; Dimakopoulou, K.; Pedeli, X.; Tsai, M.-Y.; Künzli, N.; Schikowski, T.; Marcon, A.; et al. Development of NO₂ and NO_x land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe—The ESCAPE project. *Atmos. Environ.* **2013**, *72*, 10–23. [CrossRef]
27. Eeftens, M.; Beelen, R.; de Hoogh, K.; Bellander, T.; Cesaroni, G.; Cirach, M.; Declercq, C.; Dédélé, A.; Dons, E.; de Nazelle, A.; et al. Development of Land Use Regression models for PM(2.5), PM(2.5) absorbance, PM(10) and PM(coarse) in 20 European study areas; results of the ESCAPE project. *Environ. Sci. Technol.* **2012**, *46*, 11195–11205. [CrossRef]
28. Reed, E.; Nunez, S.; Kulp, D.; Qian, J.; Reilly, M.P.; Foulkes, A.S. A guide to genome-wide association analysis and post-analytic interrogation. *Stat. Med.* **2015**, *34*, 3769–3792. [CrossRef]
29. Das, S.; Forer, L.; Schönherr, S.; Sidore, C.; Locke, A.E.; Kwong, A.; Vrieze, S.I.; Chew, E.Y.; Levy, S.; McGue, M.; et al. Next-generation genotype imputation service and methods. *Nat. Genet.* **2016**, *48*, 1284–1287. [CrossRef]
30. Ishigaki, K.; Akiyama, M.; Kanai, M.; Takahashi, A.; Kawakami, E.; Sugishita, H.; Sakaue, S.; Matoba, N.; Low, S.-K.; Okada, Y.; et al. Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases. *Nat. Genet.* **2020**, *52*, 669–679. [CrossRef]
31. Song, S.; Jiang, W.; Hou, L.; Zhao, H. Leveraging effect size distributions to improve polygenic risk scores derived from summary statistics of genome-wide association studies. *PLoS Comput. Biol.* **2020**, *16*, e1007565. [CrossRef] [PubMed]
32. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2021; Available online: <https://www.R-project.org/> (accessed on 27 June 2022).
33. Hüls, A.; Krämer, U.; Carlsten, C.; Schikowski, T.; Ickstadt, K.; Schwender, H. Comparison of weighting approaches for genetic risk scores in gene–environment interaction studies. *BMC Genet.* **2017**, *18*, 115. [CrossRef] [PubMed]
34. Directive 2008/50/EC of the European Parliament and the Council on ambient air quality and cleaner air for Europe: RL 2008/50/EG. *Off. J. Eur.* **2008**, *152*. Available online: <https://data.europa.eu/eli/dir/2008/50/oj> (accessed on 27 June 2022).
35. WHO. *WHO Global Air Quality Guidelines: Particulate Matter (PM_{2.5} and PM₁₀), Ozone, Nitrogen Dioxide, Sulfur Dioxide and Carbon Monoxide*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574594/> (accessed on 27 June 2022).
36. Kim, K.W.; Ober, C. Lessons Learned From GWAS of Asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* **2019**, *11*, 170–187. [CrossRef]
37. Duncan, L.; Shen, H.; Gelaye, B.; Meijssen, J.; Ressler, K.; Feldman, M.; Peterson, R.; Domingue, B. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3328. [CrossRef] [PubMed]
38. Kawai, Y.; Mimori, T.; Kojima, K.; Nariai, N.; Danjoh, I.; Saito, R.; Yasuda, J.; Yamamoto, M.; Nagasaki, M. Japonica array: Improved genotype imputation by designing a population-specific SNP array with 1070 Japanese individuals. *J. Hum. Genet.* **2015**, *60*, 581–587. [CrossRef]
39. Cabiéses, B.; Uphoff, E.; Pinart, M.; Antó, J.M.; Wright, J. A Systematic Review on the Development of Asthma and Allergic Diseases in Relation to International Immigration: The Leading Role of the Environment Confirmed. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e105347. [CrossRef] [PubMed]
40. Beelen, R.; Raaschou-Nielsen, O.; Stafoggia, M.; Andersen, Z.J.; Weinmayr, G.; Hoffmann, B.; Wolf, K.; Samoli, E.; Fischer, P.; Nieuwenhuijsen, M.; et al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: An analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet* **2014**, *383*, 785–795. [CrossRef]
41. Bowatte, G.; Erbas, B.; Lodge, C.J.; Knibbs, L.D.; Gurrin, L.C.; Marks, G.B.; Thomas, P.S.; Johns, D.P.; Giles, G.G.; Hui, J.; et al. Traffic-related air pollution exposure over a 5-year period is associated with increased risk of asthma and poor lung function in middle age. *Eur. Respir. J.* **2017**, *50*, 1602357. [CrossRef]

Publikation 3: The role of polygenic susceptibility on air pollution-associated asthma between German and Japanese elderly women

42. Jacquemin, B.; Siroux, V.; Sanchez, M.; Carsin, A.-E.; Schikowski, T.; Adam, M.; Bellisario, V.; Buschka, A.; Bono, R.; Brunekreef, B.; et al. Ambient Air Pollution and Adult Asthma Incidence in Six European Cohorts (ESCAPE). *Environ. Health Perspect.* **2015**, *123*, 613–621. [[CrossRef](#)]
43. Acevedo, N.; Alashkar Alhamwe, B.; Caraballo, L.; Ding, M.; Ferrante, A.; Garn, H.; Garssen, J.; Hii, C.S.; Irvine, J.; Llinás-Caballero, K.; et al. Perinatal and Early-Life Nutrition, Epigenetics, and Allergy. *Nutrients* **2021**, *13*, 724. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Murcray, C.E.; Lewinger, J.P.; Gauderman, W.J. Gene-environment interaction in genome-wide association studies. *Am. J. Epidemiol.* **2009**, *169*, 219–226. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Wyss, A.B.; Sofer, T.; Lee, M.K.; Terzikhan, N.; Nguyen, J.N.; Lahousse, L.; Latourelle, J.C.; Smith, A.V.; Bartz, T.M.; Feitosa, M.F.; et al. Multiethnic meta-analysis identifies ancestry-specific and cross-ancestry loci for pulmonary function. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 2976. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Potaczek, D.P.; Harb, H.; Michel, S.; Alhamwe, B.A.; Renz, H.; Tost, J. Epigenetics and allergy: From basic mechanisms to clinical applications. *Epigenomics* **2017**, *9*, 539–571. [[CrossRef](#)]

Supplementary material

'The role of polygenic susceptibility on air pollution-associated asthma between German and Japanese elderly women'

Sara Kress, Akinori Hara, Claudia Wigmann, Takehiro Sato, Keita Suzuki, Kim-Oanh Pham, Qi Zhao, Ashtyn Areal, Atsushi Tajima, Holger Schwender, Hiroyuki Nakamura & Tamara Schikowski

Content:

Text details.....	2
1. Air pollution assessment.....	2
2. Genotyping and summary of genetic data.....	2
3. Quality control steps and imputation	3
4. Assessments of polygenic risk scores.....	3
5. Genetic risk score-interaction-training approach	3
6. Definitions of potential confounders	4
Tables.....	4
Table S1 Information on 128 asthma-related single nucleotide polymorphisms from genome-wide association studies that were summarized by El-Husseini et al. [9]. A total of 107 single nucleotide polymorphisms were included in our calculation of the polygenic risk score.....	4
Table S2 Information on 11 asthma-related single nucleotide polymorphisms that were included in our calculation of the polygenic risk score from the genome-wide association study by Ishigaki et al. [10].....	8
Table S3 Description of the study samples, asthma and air pollution exposures in the main and sensitivity analyses.....	9
Table S4 Gene-environment interaction effects on asthma among German and Japanese women using different adjusted logistic regression models: the main results and results of sensitivity analyses.....	10
Figures	12
Figure S1 Effects of air pollution exposure on asthma for each sample-specific interquartile range increase of the polygenic risk score in elderly (a) German never-smoker women and (b) Japanese never-smoker women.....	12
References.....	13

Text details

1. Air pollution assessment

SALIA

For SALIA study participants, air pollutant exposures were assigned within the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE) [1,2]. Thereby, 14-day measurements of PM_{2.5} in each cold, warm and intermediate temperature season between October 2008 and November 2009 from 20 monitoring sites were conducted. NO₂ was monitored at 40 sites. With a central reference monitoring site, which measured concentrations of air pollution using the same instruments continuously for a complete year, the values were adjusted for the true long-term average of the observation period. Finally, land-use regression models predicted the air pollution concentrations at the home addresses of each participant at the first follow-up examination. The data quality was examined and assured, e.g. only sites with high-quality data for at least 75% of the days in a year were used.

Shika study

For Shika study participants, daily ambient concentrations of PM_{2.5} and NO₂ between April 2011 and March 2020 were obtained using the Atmospheric Environmental Regional Observation System provided by the Japanese Ministry of the Environment. Local air pollutants concentrations were monitored by the Nanao monitoring station (136.6 °E, 37.2 °N; distance to the central of Shika: 18.8 km). After calculating the annual mean concentration of each pollutant, individual-level exposures to each pollutant were defined as the average of the annual mean concentrations of each air pollutant during the observation periods of each participant.

2. Genotyping and summary of genetic data

SALIA

Genome-wide genotyping was performed in December 2016/ January 2017 in 468 blood and saliva samples and additional in November 2020 in 284 blood and saliva samples using the Axiom Precision Medicine Research Array (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA) (GRCh37/hg19) resulting in 871,262 variants. 586 individuals and 410,652 SNPs passed the pre-imputation quality control.

386,710 SNPs passed the quality control of the Michigan Imputation Server. After post-imputation quality control 586 individuals and 7,643,653 SNPs remained.

Shika study

Genome-wide genotyping was performed from 2018 to 2020 in 1,325 blood samples using the Japonica Array v2 [3] (TOSHIBA, Tokyo, Japan) resulting in 659,709 variants. 1,055 individuals and 608,266 SNPs passed the pre-imputation quality control. 598,841 SNPs passed the quality control of the Michigan Imputation Server. After post-imputation quality control 1,055 individuals and 6,567,060 SNPs remained.

3. Quality control steps and imputation

For both cohorts, in the pre-imputation quality control [4] variants on chromosome 0, insert/deletion variants, variants with low minor allele frequency (<0.01), and low call rates (<0.95) were excluded. After that, duplicated individuals, individuals with sex-mismatch, with low call rates (<0.95), with minimal heterozygosity (inbreeding coefficient 0.1), highly related individuals (identity-by-descent analysis with $ld.tresh=0.2$ and $kin.tresh=0.1$), as well as individuals belonging to another ethnic group (Tukey's rule based on the 1-10 eigenvectors from principal component analysis), and violations of Hardy-Weinberg ($p<10^{-6}$) were removed. Finally, SNPs that deviate from Hardy-Weinberg equilibrium ($p<10^{-6}$) were removed. Strand designation/strand flips correction was done.

To find haplotype segments that are shared by study individuals and the HRC r1.1 2016 (GRCh37/hg19), we did a genotype imputation with minimac4 1.5.7 using the Michigan Imputation Server [5].

In post-imputation processing multi-allelic markers and variants with low minor allele frequency (<0.01), as well as variants with low imputation quality ($R^2<0.3$) were excluded [5].

4. Assessments of polygenic risk scores

Study sample-specific polygenic risk scores (PRS), defined as the individual sum of all risk variant alleles, multiplied by the weight of each allele on the risk of asthma from the appropriate GWAS, were calculated using the EBPRS R-package [6]. This novel method is based on the Empirical Bayes Theory and leverages internal effect size distributions to improve prediction accuracy compared to other approaches to PRS calculations. In the PRS calculation, effect sizes for each SNP were estimated by bootstrapping approach with a robust estimation based on both, summary statistics (odds ratio and p-value) from the GWAS as well as the number of study individuals presenting the outcome. Differences in the definition of risk allele between the cohort and the GWAS are considered. Using the estimated effect sizes, the PRS for each study participant was generated (higher values represented a higher risk of asthma).

5. Genetic risk score-interaction-training approach

In the genetic risk score (GRS)-interaction-training approach [7], the sample data was split into a training dataset and a test dataset. The training dataset was used to calculate the weight of each SNP and the test dataset was further used to calculate the GRS and perform the GxE analysis. The weights were gained from the interaction terms between each SNP and the air pollutant exposure using elastic net regression models. Since there may be SNPs that are only important in areas with high air pollution exposure and these SNPs may not be included in association analyses on the outcome alone, the interaction terms were used. The optimal balance of sample sizes between training and test datasets in our study was determined to be 1:2. The sample-specific GRSs were based on all SNPs that are associated with asthma in the specific GWAS and available in the specific cohorts (the same SNPs as in the main models).

6. Definitions of potential confounders

SALIA

The appropriate available potential confounders were selected for the elderly women [8] such as age, height, weight, highest education of the participant or her spouse (low < 10 years, high ≥ 10 years of education) and smoking history (ever vs. never).

Shika study

Among the data that have been collected in the Shika study, education status and smoking history as well as age, height, and weight, were used. As in the SALIA study, the education status was expressed as a binary value of ≥ 10 years or < 10 years, and the smoking history was expressed as a binary value of ever or never smoked.

Tables

Table S1. Information on 128 asthma-related single nucleotide polymorphisms from genome-wide association studies that were summarized by El-Husseini et al. [9]. A total of 107 single nucleotide polymorphisms were included in our calculation of the polygenic risk score.

CHROM	rsID	POS	REF	ALT	SALIA			
					MAF	TYPED	R2	ER2
1	rs11121240	8894357	A	T	0.42	IMPUTED	0.95	-
1	rs67551275	9356676	C	T	-	-	-	-
1	rs662064	10557251	T	C	0.30	IMPUTED	0.96	-
1	rs6600246	25299426	C	T	0.14	IMPUTED	0.99	-
1	rs541559418	151760522	G	A	-	-	-	-
1	rs11204896	151796742	C	G	0.11	IMPUTED	0.98	-
1	rs12123821	152179152	C	T	0.04	IMPUTED	0.74	-
1	rs61816761	152285861	G	A	0.01	IMPUTED	0.76	-
1	rs4129267	154426264	C	T	0.36	GENOTYPED	1.00	1.00
1	rs1101999	158932555	C	T	-	-	-	-
1	rs4233366	161159147	C	T	0.23	IMPUTED	0.97	-
1	rs1723018	167433420	A	G	0.40	IMPUTED	0.97	-
1	rs1102705	172700868	A	G	-	-	-	-
1	rs6691738	173152036	T	G	0.32	IMPUTED	0.99	-
1	rs2786098	197325908	T	G	0.21	GENOTYPED	1.00	1.00
1	rs6683383	203100504	T	A	0.35	IMPUTED	0.97	-
2	rs13412757	8458080	G	A	0.35	IMPUTED	0.96	-
2	rs3771180	102953617	G	T	0.14	GENOTYPED	1.00	0.99
2	rs34290285	242698640	G	A	0.23	IMPUTED	0.97	-

Publikation 3: The role of polygenic susceptibility on air pollution-associated asthma between German and Japanese elderly women

3	rs115913567	23653570	G	C	-	-	-	-
3	rs35570272	33047662	G	T	0.39	IMPUTED	0.97	-
3	rs1806656	121716171	C	G	0.29	IMPUTED	0.96	-
3	rs7625643	141150026	A	G	-	-	-	-
3	rs7626218	176852038	A	T	0.39	IMPUTED	0.98	-
3	rs519973	187633268	G	A	0.34	GENOTYPED	1.00	0.98
3	rs2030030	187793833	T	C	0.17	IMPUTED	0.97	-
3	rs60946162	188133336	C	T	0.43	GENOTYPED	1.00	0.96
3	rs73196739	188402471	C	T	0.15	IMPUTED	0.98	-
3	rs11715524	195762492	G	A	0.48	IMPUTED	0.95	-
3	rs1684466	196359310	G	A	0.34	IMPUTED	0.88	-
4	rs4833095	38799710	T	C	0.21	GENOTYPED	1.00	1.00
4	rs45613035	123141070	T	C	0.12	IMPUTED	0.97	-
4	rs4380538	123448562	C	T	0.36	IMPUTED	0.98	-
4	rs7686660	144003159	T	G	0.24	GENOTYPED	1.00	1.00
5	rs16903574	14610309	C	G	0.08	IMPUTED	0.84	-
5	rs11742240	35881376	G	T	0.30	IMPUTED	0.99	-
5	rs1588265	59369794	A	G	0.29	GENOTYPED	1.00	1.00
5	rs6893213	110198114	C	T	0.08	IMPUTED	0.97	-
5	rs1837253	110401872	T	C	0.29	GENOTYPED	0.99	0.84
5	rs1438673	110467499	C	T	0.46	GENOTYPED	1.00	0.95
5	rs6894249	131797547	A	G	0.38	IMPUTED	0.99	-
5	rs6871536	131969874	T	C	0.27	GENOTYPED	1.00	1.00
5	rs113010607	132105698	T	C	-	-	-	-
5	rs740474	140925362	C	T	0.39	IMPUTED	0.95	-
5	rs200634877	141529762	NA	AAAAT	-	-	-	-
5	rs449454	141533062	A	G	0.38	IMPUTED	0.97	-
6	rs1233578	28712247	A	G	0.14	GENOTYPED	1.00	1.00
6	rs3190923	31324499	C	G	-	-	-	-
6	rs2507978	31351664	G	A	0.45	IMPUTED	1.00	-
6	rs2855812	31472720	G	T	0.26	GENOTYPED	1.00	1.00
6	rs28895016	31574525	C	T	0.05	IMPUTED	0.99	-
6	rs404860	32184345	T	C	0.14	GENOTYPED	1.00	0.94
6	rs3117098	32358513	G	A	0.32	GENOTYPED	1.00	1.00
6	rs115468973	32544121	C	T	-	-	-	-
6	rs1064713	32546666	G	A	-	-	-	-
6	rs17843604	32620283	C	T	0.48	GENOTYPED	0.99	0.90
6	rs987870	33042880	A	G	0.12	GENOTYPED	1.00	0.99
6	rs3097670	33046752	G	C	0.12	IMPUTED	0.98	-
6	rs10947428	33647058	T	C	0.22	GENOTYPED	1.00	1.00
6	rs1776883	34156444	C	T	0.49	IMPUTED	0.91	-

Publikation 3: The role of polygenic susceptibility on air pollution-associated asthma between German and Japanese elderly women

6	rs28522747	35134729	G	A	0.12	IMPUTED	1.00	-
6	rs9357733	52292136	A	G	0.17	IMPUTED	0.97	-
6	rs58521088	90985198	A	T	0.31	IMPUTED	0.96	-
6	rs55743914	128293562	C	T	0.23	GENOTYPED	1.00	0.90
6	rs6927172	138002175	C	G	0.21	IMPUTED	0.99	-
7	rs149317277	20423923	NA	G	-	-	-	-
7	rs6461503	20560996	T	C	0.45	IMPUTED	0.94	-
7	rs4722758	28156606	C	G	0.22	IMPUTED	0.93	-
7	rs6967330	105658451	G	A	0.15	GENOTYPED	0.98	0.77
8	rs7009110	81291879	T	C	0.37	GENOTYPED	1.00	1.00
8	rs3019885	118025645	T	G	0.41	IMPUTED	0.95	-
8	rs13277355	128777719	A	G	0.26	IMPUTED	0.92	-
9	rs343478	6051399	G	A	0.44	IMPUTED	0.98	-
9	rs1342326	6190076	A	C	0.16	GENOTYPED	1.00	0.99
9	rs72721168	27308288	A	C	0.03	IMPUTED	0.93	-
9	rs12551834	131613191	G	A	0.09	IMPUTED	0.92	-
9	rs11788591	132502801	G	A	0.02	GENOTYPED	0.99	0.78
10	rs12722502	6093139	C	T	0.02	IMPUTED	0.96	-
10	rs943451	6621773	T	C	0.36	IMPUTED	0.88	-
10	rs10905284	8115362	C	A	0.42	GENOTYPED	1.00	0.96
10	rs11255753	8605553	G	T	-	-	-	-
10	rs2025758	8841669	T	C	0.46	IMPUTED	0.96	-
10	rs10508372	8972018	G	A	0.06	GENOTYPED	1.00	1.00
10	rs72782676	9032555	G	C	-	-	-	-
10	rs12413578	9049253	C	T	0.11	GENOTYPED	1.00	0.97
10	rs2893907	64382359	A	C	0.45	IMPUTED	0.93	-
10	rs75446656	65100016	C	A	0.05	IMPUTED	0.97	-
11	rs28415845	1145844	C	T	0.28	IMPUTED	0.96	-
11	rs10836538	36365253	G	T	0.36	IMPUTED	0.96	-
11	rs174535	61551356	T	C	0.35	GENOTYPED	1.00	0.99
11	rs479844	65551957	A	G	0.46	GENOTYPED	1.00	1.00
11	rs7130588	76270683	A	G	0.35	GENOTYPED	1.00	0.99
11	rs11236814	76343428	A	T	0.09	IMPUTED	0.94	-
11	rs1784775	111472460	T	C	0.31	IMPUTED	0.90	-
11	rs12365699	118743286	G	A	0.17	IMPUTED	0.96	-
11	rs56129466	128158189	A	G	0.24	IMPUTED	0.98	-
12	rs62623446	55368291	C	T	0.06	IMPUTED	0.71	-
12	rs10876864	56401085	G	A	0.39	GENOTYPED	1.00	0.99
12	rs3001426	57509055	T	C	0.47	IMPUTED	0.96	-
12	rs188074962	121365431	A	G	-	-	-	-
13	rs1319132	99999601	G	C	-	-	-	-

Publikation 3: The role of polygenic susceptibility on air pollution-associated asthma between German and Japanese elderly women

14	rs17103286	35885041	A	G	0.46	IMPUTED	0.97	-
14	rs3784099	68749927	G	A	0.29	IMPUTED	0.98	-
15	rs1655558	41787585	T	G	0.44	IMPUTED	0.95	-
15	rs11071559	61069988	C	T	0.13	GENOTYPED	1.00	0.95
15	rs117683492	67413624	G	A	0.02	IMPUTED	0.85	-
15	rs56375023	67448363	G	A	0.21	IMPUTED	0.99	-
15	rs34445740	67475764	NA	C	-	-	-	-
16	rs17806299	11199980	G	A	0.18	IMPUTED	0.99	-
16	rs12596613	11491007	C	G	0.33	IMPUTED	0.97	-
16	rs3024655	27369502	A	G	0.07	IMPUTED	0.84	-
16	rs2066844	50745926	C	T	0.05	GENOTYPED	1.00	0.90
17	rs146644295	37574592	G	C	0.02	IMPUTED	0.86	-
17	rs7216389	38069949	C	T	0.50	GENOTYPED	1.00	1.00
17	rs11658582	38763200	C	G	0.39	IMPUTED	0.93	-
17	rs112401631	38764524	T	A	0.01	IMPUTED	0.66	-
17	rs56308324	45819206	A	T	0.12	IMPUTED	0.99	-
17	rs17637472	47461433	G	A	0.41	IMPUTED	0.96	-
18	rs12965763	19067435	C	A	-	-	-	-
19	rs10413947	9128342	G	A	0.27	IMPUTED	0.83	-
19	rs10414065	33721455	C	T	0.06	IMPUTED	0.85	-
20	rs2766667	52172404	T	C	0.26	IMPUTED	0.92	-
20	rs1623866	62333022	G	A	0.23	IMPUTED	0.98	-
21	rs11088309	36464631	C	G	0.13	IMPUTED	0.98	-
22	rs2284033	37534034	G	A	0.43	GENOTYPED	1.00	0.99
22	rs5758364	41855912	C	A	-	-	-	-
23	rs850637	13023741	A	G	-	-	-	-
23	rs5953283	49139787	G	A	-	-	-	-

CHROM=chromosome, rsID=reference SNP cluster ID, POS=reference position, REF=reference allele, ALT=alternative non-reference allele, MAF=minor allele frequency in the specific cohort as the second most common allele count from the number of alleles in called genotypes in the specific cohort, TYPED=indicates whether the variant was genotyped or imputed, R2=imputation quality as the estimated value of the squared correlation between imputed genotypes and true/unobserved genotypes, ER2=empirical R2 for genotyped variants (not calculated for imputed variants)

Publikation 3: The role of polygenic susceptibility on air pollution-associated asthma between German and Japanese elderly women

Table S2. Information on 11 asthma-related single nucleotide polymorphisms that were included in our calculation of the polygenic risk score from the genome-wide association study by Ishigaki et al. [10].

CHROM	rsID	POS	REF	ALT	Shika study			
					MAF	TYPED	R2	ER2
2	rs4449174	242702538	C	G	0.17	IMPUTED	0.97	-
5	rs1837253	110401872	T	C	0.33	GENOTYPED	0.97	0.66
5	rs3857440	131794069	G	A	0.31	IMPUTED	0.99	-
6	rs1002045	29754015	G	A	0.19	IMPUTED	1.00	-
6	rs78218185	32432500	G	A	0.16	IMPUTED	0.96	-
9	rs10797119	92202495	T	C	0.31	IMPUTED	0.98	-
10	rs12253380	8940394	A	G	0.42	GENOTYPED	1.00	0.99
10	rs10795686	9045403	T	C	0.49	GENOTYPED	1.00	0.98
12	rs705704	56435412	G	A	0.18	IMPUTED	0.96	-
15	rs10519067	61068347	G	A	0.20	IMPUTED	0.97	-
16	rs3024577	27358203	A	G	0.29	IMPUTED	0.92	-

CHROM=chromosome, rsID=reference SNP cluster ID, POS=reference position, REF=reference allele, ALT=alternative non-reference allele, MAF=minor allele frequency in the specific cohort as the second most common allele count from the number of alleles in called genotypes in the specific cohort, TYPED=indicates whether the variant was genotyped or imputed, R2=imputation quality as the estimated value of the squared correlation between imputed genotypes and true/unobserved genotypes, ER2=empirical R2 for genotyped variants (not calculated for imputed variants)

Table S3. Description of the study samples, asthma and air pollution exposures in the main and sensitivity analyses.

	Women with available asthma assessments (Table 2)		Women with available asthma assessments and information on genetics		Never-smoking women with available asthma assessments and information on genetics	
	German women: SALIA	Japanese women: Shika study	German women: SALIA	Japanese women: Shika study	German women: SALIA	Japanese women: Shika study
N	771	847	532	410	432	343
Diagnosed asthma (%)	67 (8.69)	50 (5.90)	48 (9.02)	31 (7.56)	40 (9.26)	23 (6.71)
Study characteristics						
Mean age [years] ± sd	73.48 ± 3.05	67.00 ± 12.89	73.57 ± 2.96	60.26 ± 10.35	73.54 ± 2.95	61.36 ± 13.00
Mean height [cm] ± sd	163.19 ± 5.78	151.56 ± 6.80	163.04 ± 5.70	153.92 ± 5.83	162.91 ± 5.65	153.26 ± 7.40
Mean weight [kg] ± sd	72.52 ± 12.84	51.88 ± 8.44	72.65 ± 12.57	53.54 ± 7.75	72.30 ± 12.32	53.03 ± 9.00
<10 years education (%)	137 (17.77)	393 (46.40)	92 (17.29)	110 (26.83)	77 (17.82)	102 (29.74)
Ever-smoker (%)	150 (19.46)	97 (11.45)	100 (18.80)	67 (16.34)	0 (0)	0 (0)
Air pollution exposures five years prior to the asthma assessments						
Median PM _{2.5} exposure [µg/m ³] (IQR)	17.36 (1.84)	12.70 (3.31)	17.32 (1.91)	11.65 (1.23)	17.27 (1.83)	11.65 (1.33)
Median NO ₂ exposure [µg/m ³] (IQR)	25.93 (9.57)	8.54 (3.55)	25.37 (9.30)	7.30 (0.79)	24.86 (9.02)	7.30 (1.06)
sd= standard deviation, PM _{2.5} = particulate matter with an aerodynamic diameter ≤2.5µm, NO ₂ = nitrogen dioxide, IQR= interquartile range						

Table S4. Gene-environment interaction effects on asthma among German and Japanese women using different adjusted logistic regression models: the main results and results of sensitivity analyses.

Influencing factor [study sample-specific interquartile ranges]	German women			Japanese women		
	SALIA			Shika study		
	Odds Ratio	95% confidence interval	p-value	Odds Ratio	95% confidence interval	p-value
Analysis	Main analysis: women with asthma and genetic information available Adjusted for: age, height, weight, education, and ever-/never-smoking					
N	531			334		
Polygenic risk score	0.54	0.346;0.848	0.007**	1.02	0.437;2.399	0.957
PM _{2.5}	1.19	0.789;1.810	0.401	18.42	5.869;57.824	<0.001**
Polygenic risk score*PM _{2.5}	1.22	0.660;2.273	0.520	1.17	0.427;3.185	0.784
Polygenic risk score	0.56	0.360;0.870	0.010*	1.44	0.752;2.749	0.273
NO ₂	1.12	0.773;1.610	0.560	2.36	1.550;3.601	<0.001**
Polygenic risk score*NO ₂	0.85	0.510;1.402	0.516	0.89	0.616;1.272	0.510
Analysis	Repeated analysis: main analysis with binary polygenic risk [high-risk vs. low-risk group, not standardised in study sample-specific interquartile ranges] divided according to the median of continuous polygenic risk score Adjusted for: age, height, weight, education, and ever-/never-smoking					
N	531			334		
Polygenic high-risk vs. low-risk group	0.40	0.208;0.770	0.006**	1.28	0.374;4.377	0.694
PM _{2.5}	1.05	0.634;1.751	0.841	19.60	4.301;89.283	<0.001**
Polygenic high-risk vs. low-risk group*PM _{2.5}	1.31	0.573;3.012	0.519	0.93	0.177;4.885	0.932
Polygenic high-risk vs. low-risk group	0.41	0.214;0.786	0.007**	1.71	0.659;4.463	0.269
NO ₂	1.17	0.773;1.755	0.465	2.65	1.495;4.691	<0.001**
Polygenic high-risk vs. low-risk group*NO ₂	0.99	0.469;1.996	0.973	0.81	0.420;1.547	0.516
Analysis	Repeated analysis: main analysis with applying the genetic risk score-interaction-training approach Adjusted for: age, height, weight, education, and ever-/never-smoking					
N test dataset	355			223		
Genetic risk score	1.04	0.695;1.562	0.842	0.91	0.309;2.686	0.865
PM _{2.5}	1.04	0.633;1.695	0.887	33.43	7.237;154.416	<0.001**
Genetic risk score*PM _{2.5}	1.30	0.793;2.124	0.299	3.03	0.776;11.806	0.111
Genetic risk score	1.22	0.870;1.702	0.251	2.01	0.966;4.182	0.062
NO ₂	1.04	0.679;1.588	0.862	2.44	1.445;4.114	<0.001**
Genetic risk score*NO ₂	1.07	0.700;1.641	0.749	1.13	0.626;2.027	0.691

Publikation 3: The role of polygenic susceptibility on air pollution-associated asthma between German and Japanese elderly women

Analysis	Stratified analysis: main analysis with excluding residential movers in the last 5 years before the asthma assessment Adjusted for: age, height, weight, education, and ever-/never-smoking					
N	520					
Polygenic risk score	0.63	0.408;0.987	0.043*	[The Shika study only included individuals that lived in the Shika town at the time of examination, so that residential movers between the examinations were automatically excluded]		
PM _{2.5}	1.14	0.754;1.714	0.540			
Polygenic risk score*PM _{2.5}	1.38	0.784;2.417	0.266			
Polygenic risk score	0.65	0.422;1.009	0.054			
NO ₂	1.14	0.806;1.599	0.467			
Polygenic risk score*NO ₂	1.01	0.632;1.625	0.957			
Analysis	Stratified analysis: main analysis with excluding ever-smoker women Adjusted for: age, height, weight, and education					
N	431			274		
Polygenic risk score	1.20	0.774;1.845	0.420	0.97	0.332;2.858	0.981
PM _{2.5}	1.21	0.781;1.865	0.396	23.08	5.543;96.137	<0.001**
Polygenic risk score*PM _{2.5}	0.59	0.315;1.095	0.094	1.07	0.296;3.895	0.914
Polygenic risk score	1.19	0.767;1.836	0.441	1.36	0.61;3.009	0.455
NO ₂	1.10	0.768;1.586	0.594	2.89	1.602;5.208	<0.001**
Polygenic risk score*NO ₂	0.79	0.472;1.306	0.352	0.83	0.480;1.421	0.489
PM _{2.5} = particulate matter with an aerodynamic diameter of ≤2.5µm, NO ₂ = nitrogen dioxide, *= p-value<0.05, **= p-value<0.01						

Figures

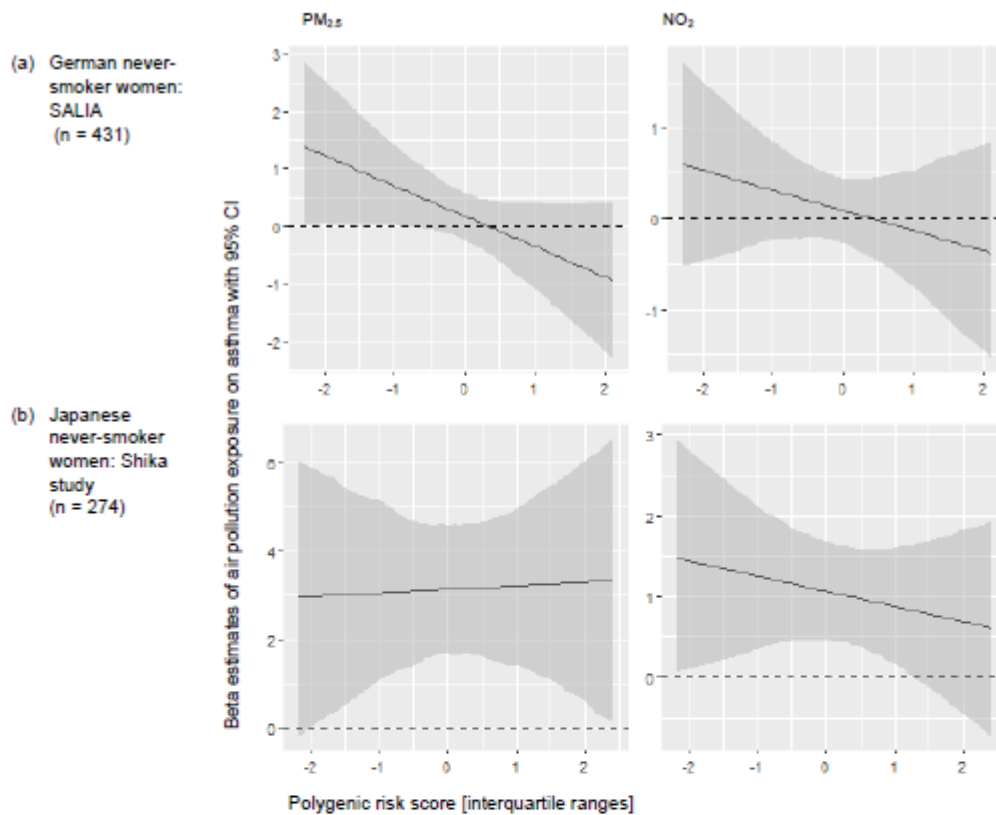


Figure S1. Effects of air pollution exposure on asthma for each sample-specific interquartile range increase of the polygenic risk score in elderly (a) German never-smoker women and (b) Japanese never-smoker women.

CI= confidence interval, PM_{2.5}= particulate matter with an aerodynamic diameter $\leq 2.5\mu\text{m}$, NO₂= nitrogen dioxide

Adjusted for: age, height, weight, and education

References

1. Beelen, R.; Hoek, G.; Vienneau, D.; Eeftens, M.; Dimakopoulou, K.; Pedeli, X.; Tsai, M.-Y.; Künzli, N.; Schikowski, T.; Marcon, A.; et al. Development of NO₂ and NO_x land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe – The ESCAPE project. *Atmospheric Environment* **2013**, *72*, 10–23, doi:10.1016/j.atmosenv.2013.02.037.
2. Eeftens, M.; Beelen, R.; Hoogh, K. de; Bellander, T.; Cesaroni, G.; Cirach, M.; Declercq, C.; Dédélé, A.; Dons, E.; Nazelle, A. de; et al. Development of Land Use Regression models for PM_{2.5}, PM_{2.5} absorbance, PM₁₀ and PM_{coarse} in 20 European study areas; results of the ESCAPE project. *Environ. Sci. Technol.* **2012**, *46*, 11195–11205, doi:10.1021/es301948k.
3. Kawai, Y.; Mimori, T.; Kojima, K.; Nariyai, N.; Danjoh, I.; Saito, R.; Yasuda, J.; Yamamoto, M.; Nagasaki, M. Japonica array: improved genotype imputation by designing a population-specific SNP array with 1070 Japanese individuals. *J. Hum. Genet.* **2015**, *60*, 581–587, doi:10.1038/jhg.2015.68.
4. Reed, E.; Nunez, S.; Kulp, D.; Qian, J.; Reilly, M.P.; Foulkes, A.S. A guide to genome-wide association analysis and post-analytic interrogation. *Stat. Med.* **2015**, *34*, 3769–3792, doi:10.1002/sim.6605.
5. Das, S.; Forer, L.; Schönherr, S.; Sidore, C.; Locke, A.E.; Kwong, A.; Vrieze, S.I.; Chew, E.Y.; Levy, S.; McGue, M.; et al. Next-generation genotype imputation service and methods. *Nat. Genet.* **2016**, *48*, 1284–1287, doi:10.1038/ng.3656.
6. Song, S.; Jiang, W.; Hou, L.; Zhao, H. Leveraging effect size distributions to improve polygenic risk scores derived from summary statistics of genome-wide association studies. *PLoS Comput. Biol.* **2020**, *16*, e1007565, doi:10.1371/journal.pcbi.1007565.
7. Hüls, A.; Krämer, U.; Carlsten, C.; Schikowski, T.; Ickstadt, K.; Schwender, H. Comparison of weighting approaches for genetic risk scores in gene-environment interaction studies. *BMC Genet.* **2017**, *18*, 115, doi:10.1186/s12863-017-0586-3.
8. Papi, A.; Brightling, C.; Pedersen, S.E.; Reddel, H.K. Asthma. *The Lancet* **2018**, *391*, 783–800, doi:10.1016/S0140-6736(17)33311-1.
9. El-Husseini, Z.W.; Gosens, R.; Dekker, F.; Koppelman, G.H. The genetics of asthma and the promise of genomics-guided drug target discovery. *The Lancet Respiratory Medicine* **2020**, *8*, 1045–1056, doi:10.1016/S2213-2600(20)30363-5.
10. Ishigaki, K.; Akiyama, M.; Kanai, M.; Takahashi, A.; Kawakami, E.; Sugishita, H.; Sakaue, S.; Matoba, N.; Low, S.-K.; Okada, Y.; et al. Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases. *Nat Genet* **2020**, *52*, 669–679, doi:10.1038/s41588-020-0640-3.

5 Diskussion

Im folgenden Kapitel werden die generierten Ergebnisse der drei Publikationen zunächst zusammengefasst. Anschließend wird die Konsistenz der Ergebnisse zum aktuellen Stand der Forschung sowie der Erkenntnisgewinn dieser Dissertation in Hinblick auf die Forschungsfrage aufgezeigt. Auf Grundlage des theoretischen Hintergrunds sowie der inhaltlichen Zusammenhänge werden mögliche Erklärungen für die Ergebnisse abgeleitet. Daraufhin werden Stärken und Limitationen der Dissertation beschrieben, um die Ergebnisse angemessen zu bewerten. Im Weiteren werden Implikationen und Handlungsempfehlungen für die Forschung sowie die Gesellschaft und Politik abgeleitet und die Dissertation mit der Schlussfolgerung abgeschlossen.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Dissertation wurden anhand von quantitativen Datenanalysen verschiedener Kohortenstudien, Interaktionseffekte zwischen Luftverschmutzung und der genetischen Ausstattung auf die respiratorische Gesundheit in verschiedenen Altersgruppen und Ethnien untersucht. Unter der übergeordneten Fragestellung inwiefern die individuelle genetische Ausstattung mit der Luftverschmutzung hinsichtlich der respiratorischen Gesundheit in verschiedenen Altersgruppen und ethnischen Gruppen interagiert, wurden die generierten Hypothesen in drei Publikationen wie folgt verifiziert oder falsifiziert.

1) Eine höhere chronische Exposition gegenüber Luftschadstoffen erhöht das Risiko für respiratorische Erkrankungen.

Die Hypothese lässt sich teilweise für bestimmte Gesundheitszielgrößen und bestimmte ethnische Bevölkerungsgruppen annehmen (Kress, Wigmann et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022; Kress, Hara et al., 2022).

2) Ein höherer PRS erhöht das Risiko für respiratorische Erkrankungen.

Die Hypothese kann nicht verifiziert werden. Hinsichtlich der Biomarker von Atemwegsentzündungen wurde kein Zusammenhang mit dem PRS gefunden (Kress, Wigmann et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022), während ein höherer PRS das Risiko für Asthma bei deutschen älteren Frauen verringert.

Ebenso ist der PRS nicht signifikant mit Asthma bei japanischen älteren Frauen assoziiert (Kress, Hara et al., 2022).

3) Der Zusammenhang zwischen chronischer Exposition gegenüber Luftschadstoffen und respiratorischer Gesundheit wird durch die individuelle polygenetische Prädisposition beeinflusst.

Die Hypothese kann nicht eindeutig verifiziert werden. Es wurden keine stabilen GxE Effekte gefunden (Kress, Wigmann et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022; Kress, Hara et al., 2022). Jedoch zeigten sich Hinweise für eine Beeinflussung des Zusammenhangs zwischen chronischer Exposition gegenüber Luftschadstoffen und respiratorischer Gesundheit durch den PRS. Der Effekt einer chronischen Exposition gegenüber NO₂ auf die eosinophile Atemwegsentzündung veränderte sich unter Berücksichtigung des PRS. Zudem wurden signifikante GxE Effekte in Subgruppen älterer Frauen sowie Jugendlichen gefunden (Kress, Wigmann et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022). Die polygenetische Prädisposition scheint zudem luftverschmutzungsassoziiertes Asthma bei deutschen und japanischen älteren Frauen nach einem bestimmten Trend zu beeinflussen (nicht signifikante GxE Effekte) (Kress, Hara et al., 2022).

4) Jugendliche sind vulnerabler als ältere Frauen hinsichtlich GxE Effekte auf die respiratorische Gesundheit.

Diese Hypothese lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht direkt verifizieren oder falsifizieren. Es wurde kein eindeutiger Unterschied in den Altersgruppenvergleichen gefunden (Kress, Kilanowski et al., 2022). Aufgrund der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen älterer Frauen, die nie geraucht haben sowie Jugendlicher ohne inflammatorische Atemwegsanzeichen und -erkrankungen, lässt sich aber vermuten, dass sich die polygenetische Prädisposition zwischen Altersgruppen durch verschiedene biologische Mechanismen unterscheidet (Kress, Kilanowski et al., 2022).

5) Kaukasische Individuen sind vulnerabler als asiatische Individuen hinsichtlich GxE Effekte auf die respiratorische Gesundheit.

Anhand der Ergebnisse lässt sich diese Hypothese nicht direkt verifizieren oder falsifizieren, da keine signifikanten GxE Effekte gefunden

wurden (Kress, Hara et al., 2022). Da sich auch die gleichen Trends der Wirkung des PRS auf den Effekt der Luftschadstoffe bezüglich Asthma in den ethnischen Gruppen abzeichneten, lässt sich auch darüber keine Vermutung über eine genetische Vulnerabilität der einen ethnischen Gruppe anstellen (Kress, Hara et al., 2022).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Im folgenden Unterkapitel werden die Ergebnisse der Publikationen orientiert an den Forschungslücken in den Stand der Forschung eingeordnet, um konsistente oder abweichende Ergebnisse sowie den Erkenntnisgewinn dieser Dissertation in Hinblick auf die Forschungsfrage aufzuzeigen. Die theoretischen Zusammenhänge aus Kapitel 1 werden darüber hinaus genutzt, um mögliche Erklärungen für die angeführten Ergebnisse abzuleiten.

5.2.1 Effekte von chronischer Exposition gegenüber Luftschadstoffen auf die respiratorische Gesundheit

Die Hypothese *eine höhere chronische Exposition gegenüber Luftschadstoffen erhöht das Risiko für respiratorische Erkrankungen* kann teilweise für bestimmte Gesundheitszielgrößen und bestimmte ethnische Bevölkerungsgruppen angenommen werden. Dabei erhöhte eine chronische Exposition gegenüber NO_x , NO_2 , $\text{PM}_{2,5}$, PM_{10} und $\text{PM}_{\text{coarse}}$ das LTB_4 -Level bei älteren Frauen signifikant um 17 bis 23 Prozent. Zudem erhöhte die Exposition gegenüber NO_2 (25,9 Prozent, p-Wert = 0,008) und NO_x (25,9 Prozent, p-Wert = 0,004) signifikant die Gesamtzahl der Zellen im Sputum (Kress, Wigmann et al., 2022).

Dagegen konnte kein Zusammenhang zwischen der chronischen Exposition gegenüber Luftschadstoffen und eosinophilen Atemwegsentzündungen gemessen an der FeNO-Konzentration bei Jugendlichen und bei älteren Frauen gefunden werden (Kress, Kilanowski et al., 2022).

Hinsichtlich Asthmas zeigte sich ein nicht signifikanter schädigender Trend von Luftverschmutzung bei deutschen älteren Frauen. Für japanische ältere Frauen dagegen, stellte eine niedrige Exposition ein erhöhtes Risiko dar ($\text{PM}_{2,5}$: Median = $12,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$, p-Wert < 0,001, NO_2 : Median = $8,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$, p-Wert < 0,001) (Kress, Hara et al., 2022).

Der variierende Effekt der Luftverschmutzung **zwischen den Gesundheitszielgrößen** könnte ein Hinweis auf die zugrundeliegenden biologischen Mechanismen sein. Während ein LTB₄-Anstieg mit einer neutrophilen Entzündungsreaktion assoziiert ist (Crooks et al., 2000), zeigt die FeNO-Konzentration und die Beteiligung von TNF- α eine eosinophile Atemwegsentzündung an (Kim et al., 2016; Dweik et al., 2011). Dabei sind die Ergebnisse dieser Dissertation konsistent zu einer Studie von 242 älteren COPD-Patient:innen, bei denen sich auch ein schädigender Trend durch die Exposition gegenüber NO₂ auf das TNF- α -Level zeigte, der aber nicht signifikant war (Dadvand et al., 2014). Zusammengefasst lässt sich anhand dieser Ergebnisse annehmen, dass Luftschadstoffe vermehrt zu neutrophilen und weniger zu eosinophilen Atemwegsentzündungen führen.

Da Menschen mit Vorerkrankungen im Allgemeinen vulnerabler gegenüber Luftverschmutzung sind (Schraufnagel et al., 2019; Holloway et al., 2012), wurden in dieser Dissertation verschiedene stratifizierte Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Effekte in diesen Subgruppen mit der allgemeinen Population vergleichen zu können (Sacks et al., 2011). Die Sensitivitätsanalyse **von älteren Frauen ohne chronisch respiratorische Symptome oder Erkrankungen** zeigte signifikante Zusammenhänge zwischen der Exposition gegenüber PM_{2,5 absorbance} sowie NO_x und TNF- α , wobei sich die Effekte auf LTB₄ der Hauptanalyse verringerten (Kress, Wigmann et al., 2022). Dies könnte darauf hindeuten, dass für Menschen mit und ohne chronisch respiratorische Symptome oder Erkrankungen unterschiedliche Wirkungspfade bestehen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in der Altersgruppe um 75 Jahre fast 30 Prozent (der hier eingeschlossenen Frauen) vorliegende chronisch respiratorische Symptome oder Erkrankungen haben (Kress, Wigmann et al., 2022). Allerdings zeigte sich weiterhin kein Zusammenhang in dieser Subgruppe älterer Frauen zwischen Luftverschmutzung und der eosinophilen Atemwegsentzündungen gemessen an der FeNO-Konzentration (Kress, Kilanowski et al., 2022).

Wie in Kapitel 1.4 beschrieben, induzieren Luftschadstoffe oxidativen Stress und aktivieren subklinische inflammatorische Biomarker, welche systemisch die respiratorische Gesundheit beeinflussen (Sies & Jones, 2020; Schraufnagel et al., 2019; Hampel et al., 2015). Dabei wird im aktuellen Stand der Forschung ein

Zusammenhang sowohl mit einer eosinophilen, als auch einer neutrophilen Atemwegsentzündungsreaktion in verschiedenen Bevölkerungsgruppen gesehen. Die Ergebnisse dieser Dissertation bestärken, dass eine chronische Exposition gegenüber Luftverschmutzung die Wahrscheinlichkeit für subklinische, insbesondere neutrophile Atemwegsentzündungen bei älteren Frauen erhöht, wobei Unterschiede in Subgruppen wahrscheinlich sind (Kress, Kilanowski et al., 2022; Kress, Wigmann et al., 2022). Unter der Annahme, dass Luftschadstoffe insbesondere neutrophile Atemwegsentzündungen beeinflussen, sollte im Weiteren der gesamte Wirkungspfad untersucht werden, um zu erforschen inwiefern diese Atemwegsentzündungen zu oxidativem Stress und weiteren systemischen Schädigungen führen können.

Diese Dissertation trägt dazu bei, Evidenz für den Effekt von Luftverschmutzung auf neutrophile Entzündungsreaktionen (**LTB₄-Konzentration**) zu generieren (Kress, Wigmann et al., 2022). Obwohl der Einfluss von LTB₄ auf die respiratorische Gesundheit bereits bekannt ist (Tian et al., 2013; Crooks et al., 2000), gibt es bislang wenige epidemiologische Studien (Hüls, Krämer, Herder et al., 2017; Suhaimi & Jalaludin, 2015) zum Einfluss von chronischer Exposition gegenüber Luftschadstoffen auf die LTB₄-Konzentration (Kress, Wigmann et al., 2022; Vossoughi et al., 2014).

Zur Prüfung der Hypothese *eine höhere chronische Exposition gegenüber Luftschadstoffen erhöht das Risiko für respiratorische Erkrankungen* werden die Ergebnisse, wie bereits in Kapitel 1.4 gegliedert, hinsichtlich Expositionsart, -quantität, -zeitpunkt und -dauer im Folgenden diskutiert.

Im Zusammenhang zur **Expositionsart** lässt sich anhand der Ergebnisse dieser Dissertation kein direkter Trend hinsichtlich der Gesundheitsschädigung durch Luftschadstoffpartikel ableiten. Die angenommene höhere Toxizität von kleineren Partikeln gegenüber größeren Partikeln (Umweltbundesamt, 2021a; Schraufnagel, 2020; Peters et al., 2019; Schraufnagel et al., 2019) lässt sich anhand der Ergebnisse nicht erkennen (Kress, Wigmann et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022). Auch die größeren Effekte von PM_{2,5} gegenüber PM₁₀ aus einer toxikologischen Studie über TNF- α (Dobrevá et al., 2015) konnten weder anhand eines Vergleichs von signifikanten Effekten, noch anhand von Trends in dieser Dissertation bestätigt werden (Kress, Wigmann et al., 2022). Die

Ergebnisse zu neutrophilen Atemwegsentzündungen und Asthma (Kress, Hara et al., 2022; Kress, Wigmann et al., 2022) bestätigen aber zusammengefasst, dass eine Exposition gegenüber NO_2 inflammatorische Prozesse induzieren kann (Olaniyan et al., 2020; Peters et al., 2019; Schraufnagel et al., 2019).

Die Wirkung von Luftverschmutzung wird auch über die **Expositionsquantität** der jeweiligen Luftschadstoffe bewertet (Peters et al., 2021). Epidemiologische Studien leiten allerdings oftmals keinen konkreten Wert ab, ab wann ein schädigender Effekt eintritt und welche Luftschadstoffkonzentration toleriert werden kann (Peters et al., 2021).

Verschiedene **Grenzwerte** wurden auf nationaler oder europäischer Ebene festgelegt, die eine Verringerung der gesundheitsschädigenden Wirkung erzielen sollen. Seit Erlass der Richtlinie 2008/EG/50 dürfen folgende Luftschadstoffkonzentrationen daher nicht überschritten werden: PM_{10} : $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $\text{PM}_{2,5}$: $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und NO_2 : $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Europäisches Parlament und Europäischer Rat, 2008). Die gesetzte Frist für die Einhaltung des Grenzwertes für NO_2 war der 1. Januar 2010. Für $\text{PM}_{2,5}$ sollte der Grenzwert bis 1. Januar 2015 eingehalten werden und bis 1. Januar 2020 sollte die Konzentration auf $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gesenkt werden (Europäisches Parlament und Europäischer Rat, 2008). Aufgrund der gesundheitsschädigenden Wirkung von Luftschadstoffkonzentrationen auch unterhalb dieser gesetzten Grenzwerte (Beelen et al., 2014), hat die WHO die Grenzwerte der Luftqualität im Jahr 2021 verringert (PM_{10} : $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $\text{PM}_{2,5}$: $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$, NO_2 : $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (WHO, 2021).

Die Jugendlichen und älteren Frauen in Deutschland in den hier untersuchten Studien sind mit im Median von PM_{10} : $20\text{--}39 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $\text{PM}_{2,5}$: $13\text{--}26 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und NO_2 : $20\text{--}30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ verglichen mit den Grenzwerten der WHO einer gesundheitsschädigenden Luftschadstoffkonzentration exponiert (Kress, Wigmann et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022; Kress, Hara et al., 2022). Dies bekräftigt die These, dass über 90 Prozent der Weltbevölkerung einer Luftverschmutzung ausgesetzt sind, welche die gesundheitsorientierten Grenzwerte überschreitet (WHO, 2022; Boogaard et al., 2019).

Hinsichtlich der Exposition gegenüber **NO_2** ergänzen und konkretisieren die Ergebnisse dieser Dissertation (Kress, Hara et al., 2022; Kress, Kilanowski et al.,

2022; Kress, Wigmann et al., 2022) die bisherigen Studien über die respiratorische Gesundheit. Während eine Metaanalyse zu NO₂ zeigte, dass bei einer Konzentration von 20 µg/m³ bereits signifikante Gesundheitseffekte beobachtet werden können (Hoek et al., 2013), wird anhand dieser Ergebnisse der signifikante Effekt durch eine Exposition gegenüber im Median 30 µg/m³ NO₂ auf Biomarker für Atemwegsentzündungen (LTB₄ und die Gesamtzahl der Zellen im Sputum) gezeigt (Kress, Wigmann et al., 2022). Zudem stellte für japanische ältere Frauen eine sehr niedrige Exposition ein hohes Risiko für Asthma dar (PM_{2,5}: Median = 12,7 µg/m³, p-Wert < 0,001, NO₂: Median = 8,5 µg/m³, p-Wert < 0,001) (Kress, Hara et al., 2022).

Es wird von einem **nicht linearen Zusammenhang** zwischen Luftverschmutzung und dem Effekt auf die Gesundheit ausgegangen (Peters et al., 2019), welcher in Hinblick auf die Expositionsquantität weiter untersucht werden sollte. Unter der Annahme, dass eine bestimmte Luftschadstoffkonzentration (PM₁₀: 15 µg/m³, PM_{2,5}: 5 µg/m³, NO₂: 10 µg/m³) toleriert werden kann (Toleranz (Peters et al., 2021)), könnte also eine leichte Erhöhung dieser Konzentrationen zu noch keinen langfristigen Effekten führen, da schützende Mechanismen (Sies & Jones, 2020; Suhaimi & Jalaludin, 2015) die gesundheitsschädlichen Effekte vom oxidativen Stress im Gleichgewicht halten (Adaption (Peters et al., 2021)). Eine weitere Erhöhung der Luftschadstoffkonzentration könnte allerdings schon zu kurzfristigen Symptomen wie Husten, Schwierigkeiten beim Atmen und tränenden Augen (Schraufnagel et al., 2019) führen und langfristige Effekte wie Inflammation, Apoptose und Nekrose auf Zellebene (Peters et al., 2021) zur Folge haben. Die Wahrscheinlichkeit, Intensität oder systemische Auswirkung der Gesundheitseffekte könnten mit dem Anstieg der Konzentration einer Exposition gegenüber Luftschadstoffen exponentiell ansteigen.

Weitere Faktoren sind für die Assoziation zwischen Luftverschmutzung und der respiratorischen Gesundheit relevant. Die vorliegende Dissertation trägt durch den Vergleich von zwei Altersgruppen (Kress, Kilanowski et al., 2022) zur Erforschung des **Expositionszeitpunktes** in Hinblick auf die Wirkung von Luftverschmutzung auf respiratorische Gesundheit bei. Da diese Diskussion mit

der Hypothese zum Unterschied der Effekte von GxE zwischen verschiedenen Altersgruppen zusammenhängt, folgt die Diskussion in Kapitel 5.2.4.

Hinsichtlich der **Expositionsdauer** ist bekannt, dass eine kontinuierliche Exposition im Vergleich zu einer kurzen Exposition die Apoptose und Nekrose begünstigen (Peters et al., 2021). Im Gegensatz zum Rauchen, was einer intensiven, aber sehr kurzen Exposition entspricht, erfolgt die Exposition gegenüber Luftverschmutzung meist kontinuierlich jeden Tag und fast ohne Unterbrechung (Peters et al., 2019), sodass die Toxizität erhöht ist. Während epidemiologische Studien oft den Zusammenhang von kurzzeitiger Luftverschmutzung auf die respiratorische Gesundheit untersuchten (Chen et al., 2020; Doiron et al., 2019; Adam et al., 2015), zeigten die wenigen Studien, die Langzeiteffekte untersuchten, inkonsistente Ergebnisse (Bowatte et al., 2017).

In Bezug auf **Asthma** waren die Ergebnisse dieser Dissertation (Kress, Hara et al., 2022) konsistent zu einer Längsschnittanalyse von europäischen Kohorten (n = 17 909 bis 23 704) zur Asthmainzidenz bei Erwachsenen. Die Ergebnisse zeigten einen schädigenden Trend, der aber statistisch nicht signifikant war (Jacquemin et al., 2015). Dagegen zeigten andere Studien einen schädigenden Einfluss einer Exposition gegenüber NO₂ über einen Zeitraum von fünf Jahren auf die Asthmaprävalenz im Erwachsenenalter (Bowatte et al., 2017) und einer Exposition gegenüber PM_{2,5} auf Asthma im Erwachsenenalter bei Frauen (Young et al., 2014). Diese Ergebnisse sind konsistent zu den Ergebnissen dieser Dissertation bei japanischen Frauen (Kress, Hara et al., 2022). Eine mögliche Erklärung wird unter der Hypothese im folgenden Kapitel 5.2.5 erläutert.

Hinsichtlich der **Atemwegsentzündungen** wurde in dieser Dissertation erstmals der Effekt von chronischer Exposition gegenüber Luftschadstoffen über ein Zeitfenster von 15 Jahren untersucht (Kress, Wigmann et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022). Die Ergebnisse dieser Dissertation sind konsistent zu den vorherigen Studien basierend auf den gleichen Kohorten, die Luftverschmutzungseffekte über fünf Jahre auf Biomarker für Atemwegsentzündungen bei älteren Frauen (Vossoughi et al., 2014) und Luftverschmutzungseffekte über ein Jahr auf das FeNO-Level bei Kindern (Liu et al., 2014) untersucht haben. Aufgrund der verschiedenen angewendeten

statistischen Modelle lässt sich allerdings nicht direkt kalkulieren, welche Expositionsdauer einen höheren Effekt auf die Atemwegsentzündung hat.

Zusammengefasst leistet diese Arbeit einen Beitrag zur Erforschung des Effekts von chronischer, sehr geringer Exposition gegenüber verschiedenen Luftschadstoffen bis hin zu einem Zeitfenster von 15 Jahren auf die respiratorische Gesundheit.

5.2.2 Effekte der polygenetischen Prädisposition auf die respiratorische Gesundheit

Die Hypothese *ein höherer PRS erhöht das Risiko für respiratorische Erkrankungen* kann anhand der Ergebnisse nicht verifiziert werden. Die Biomarker für Atemwegsentzündungen sind nicht mit dem PRS assoziiert (Kress, Wigmann et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022). Ebenso ist der PRS nicht signifikant mit Asthma bei japanischen älteren Frauen assoziiert. Dagegen verringert ein höherer PRS das Risiko für Asthma bei deutschen älteren Frauen. (Kress, Hara et al., 2022).

Die Studien, welche bislang den Effekt der genetischen Ausstattung auf die respiratorische Gesundheit untersucht haben, haben größtenteils den **hypothesebasierten Kandidatenansatz** angewendet (siehe Kapitel 1.6.1). Die Ergebnisse des PRS in dieser Dissertation (Kress, Wigmann et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022) zeigten konsistente Effekte zu den Studien über Biomarker für Atemwegsentzündungen.

Einzelne SNPs auf biologischen Wirkungspfaden (Salam et al., 2015; Salam et al., 2012) zu FeNO haben im Gegensatz zu den PRS Ergebnissen in dieser Dissertation (Kress, Kilanowski et al., 2022) genetische Effekte gezeigt. Während der hypothesebasierte Kandidatenansatz dabei ebenso keine signifikanten Effekte auf die untersuchten Biomarker für Atemwegsentzündungen gezeigt hat, war der ungewichtete GRS signifikant assoziiert (Hüls, Krämer, Herder et al., 2017). Dabei zeigten sich hier verschiedene sowohl schädigende, als auch **protektive Effekte** der genetischen Ausstattung (Hüls, Krämer, Herder et al., 2017), während mit dem PRS hinsichtlich Asthma bei deutschen älteren Frauen ein protektiver Effekt zu erkennen war (Kress, Hara et al., 2022). Der protektive Effekt auf Asthma weicht allerdings auch von anderen Studien, die den

hypothesebasierten Kandidatenansatz angewendet haben, ab und könnte somit durch die Studienpopulation bedingt sein. Beispielsweise könnten viele Frauen mit einem schädigenden PRS bereits verstorben sein und die Überlebenden zeigen daher einen schützenden Effekt (Kress, Hara et al., 2022).

In verschiedenen **GWAS** wurden, wie bereits in Kapitel 1.6.2 beschrieben, genetische Effekte zur respiratorischen Gesundheit wie Lungenfunktion (Shrine, Guyatt et al., 2019) und Asthma (El-Husseini et al., 2020) gefunden. Eine Studie über den Zusammenhang einer NO₂-assoziierten Verbesserung der Lungenfunktion von deutschen älteren Frauen hat gefunden, dass nur vier aus 49 GWAS SNPs auf einem nominalen Signifikanzniveau einen Zusammenhang zeigten, wobei auch dieser nicht robust war (Hüls et al., 2019).

Mit Hilfe der Anwendung eines **PRS** wurde bereits eine Normalverteilung des Risikos für koronare Herzkrankheiten gezeigt und Individuen, die ein erhöhtes Risiko tragen, statistisch identifiziert (Khera et al., 2018). Daneben wurden Individuen mit einem erhöhten Risiko für COPD, gemessen an einer schlechten Lungenfunktion, mit einem PRS identifiziert und darüber hinaus auch phänotypische Subgruppen der Erkrankung abgeleitet (Moll et al., 2020). Weitere vergleichbare Studien, die das Risiko für Asthma oder Atemwegsentzündungen fokussieren, existieren bislang nicht.

Insgesamt sind die Ergebnisse der bisherigen Studien **inkonsistent** und die Ergebnisse der Studien können auch mit Hilfe von verschiedenen methodischen Gründen erklärt werden, wie in dem folgenden Kapitel 5.3 erläutert. Grundsätzlich beruht die Anwendung des hypothesebasierten Kandidatenansatzes bereits auf dem Wissen, dass ein SNP oder Gen im Zusammenhang zur Gesundheitszielgröße steht (Belsky & Israel, 2014; Tebbutt et al., 2007), sodass die Wahrscheinlichkeit relativ hoch ist, den Effekt für die gleiche Gesundheitszielgröße auch in der eigenen Studienpopulation zu replizieren. Wie aber bereits Studien zeigten (Hüls, Krämer, Herder et al., 2017), kann ein GRS bzw. PRS auch dann einen signifikanten Effekt abbilden, wenn einzelne SNPs keinen signifikanten Zusammenhang gezeigt haben (Khera et al., 2018; Horne et al., 2005). Dies beruht auf der Theorie, dass sich das relativ geringe Risiko vieler einzelner SNPs in einem GRS bzw. PRS zu einem

gemeinsamen höheren Risiko kumuliert (Albiñana et al., 2021; Khera et al., 2018; Belsky & Israel, 2014; Dudbridge, 2013; Paré, 2012; Horne et al., 2005).

Durch diese Dissertation wird mit dem genomweiten Ansatz unter Anwendung von gewichteten PRS ein Beitrag geleistet, den Effekt der polygenetischen Prädisposition gegenüber dem meist angewendeten hypothesenbasierten Kandidatenansatz auf Asthma sowie Biomarker für Atemwegsentzündungen zu erforschen. Dabei wird zudem die bislang unterrepräsentierte asiatische Bevölkerungsgruppe einbezogen (Peterson et al., 2019; Sirugo et al., 2019).

5.2.3 Effekte von Gen-Umwelt-Interaktionen auf die respiratorische Gesundheit unter Einbeziehung chronischer Exposition gegenüber Luftschadstoffen sowie des polygenetischen Risikoscores in vulnerablen Gruppen

Die Hypothese *der Zusammenhang zwischen chronischer Exposition gegenüber Luftschadstoffen und respiratorischer Gesundheit wird durch die individuelle polygenetische Prädisposition beeinflusst*, kann nicht eindeutig verifiziert werden. Die Ergebnisse dieser Dissertation sind nur schwer mit anderen Studien zu vergleichen, da die bisherigen Studien oftmals den **hypothesenbasierten Kandidatenansatz** angewendet haben.

Es wurden keine stabilen GxE Effekte gefunden. Anhand der Untersuchung der **Biomarker LTB₄, TNF- α sowie der Gesamtzahl der Zellen im Sputum** konnten keine robusten Interaktionen zwischen einer chronischen Exposition gegenüber Luftschadstoffen und dem PRS festgestellt werden (Kress, Wigmann et al., 2022). Bislang gab es zu diesen Biomarkern nur eine GxE Studie (Hüls, Krämer, Herder et al., 2017), welche acht relevante SNPs zum Wirkungspfad der Atemwegsentzündungen untersucht hat. Dabei hatten ältere Frauen mit einem hohen ungewichteten GRS bei einem Anstieg der PM_{2,5}-Konzentration ein höheres LTB₄-Level, während kein Zusammenhang für Frauen mit einem niedrigen ungewichteten GRS gefunden wurde (Hüls, Krämer, Herder et al., 2017).

Einzelne SNPs auf biologischen Wirkungspfaden (Hüls, Krämer, Herder et al., 2017; Salam et al., 2015; Salam et al., 2012) zu **FeNO** haben im Gegensatz zu diesen PRS Ergebnissen stabile GxE Effekte gezeigt (Kress, Kilanowski et al., 2022). Obwohl in dieser Dissertation kein Haupteffekt von der chronischen

Exposition gegenüber NO₂ auf das FeNO-Level bei älteren Frauen unter Prüfung der ersten Hypothese gefunden wurde, zeigten sich in den GxE Modellen schädigende Effekte einer chronischen Exposition gegenüber NO₂ (16,2 Prozent Anstieg von FeNO, p-Wert = 0,027). Demnach verändert die Berücksichtigung der genetischen Prädisposition den Effekt von NO₂ auf FeNO (Kress, Kilanowski et al., 2022).

GxE bestehen nach Definition, wenn die Ausprägung des PRS den Effekt der Luftverschmutzung auf die respiratorische Gesundheit beeinflusst oder wenn die Ausprägung von Luftverschmutzung den Effekt der genetischen Ausstattung auf das Erkrankungsrisiko beeinflusst (Belsky & Israel, 2014; Ottman, 1996). Keine der Ergebnisse der Hauptmodelle passt ideal zu einem der entwickelten **GxE Modelle** von Ottman (Ottman, 1990). Denn obwohl sich unter Einbeziehung des PRS ein signifikanter schädigender Effekt von NO₂ auf das FeNO-Level abbildet, besteht kein signifikanter Effekt des PRS auf das FeNO-Level (Kress, Kilanowski et al., 2022), sodass auch das am ehesten zutreffendste Model von Ottman (Ottman, 1990) nicht angenommen werden kann. Im Detail bildet dieses Model eine GxE ab, bei der nur Individuen, die sowohl einen erhöhten PRS tragen, als auch einer hohen Exposition gegenüber Luftschadstoffen ausgesetzt sind, das Risiko bzw. die Gesundheitszielgröße ausprägen (Ottman, 1990).

Ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen dem PRS und NO₂ hinsichtlich FeNO wurde in einer stratifizierten Sensitivitätsanalyse von **älteren Frauen, die noch nie geraucht haben**, gefunden. Eine Erklärung dafür könnte auch sein, dass Rauchen das polygenetische Risiko überdeckt, sodass sich ein Effekt nur bei Frauen, die nie geraucht haben, abbildet (Kress, Kilanowski et al., 2022).

Signifikante Interaktionseffekte zwischen einer chronischen Luftverschmutzung und FeNO zeigten sich zudem in den Sensitivitätsanalysen von **Jugendlichen ohne inflammatorische Atemwegsanzeichen und -erkrankungen** (Kress, Kilanowski et al., 2022). Diese Ergebnisse stehen im Einklang zur Diskussion im Kapitel 5.2.1. Dies deutet darauf hin, dass es unterschiedliche Mechanismen in Subgruppen gibt (Ottman, 1996). Während bei Atemwegsentzündungen gemessen an FeNO bei älteren Frauen keine Unterschiede in der Subgruppen mit oder ohne chronisch respiratorischen Symptomen oder Erkrankungen

gefunden wurden, liegen für Jugendliche unterschiedliche Effekte in diesen Subgruppen vor (Kress, Kilanowski et al., 2022).

Während in der Subgruppe der Jugendlichen ohne inflammatorische Atemwegsanzeichen und -erkrankungen eine chronische Exposition gegenüber NO₂ die FeNO-Konzentration um 12,8 Prozent (p-Wert = 0,008) erhöht, also das Risiko für eine subklinische Atemwegsentzündung steigt, wird mit einem hohen PRS die FeNO-Konzentration um 3,9 Prozent (p-Wert < 0,001) gesenkt. Ebenso ist der Interaktionseffekt negativ (-3,0 Prozent, p-Wert_{Interaktion} = 0,003) (Kress, Kilanowski et al., 2022).

Protektive Effekte wurden auch in anderen GxE Studien auf die respiratorische Gesundheit gefunden (Hüls, Krämer, Herder et al., 2017). Auch die Analyse von GxE auf Asthma zeigte den Trend sowohl bei deutschen, als auch japanischen älteren Frauen, dass der PRS den Effekt von NO₂ verkleinert, während der PRS den Effekt von PM_{2,5} vergrößert (Kress, Hara et al., 2022).

Die meisten GxE Studien auf Asthma haben ebenso den **hypothesenbasierten Kandidatenansatz** angewendet, wobei die Ergebnisse inkonsistent sind (Morales & Duffy, 2019). Nach einem Review aus dem Jahr 2019 (Morales & Duffy, 2019) wurde bis dahin nur eine GxE Studie (Gref et al., 2017) über Luftverschmutzung und Asthma im Kindesalter mit einem genomweiten Ansatz (ohne PRS) durchgeführt. Während Kandidaten-Gene mit einer Exposition gegenüber NO₂ (Morales & Duffy, 2019) signifikante GxE Effekte gezeigt haben, zeigten diese Ergebnisse mit dem PRS keine GxE Effekte (Kress, Hara et al., 2022). Unterschiede dieser Methodiken werden in Kapitel 5.3 diskutiert.

Durch diese Dissertation wird unter Anwendung des PRS in GxE Studien ein Beitrag geleistet, die biologischen Wirkungspfade der respiratorischen Gesundheit zu entschlüsseln (van der Mei et al., 2014; Hsu et al., 2012; Holloway et al., 2012; Sacks et al., 2011). Die Interpretation der Ergebnisse deutet darauf hin, dass unterschiedliche Mechanismen in verschiedenen Subgruppen vorliegen. Dabei wird die Schätzung des individuellen Risikos und des Risikos von vulnerablen Subgruppen präzisiert, was für eine Optimierung der Gesundheitsversorgung relevant ist (Hsu et al., 2012; Murcay et al., 2009; Ottman, 1996).

Bei unterschiedlichen Trends in Subgruppen oder durch eine geringe Stichprobengröße zusammen mit geringen Allelhäufigkeiten können bei PRS auf Grundlage von GWAS SNPs, die für GxE relevant sind, verdeckt werden (Moss et al., 2019; Murcay et al., 2009). Speziell für GxE Analysen gibt es daher sogenannte **genomweite Interaktionsstudien (GWIS)**, wobei SNPs anhand ihrer signifikanten Interaktion mit der Exposition identifiziert werden (Holloway et al., 2012). Auf weitere spezifische Methoden wird in Kapitel 1.8 hingewiesen. Anhand einer GWIS wurde das Gen Cadherin-13 (CDH13) in Interaktion mit einer chronischen Exposition gegenüber PM₁₀ hinsichtlich der jährlichen Lungenfunktionsreduktion von Erwachsenen identifiziert (Imboden et al., 2015). Verschiedene Methoden und Modelle wurden entwickelt. Darunter eine Methode, die in ihrer Anwendung einen relevanten SNP für die Lungenfunktion bei Kindern identifiziert hat, der bei bisherigen Methoden nicht identifiziert worden ist (Zhang et al., 2016). Drei genetische Varianten (ADCY2, B4GALT5 und DLG2), die mit der Exposition gegenüber NO₂ hinsichtlich Asthma bis zum Alter von acht Jahren interagieren, wurden ebenso identifiziert (Gref et al., 2017).

5.2.4 Unterschied der Effekte von Gen-Umwelt-Interaktionen zwischen verschiedenen Altersgruppen

Die Hypothese, dass *Jugendliche vulnerabler als ältere Frauen hinsichtlich GxE Effekte auf die respiratorische Gesundheit* sind, lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht direkt verifizieren oder falsifizieren. Es wurde kein robuster Unterschied zwischen den Altersgruppen gefunden (Kress, Kilanowski et al., 2022). Die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen älterer Frauen, die nie geraucht haben sowie Jugendlicher ohne inflammatorische Atemwegsanzeichen und -erkrankungen (Kress, Kilanowski et al., 2022) deuten aber darauf hin, dass sich die polygenetische Prädisposition durch verschiedene biologische Mechanismen unterscheidet und unterschiedlich in verschiedenen Subgruppen wirkt.

Sowohl Kinder und Jugendliche, als auch ältere Menschen werden als vulnerable Gruppen angesehen, wie in Kapitel 1.9 beschrieben. Insbesondere für luftverschmutzungsassoziierte respiratorische Erkrankungen sind **Kinder und Jugendliche vulnerable**, da ihre Lunge noch nicht vollständig entwickelt ist. Sie sind im Vergleich zu Erwachsenen und Älteren einer höheren

Luftschadstoffbelastung ausgesetzt, da sie bezogen auf ihr Körpergewicht mehr Luft einatmen und durchschnittlich mehr Zeit im Freien verbringen (Schraufnagel et al., 2019; Miller & Peden, 2014; Sacks et al., 2011). Stärkere respiratorische Effekte wie Husten im Zusammenhang mit einer kurzen Exposition gegenüber PM von Kindern gegenüber Erwachsenen sind bekannt (Sacks et al., 2011). Es wurde im Weiteren gezeigt, dass das Kindesalter ein besonders **sensibles Zeitfenster** ist, welches mit Entwicklungen der respiratorischen Gesundheit in der Jugend zusammenhängt (Zhao et al., 2021a). Eine Beeinträchtigung des Lungenwachstums im Zusammenhang mit einer Exposition gegenüber PM während der kritischen Entwicklungsphase der Lunge im Kindesalter wurde bereits zuvor von toxikologischen Studien gezeigt (Sacks et al., 2011).

Die seit über 30 Jahren bestehende **Hygienehypothese** (Strachan, 1989) bestätigt die Relevanz von frühkindlichen Expositionen für Asthma (Pfefferle et al. 2021). Expositionen in den ersten Lebensjahren seien relevant für die Entwicklung von Asthma und die Lungenfunktion (Miller & Peden, 2014). Dies konnte jedoch in anderen großen europäischen Studien von 6 bis 8-Jährigen (n = 5 921) bzw. 8 bis 10-Jährigen (n = 10 377) nicht bestätigt werden, da kein Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Luftverschmutzung an der Geburtsadresse und der Lungenfunktion (Gehring et al., 2013) bzw. Asthmaprävalenz (Mölter et al., 2015) gefunden wurde.

Hinsichtlich **Asthma** wurde bereits gezeigt, dass bestimmte genetische Segmente, wie 17q12-21 nur mit Asthma beginnend im Kindesalter, nicht aber mit Asthma beginnend im Erwachsenenalter assoziieren, was die Unterschiede zwischen Altersgruppen zeigt (El-Husseini et al., 2020). Aufgrund der Unterschiede werden GWAS und GxE Studien auf beispielsweise Asthma für bestimmte Altersgruppen durchgeführt (Morales & Duffy, 2019; Ferreira et al., 2019).

Auf der Grundlage, dass das **FeNO-Level mit Asthma assoziiert** ist (Kim et al., 2016) (Kapitel 1.2) und die Wirkung von Luftverschmutzung auf die respiratorische Gesundheit über Atemwegsentzündungen, gemessen an der FeNO-Konzentration, erklärt wird (Peters et al., 2021; Abramson et al., 2020; Schraufnagel et al., 2019; Kim et al., 2016; Miller & Peden, 2014), wurde in dieser Dissertation geprüft, ob sich Effekte von GxE auf das FeNO-Level zwischen

Altersgruppen unterscheiden. Diese Studie ist die erste, die den Unterschied zwischen Effekten von GxE zwischen zwei vulnerablen Altersgruppen untersucht. In weiteren Studien sollten verschiedene Altersgruppen und Subgruppen verglichen werden, um die Hypothese weiter zu prüfen, ob sich die polygenetische Prädisposition durch verschiedene biologische Mechanismen unterscheidet und unterschiedlich in verschiedenen Subgruppen wirkt.

5.2.5 Unterschied der Effekte von Gen-Umwelt-Interaktionen zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen

Anhand der Ergebnisse lässt sich die Hypothese, dass *kaukasische Individuen hinsichtlich GxE Effekte auf die respiratorische Gesundheit vulnerabler sind als asiatische Individuen*, nicht direkt verifizieren oder falsifizieren, da keine signifikanten GxE Effekte bei deutschen und japanischen Frauen gefunden worden sind. Der Trend von der Wirkung des PRS auf den Effekt der Luftschadstoffe auf Asthma war bei beiden ethnischen Gruppen gleich, sodass sich auch über diese Auswertung keine Vermutung über die Vulnerabilität einer der ethnischen Gruppen anstellen lässt (Kress, Hara et al., 2022).

Wie in Kapitel 5.2.1 bereits angeführt, zeigten bestehende Studien über Langzeiteffekte der Luftverschmutzung auf **Asthma unterschiedliche Ergebnisse**. Während sich in europäischen Kohorten (n = 17 909 bis 23 704) (Jacquemin et al., 2015) im Einklang zu diesen Ergebnissen (Kress, Hara et al., 2022) ein schädigender, aber nicht signifikanter Effekt der Luftverschmutzung auf Asthma im Erwachsenenalter abbildete, zeigten sich in Studien anderer ethnischer Populationen signifikante schädigende Effekte. Beispielsweise in der *Tasmanian Longitudinal Health Study* mit einer Exposition gegenüber NO₂ über einen Zeitraum von fünf Jahren (Bowatte et al., 2017), in US amerikanischen Frauen mit einer Exposition gegenüber PM_{2,5} Exposition (Young et al., 2014) und in den hier vorliegenden Ergebnissen der Shika Studie (Kress, Hara et al., 2022) wurden signifikante schädigende Effekte gefunden. Epidemiologische Studien, die konkret den Unterschied zwischen ethnischen Bevölkerungsgruppen in Hinblick auf die Wirkung von PM untersuchten, fokussierten sich auf Mortalitätszielgrößen und zeigten keinen konsistenten Trend (Sacks et al., 2011). Neben methodischen Unterschieden der Studien oder anderen

zugrundeliegenden Mechanismen, könnten auch ethnische Vulnerabilitäten zu den unterschiedlichen Effekten der Luftverschmutzung auf Asthma beitragen.

Wie in Kapitel 1.6 beschrieben, wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass auf Grundlage der Theorie des **ancestral bottleneck** (deutsch: Ahnenengpass) (Ortega & Meyers, 2014) die Häufigkeit an genetischen Risikovarianten zwischen verschiedenen ethnischen Populationen variiert (Mostafavi et al., 2020; Duncan et al., 2019; Huang et al., 2015; Tebbutt et al., 2007). So sind 15 Prozent der gesamten SNPs spezifisch für bestimmte Populationen (Huang et al., 2015). In Bezug auf Asthma sind in verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen unterschiedliche genetische Varianten in den Genen gefunden worden, die im Zusammenhang mit der Codierung eines relevanten Rezeptors für die Therapie von Asthma stehen (Ortega & Meyers, 2014). Verschiedene Varianten des Gens ADAM33 wurden zwischen Individuen asiatischer und kaukasischer Ethnizität identifiziert (Li et al., 2019). Auf genomweiter Ebene sind ebenfalls Unterschiede zwischen Ethnien in den Allelhäufigkeiten von asthmarelevanten Genen gefunden worden (Leung et al., 2014).

Aufgrund des genetischen Unterschieds zwischen ethnischen Gruppen werden **GWAS** im Allgemeinen nur in einer bestimmten ethnischen Bevölkerungsgruppe durchgeführt (Duncan et al., 2019). Eine multi-ethnische GWAS als Alternativstrategie hat gezeigt, dass für die europäische und japanische Bevölkerungsgruppe verschiedene genetische Varianten mit Asthma zusammenhängen (Demenais et al., 2018). Zudem hat diese GWAS methodische Herausforderungen im Zusammenhang zur Analyse von Unterschieden zwischen verschiedenen Ethnien aufgezeigt. Durch die wenigen Studien lässt sich nicht abschätzen, welche der beiden hier untersuchten ethnischen Gruppen (Kress, Hara et al., 2022) durch ihre genetische Ausstattung vulnerabler hinsichtlich respiratorischer Erkrankungen ist. Es gibt bislang keine weiteren Studien, die GxE Effekte auf Asthma zwischen Ethnien vergleichen.

Auf Grundlage des Kapitels 1 lässt sich allerdings für Asthma und unter Anwendung auf die Studienpopulationen der Trend ableiten, dass **kaukasische Individuen vulnerabler als asiatische Individuen** hinsichtlich GxE Effekten auf die respiratorische Gesundheit sind, da deutsche Frauen einer höheren Luftverschmutzung als japanische Frauen ausgesetzt sind und auch die DALY

von Asthma in Deutschland höher als in Japan sind (GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators, 2017). Diese Hypothese ist allerdings nicht generalisierbar, sondern sollte für weitere respiratorische Gesundheitszielgrößen sowie weitere Populationen und ethnische Gruppen geprüft werden.

Diese Dissertation leistet einen ersten Beitrag im Vergleich von GxE zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen auf die respiratorische Gesundheit, um die Rolle von ethnisch-spezifischer polygenetischer Prädisposition zu erforschen.

5.3 Stärken und Limitationen

Im folgenden Unterkapitel werden die Stärken und Limitationen der Dissertation beschrieben, um die oben zusammengefassten und diskutierten Ergebnisse angemessen zu bewerten. Dazu werden nacheinander verschiedene Aspekte hinsichtlich der Datengrundlage und des Studiendesigns, der Variablenauswahl und -erfassung sowie der statistischen Analyse diskutiert.

5.3.1 Datengrundlage und Studiendesign

Eine Stärke dieser Dissertation ist die Datengrundlage bestehend aus der prospektiven deutschen Kohortenstudie SALIA, den deutschen Geburtskohorten GINIplus/LISA sowie der japanischen Shika Kohortenstudie.

Mit dem longitudinalen Studiendesign der Studien werden gesunde Proband:innen rekrutiert. Zudem bietet es generell das Potential seltene Expositionen und mehrere Outcomes zu untersuchen (Razum et al., 2016). Prospektive Kohortenstudien bieten somit die Möglichkeit über einen längeren Zeitraum hinweg die Wirkung von exponierten und nicht-exponierten Individuen zu beobachten. Ebenso kann mithilfe der prospektiven Kohortenstudie untersucht werden, inwiefern sich die Häufigkeit der Entwicklung der Gesundheitszielgröße zwischen den exponierten und nicht-exponierten Individuen unterscheidet (Razum et al., 2016). Longitudinale Studien sind die einzige Möglichkeit, die Effekte zwischen Luftverschmutzung und Gesundheitszielgrößen adäquat abzubilden, da sie die langfristige Entwicklung berücksichtigen (Peters et al., 2019; Ritz et al., 2017). Durch den Einschluss von gesunden Proband:innen zielen die Ergebnisse darauf ab, eine Gültigkeit für die Allgemeinbevölkerung zu erlangen. In dieser Dissertation wurde die Luftverschmutzung über ein Zeitfenster von bis zu 15 Jahren vor der Erfassung

der Gesundheitszielgröße betrachtet (Kress, Wigmann et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022). Mit Hilfe der Kombination von Daten aus verschiedenen Erhebungszeitpunkten konnte die zeitliche Abfolge (Ritz et al., 2017) von Exposition und Gesundheitszielgröße berücksichtigt werden und erstmals dieses lange Expositionszeitfenster für Atemwegsentzündungen untersucht werden (Kress, Wigmann et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022).

Alle Kohortenstudien wurden unter systematisierten und standardisierten Bedingungen durchgeführt. Die zuständigen Ethikkommissionen haben die Studien genehmigt und die Proband:innen bzw. deren Eltern haben der Studienteilnahme schriftlich zugestimmt. In den Studien werden potentielle Selektionsbias minimiert, indem eine aufwendige Studienpflege vollzogen wird. Dies umfasst beispielsweise in der GINIplus Studie die Nachverfolgung von Umzügler:innen mit dem Ziel die Anzahl der Studienabbrecher:innen zu verringern.

Die Besonderheit und zugleich eine große Herausforderung der SALIA Studie ist die lange Beobachtungszeit der älteren Frauen seit dem Jahr 1985 (Schneider et al., 2018; Teichert et al., 2013). Es besteht im Allgemeinen die Herausforderung, dass insbesondere benachteiligte Individuen hinsichtlich ihrer Gesundheit, Umweltfaktoren oder sozialen Faktoren die Studie mit der Zeit verlassen. Dadurch können Selektionsbias resultieren und Gesundheitseffekte unterschätzt werden. Befragungen am Telefon, Erhebungen per Hausbesuch sowie das Erfragen der Gründe für Studienabbrüche sind Maßnahmen zur Reduzierung des Selektionsbias.

Die Studiendaten beinhalten eine umfassende Abfrage zur Allgemeinsituation, zum Gesundheitszustand, geokodierte Adressdaten und Gendaten. Erfragte Informationen werden im Datenmanagement beispielsweise der GINIplus Studie verschiedenen, umfassenden Plausibilitätsprüfungen unterzogen. Durch die konsequente Evaluierung und Optimierung der Fragen soll kein Zusammenhang zwischen der Formulierung von Fragen und fehlenden Werten bestehen. In Hinblick auf die Gendaten könnten fehlende Werte eine Limitation sein, wenn sich die Proband:innen mit und ohne Einwilligung zur Abgabe von Speichel- oder Blutproben in Hinblick auf die Expositionen unterscheiden. In dieser Dissertation wurden jedoch stets Sensitivitätsanalysen durchgeführt, sodass potentielle

Selektionsbias minimiert werden konnten (Kress, Wigmann et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022; Kress, Hara et al., 2022).

Insgesamt bietet die Datengrundlage damit sehr gute Möglichkeiten GxE Studien durchzuführen, um die Forschungsfrage zu untersuchen.

5.3.2 Variablenauswahl und -erfassung

Respiratorische Gesundheit

In dieser Dissertation wurden verschiedene Gesundheitszielgrößen betrachtet, um die respiratorische Gesundheit abzubilden. Eine respiratorische Gesundheitszielgröße war Asthma, da Asthma einen großen Anteil zur gesamten Krankheitslast beiträgt (Soriano et al., 2020). In dieser Dissertation ist die Wirkung von Luftverschmutzung auf die respiratorische Gesundheit ein Hauptaspekt. Dabei sind Atemwegsentzündungen einer der relevantesten zugrundeliegenden Mechanismen zur Erklärung, wie Luftverschmutzung auf die respiratorische Gesundheit wirkt (Peters et al., 2021; Abramson et al., 2020; Schraufnagel et al., 2019; Kim et al., 2016; Miller & Peden, 2014), sodass neben Asthma verschiedene Biomarker für Atemwegsentzündungen fokussiert wurden. Diese Dissertation liefert Ergebnisse zu Biomarkern für Atemwegsentzündungen, die in diesem Zusammenhang bislang sehr wenig erforscht sind (Kress, Wigmann et al., 2022). Eine Stärke dieser Arbeit ist auch die standardisierte Messung der Gesundheitszielgrößen (Kress, Wigmann et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022; Kress, Hara et al., 2022).

Im Gegensatz dazu ist eine Limitation, dass nicht alle Biomarker für Atemwegsentzündungen und nicht alle relevanten Gesundheitszielgrößen untersucht werden konnten.

Luftverschmutzung

In den einbezogenen Studien GINplus/LISA und SALIA wurden die Luftschadstoffe innerhalb des Projektes ESCAPE mithilfe von LUR-Modellen geschätzt. Dies bietet die Möglichkeit Unterschiede in der Luftschadstoffkonzentration auf kleinräumiger Ebene einzubeziehen (Beelen et al., 2013; Eeftens et al., 2012). Darüber hinaus sind die im ESCAPE-Projekt generierten Expositionsdaten standardisiert und vergleichbar zwischen den Kohorten (Beelen et al., 2013; Eeftens et al., 2012). Die adäquate Erfassung des

Umweltfaktors wurde bereits als ein Schlüssel zum Erfolg für GxE Analysen identifiziert (Ritz et al., 2017). Dabei erfüllt die Modellierung der Luftverschmutzung innerhalb des ESCAPE Projektes diese Kriterien weitestgehend (Thomas, 2010). Demgegenüber gibt es aber auch innovativere Verfahren, um die Exposition gegenüber Luftverschmutzung zu messen bzw. zu modellieren (Tularam et al., 2021).

Bei den verwendeten Luftverschmutzungsdaten wurde in dem Zeitraum von einem Jahr (Oktober 2008 bis November 2009) die Luftverschmutzung mit Hilfe von Messstationen tatsächlich gemessen. Die Zuordnung der Luftverschmutzung zu den Adressen der Proband:innen für einen anderen Zeitpunkt erfolgte über Modellierungen (Beelen et al., 2013; Eeftens et al., 2012). Dabei ist zu limitieren, dass eine Veränderung der Luftverschmutzung innerhalb der Erhebungszeitpunkte nicht berücksichtigt werden kann. Auch Umzüge zwischen Erhebungsjahren und die Information wie lange die Person bislang an der Adresse wohnt, können nicht einbezogen werden.

Generell wird in dieser Dissertation jeweils nur ein Lebensausschnitt betrachtet. Relevante Expositionszeitpunkte in vorherigen sensiblen Lebensphasen und kurzfristige Effekte konnten somit nicht berücksichtigt werden (Zhao et al., 2021a; Schraufnagel et al., 2019; Sacks et al., 2011).

Es wurde eine Vielzahl an Luftschadstoffen analysiert, darunter verschiedene Stäube sowie Gase. Um die Forschungsfrage untersuchen zu können, ist dabei relevant, dass eine ausreichende Variabilität der Expositionen gegeben ist (Ritz et al., 2017). Unter Berücksichtigung der Kollinearität der Luftschadstoffe wurden einzelne Modelle für jeden Luftschadstoff aufgestellt. Dabei lässt sich allerdings limitieren, dass so weder der Effekt von zwei, noch der gesamte Effekt von allen Luftschadstoffen inklusive ihrer Interaktionen abgebildet werden konnten (Peters et al., 2019).

Genetische Variationen

Eine Grundlage dieser Dissertation war die Aufbereitung der Gendaten der GINlplus/LISA Studie aus Wesel. Dazu wurde in Anlehnung an die Qualitätsstandards (Reed et al., 2015) eine Pipeline in R entwickelt. Diese wurde auf die Rohdaten der GINlplus/LISA Studie und die bestehenden Gendaten

sowie die neu genotypisierten Daten im Jahr 2020 der SALIA Studie angewendet, um ein einheitliches Verfahren zu generieren. Mit dieser Grundlage wurden die Gendaten den standardisierten Qualitätsparametern unterzogen und im Weiteren anhand des aktuellen Referenzpanels imputiert. Ein Vorteil der Pipeline ist, dass der gesamte Prozess bis zur Imputation mit Hilfe von R durchgeführt werden kann, sodass fehlerhafte Wechsel der Allele A und B durch verschiedene Datenformate oder -programme kontrolliert werden können. Der Baustein dieser Dissertation bietet auch die Möglichkeit Kooperationen zu gründen, wie mit der Kanazawa Universität in Japan (Shika Studie), sowie an europäischen und internationalen Projekten teilzunehmen. Die Datengrundlage der Gendaten für diese Dissertation ist demnach auf dem aktuellen Stand und geeignet um die Forschungsfrage zu untersuchen.

Polygenetischer Risikoscore

Eine Stärke dieser Dissertation ist die Anwendung von PRS, weil damit das gemeinsame Risiko einzelner SNPs adäquat abgebildet wird (Albiñana et al., 2021; Khera et al., 2018; Belsky & Israel, 2014; Dudbridge, 2013; Paré, 2012; Horne et al., 2005). Mit PRS können Zusammenhänge zwischen der genetischen Ausstattung und Gesundheit abgebildet werden, die biologisch plausibel, statistisch robust und klinisch relevant sind (Horne et al., 2005). Für die Fragestellung eignet sich die Anwendung von PRS besonders, da PRS Subgruppen mit einem erhöhten Risiko für eine Gesundheitszielgröße identifizieren können (Khera et al., 2018).

In dieser Dissertation wurden PRS auf Grundlage von signifikanten Assoziationen zwischen dem SNP und Gesundheitszielgrößen aus GWAS gebildet (Albiñana et al., 2021; Duncan et al., 2019). Gegenüber von GRS auf Grundlage des hypothesenbasierten Kandidatenansatzes bietet es die Vorteile, dass auch SNPs eingeschlossen werden, die bislang unbekannt sind (Belsky & Israel, 2014; Shastri, 2002) oder die nicht innerhalb der bekannten biologischen Wirkungspfade auftreten (Belsky & Israel, 2014). Um eine potentielle Limitation hinsichtlich falsch-positiver Assoziationen zu verringern, wurden in dieser Dissertation repräsentative GWAS ausgewählt, die über eine ausreichend große Stichprobengröße verfügen (El-Husseini et al., 2020; Shrine, Guyatt et al., 2019; Kim & Ober, 2019; Belsky & Israel, 2014).

Wie in Kapitel 1.7 beschrieben, hängt die Genauigkeit und Präzision des PRS von mehreren Faktoren ab. Daraus leiten sich auch die Stärken sowie Limitationen der vorliegenden Dissertation ab. Es wurde bei der Auswahl der GWAS darauf Wert gelegt, dass die gleiche Gesundheitszielgröße fokussiert wurde (Albiñana et al., 2021) und eine größtmögliche Übereinstimmung an Bevölkerungscharakteristika einschließlich Alter (Kress, Kilanowski et al., 2022) und Ethnizität (Kress, Hara et al., 2022) vorliegt, wie in der zu untersuchenden Kohortenstudie (Mostafavi et al., 2020; Pasma et al., 2019; Duncan et al., 2019; Belsky & Israel, 2014). Um möglichst präzise Schätzungen zu erhalten, wurde ein gewichteter PRS gegenüber einem ungewichteten PRS gebildet. Dabei wurde beachtet, dass nicht die selben Individuen für die der PRS berechnet wurde, auch schon für die Berechnung der Gewichtung des PRS eingeschlossen worden sind (Wray et al., 2013).

Da keine spezifischen GWAS hinsichtlich der Biomarker für Atemwegserkrankungen existieren, wurden in dieser Dissertation die am besten geeigneten GWAS für Asthma und Lungenfunktion ausgewählt (Kress, Wigmann et al., 2022). Zusätzlich wurde den Empfehlungen zufolge ein gewichteter PRS anhand der *elastic-net* Regression mit interner Gewichtung angewendet (Hüls, Ickstadt et al., 2017).

Bei der Berechnung des PRS mit Hilfe des R-Pakets EBPRS werden die Effektgrößen für jeden SNP durch einen Bootstrapping-Ansatz mit einer robusten Schätzung berechnet (Song et al., 2020). Dies ermöglicht eine präzise Schätzung des PRS. Ebenso bietet das R-Paket den Vorteil, dass der zugrundeliegende Code nachvollziehbar und adaptierbar ist, während andere Programme zur Generierung eines PRS eine *Blackbox* enthalten.

Limitierend anführen lässt sich, dass keine GWAS vorhanden sind, die hinsichtlich aller relevanten Bevölkerungscharakteristika, wie Alter, Ethnizität und allen Gesundheitszielgrößen genau passt (Mostafavi et al., 2020; Pasma et al., 2019; Duncan et al., 2019; Belsky & Israel, 2014). Zudem besteht die Annahme, dass ein PRS präziser sei, wenn viele der eingeschlossenen SNPs eine ähnliche Interaktion abbilden (Meisner et al., 2019), was in dieser Dissertation nicht geprüft wurde. Darüber hinaus gibt es Alternativen zur Generierung von GRS bzw. PRS, die ebenso nicht angewendet worden sind, z. B. *logic bagging* (Lau et al., 2022).

Potentielle Confounder

Eine Stärke dieser Dissertation ist, dass die wichtigsten potentiellen Confounder in die Analysen einbezogen wurden. Die Vulnerabilität wurde demnach unter Berücksichtigung der wichtigsten potentiellen Confounder, wie in Kapitel 1.9 beschrieben, untersucht. Die potentiellen Confounder wurden *a priori* auf Grundlage der Literatur und vorherigen Studien einbezogen (Kress, Wigmann et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022; Kress, Hara et al., 2022). Ein schrittweiser Einbezug der potentiellen Confounder hätte allerdings andere Einschlussfaktoren aufzeigen können. Viele der eingeschlossenen Einflussvariablen basieren auf subjektiven Aussagen, die im Allgemeinen potentiell zu einer Unterschätzung des wahren Effekts führen. Es ist zu limitieren, dass weitere relevante Einflussfaktoren, beispielsweise Faktoren des externen Exposoms (Gruzieva et al., 2022), nicht berücksichtigt wurden.

5.3.3 Statistische Analyse

Um die Forschungsfrage zu untersuchen, eignen sich Regressionsmodelle mit einem multiplikativen Interaktionsterm (Aschard, 2016). Nach den aktuellen Empfehlungen (Peterson et al., 2019) wurden dabei die GxE Modelle separat in den ethnischen Gruppen durchgeführt und dessen Ergebnisse verglichen, um den Unterschied der Effekte von GxE zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen zu untersuchen (Kress, Hara et al., 2022). Das gleiche Prinzip wurde für den Vergleich von GxE Effekten zwischen verschiedenen vulnerablen Altersgruppen angewendet (Kress, Kilanowski et al., 2022). Ebenso geeignet ist die gängige Statistiksoftware R, um die Ergebnisse zu generieren.

Zu limitieren ist jedoch, dass andere potentiell zugrundeliegende Mechanismen nicht untersucht worden sind. Insbesondere für die Analyse der Biomarker für Atemwegsentzündungen, ist der gesamte Wirkungspfad hinsichtlich der respiratorischen Gesundheit noch unklar.

Eine weitere generelle Limitation der statistischen Analysen ist die niedrige statistische Power durch die geringen Stichprobengrößen (Kress, Wigmann et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022; Kress, Hara et al., 2022). Es ist bekannt (Meisner et al., 2019; Ritz et al., 2017; Huang et al., 2017; Aschard, 2016; Dudbridge, 2013), dass eine größere Stichprobe zur Identifizierung von

Interaktionen gegenüber von Haupteffekten notwendig ist, wie auch in einem Literaturreview aus dem Jahr 2010 bereits diskutiert wurde (Thomas, 2010). Demnach könnten GxE Effekte in dieser Dissertation unterschätzt worden sein. Zur Verringerung dieser Limitation wird auch die Anwendung von Meta- und Megaanalysen diskutiert (Huang et al., 2017).

Eine Stärke dieser Dissertation ist hingegen die Vielzahl an durchgeführten Sensitivitätsanalysen. Dabei wurden stratifizierte Analysen hinsichtlich chronisch respiratorischer Symptome oder Erkrankungen und des Risikofaktors Rauchen durchgeführt. Daneben wurden verschiedene genomweite SNPs und Methoden zur Analyse von GxE getestet, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen. Dennoch gibt es eine Vielzahl weiterer Ansätze zur Analyse von GxE, die in dieser Dissertation nicht geprüft und einbezogen worden sind (siehe Kapitel 1.8). Darunter die GWIS (Holloway et al., 2012), welche das Potential haben, relevante SNPs spezifisch für die Interaktion zwischen genetischer Ausstattung und Luftverschmutzung auf die respiratorische Gesundheit zu identifizieren, die in GWAS unentdeckt bleiben (Zhang et al., 2016) (siehe Kapitel 5.2.3).

5.3.4 Generalisierbarkeit

Die Ergebnisse dieser Dissertation sind aufgrund der standardisierten Kohortenstudien grundsätzlich auf die jeweilige ethnische Gruppe und Altersgruppe generalisierbar. Wie jedoch für alle epidemiologischen Studien geltend, sollten die Ergebnisse dahingehend interpretiert werden, dass alle Zusammenhänge nur modelliert worden sind und signifikante Zusammenhänge nicht mit Relevanz gleichzusetzen sind. Um zu bewerten, inwiefern der Assoziationen auch Kausalzusammenhänge zugrunde liegen, können die Bradford Hill Kriterien angewendet werden (Hill, 1965). Dabei berücksichtigt diese Dissertation die Stärke des Zusammenhangs anhand der Effektschätzer, untersucht die Konsistenz sowie die Spezifität durch verschiedene Sensitivitätsanalysen, berücksichtigt die zeitliche Sequenz durch das longitudinale Modell und zieht die Kohärenz in die Diskussion der Dissertation ein. Auf die Kriterien der Dosis-Wirkungs-Beziehung, der biologischen Plausibilität und der experimentellen Evidenz wird nur durch die Einbeziehung von toxikologischen Studien in die Dissertation eingegangen (Hill, 1965). Auf

Grundlage der Herausforderungen der GxE Studien ist ein Publikationsbias wahrscheinlich. Dies könnte zu inkonsistenten Ergebnissen beitragen (Pasman et al., 2019).

5.4 Implikationen und Handlungsempfehlungen

Im folgenden Unterkapitel werden Implikationen sowie Handlungsempfehlungen auf Grundlage der diskutierten Ergebnisse und unter Berücksichtigung der methodischen Stärken und Limitationen abgeleitet. Dabei werden sowohl für die Forschung, als auch für die Gesellschaft und Politik Empfehlungen abgeleitet.

Forschung

Um evidenzbasierte Handlungsempfehlungen für die Praxis ableiten zu können, bedarf es sowohl konsistente, als auch spezifische Ergebnisse aus der Forschung. Die vorliegende Dissertation zeigt, dass GxE auf die respiratorische Gesundheit mit Hilfe von großen longitudinalen Studien weiter erforscht werden sollten (Peters et al., 2019; Meisner et al., 2019; Huang et al., 2017; Ritz et al., 2017; Aschard, 2016; Dudbridge, 2013). Dabei sollten systematisch verschiedene vulnerable Gruppen, wie in Kapitel 1.9 beschrieben, identifiziert und verglichen werden, um die Hypothese weiter zu prüfen, ob die polygenetische Prädisposition oder ob sich die Interaktion mit der Luftverschmutzung durch verschiedene biologische Mechanismen unterscheiden (Ottman, 1996). Diese Arbeit leistet einen ersten Beitrag dazu (Kress, Hara et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022). Insbesondere in der Forschung noch unterrepräsentierte ethnische Bevölkerungsgruppen sollten weiter in die Studien zur Untersuchung der polygenetischen Prädisposition sowie in die GxE Studien einbezogen werden (Peterson et al., 2019; Sirugo et al., 2019).

Wie zuvor beschrieben, sollte der Wirkungspfad von Luftverschmutzung, genetischer Ausstattung und respiratorischer Gesundheit um weitere respiratorische Gesundheitszielgrößen erweitert werden. Dabei sollten unter anderem neutrophile und eosinophile Atemwegsentzündungen konkreter untersucht werden. Empfehlenswert ist es zudem, den gesamten Wirkungspfad hinsichtlich der Atemwegsentzündungen bis zur respiratorischen Gesundheit und kardiopulmonalen Mortalität zu untersuchen.

Ebenso wird empfohlen den Gesundheitseffekt der Luftverschmutzung hinsichtlich Expositionsart, -quantität, -zeitpunkt und -dauer systematisch zu untersuchen, um Zusammenhänge präzisieren und kritische Werte ableiten zu können. Um die Luftverschmutzung optimal zu modellieren, könnten zusätzlich Hybridmodelle genutzt werden (Tularam et al., 2021). Dabei sollten auch der Gesamteffekt der Luftverschmutzung (Peters et al., 2019) sowie das gesamte Exposom (Gruzieva et al., 2022) betrachtet werden.

Anhand dieser Dissertation ist abzuleiten, dass es sinnvoll ist, genomweite PRS zur Abbildung der genetischen Ausstattung (Moll et al., 2020; Khera et al., 2018) und auch GWIS (Zhang et al., 2016; Holloway et al., 2012) anzuwenden. Dabei ist zu empfehlen, auch GWAS und GWIS für Subgruppen durchzuführen, um bestmögliche Grundlagen hinsichtlich der Genauigkeit des PRS und der GxE zu schaffen (Mostafavi et al., 2020; Pasman et al., 2019; Duncan et al., 2019; Belsky & Israel, 2014).

Insgesamt sollten die Methoden zur Aufbereitung von Gendaten, Berechnung von PRS und Analyse von GxE transparenter gestaltet werden. Derzeit besteht nach diesen Recherchen eine Vielzahl an innovativen, statistischen Modellen, dessen Anwendungsgebiet oder -ziel, Methode sowie Vor- und Nachteile nicht eindeutig sind oder dessen Parameter nicht genau mit denen von realen Daten übereinstimmen. Interdisziplinäre und internationale Projektteams sind daher für die Forschung empfehlenswert.

Zudem sollten auch gleichermaßen Nulleffekte publiziert werden können, wenn Sensitivitätsanalysen dessen Robustheit ausreichend gezeigt haben. Daneben sollten protektive Effekte des PRS inhaltlich oder methodisch erläutert werden, um Evidenz generieren zu können.

Gesellschaft und Politik

Angelehnt an die Handlungsempfehlungen für die Forschung können Empfehlungen für die Praxis formuliert werden, sodass die wissenschaftliche Evidenz Bedeutung für die respiratorische Gesundheit und für die Reduzierung gesundheitlicher Ungleichheiten erlangt. Unter der übergeordneten Problemstellung, dass vulnerable Gruppen hinsichtlich der respiratorischen Gesundheit bestehen, sollte insgesamt das soziale Denken gefördert sowie von

Seiten der Politik weitere soziale Ausgleichs geschaffen werden. Die Allgemeinbevölkerung kann dazu beitragen, mögliche eigene Benachteiligungen zu verringern oder Benachteiligungen von Mitmenschen positiv zu beeinflussen, beispielsweise nicht rauchen, weniger Auto fahren oder Grünflächen schaffen.

Um GxE effizient untersuchen zu können, sollte die Wissenschaft mit ihren Strukturen insgesamt gefördert werden. Darunter sollten Forschungsgelder, mitunter für internationale Kooperationen, bereitgestellt werden. Daneben wäre es sinnvoll den Datenschutz, inklusive der Gendaten, zu vereinheitlichen, um gemeinsame Datenbanken einfacher und sicher generieren zu können. Auf der Gegenseite sollte die Teilnahme an wissenschaftlichen Studien steigen sowie die Bereitschaft Bioproben zu teilen, sodass einem potentiellen Selektionsbias vorgebeugt werden kann.

Auf Grundlage der Auswirkungen des Klimawandels wurden unter dem Titel *World Scientists' Warning of a Climate Emergency* insbesondere Entscheidungsträger:innen, aber auch die gesamte Bevölkerung im Namen von mehr als 11 000 Wissenschaftler:innen aus der gesamten Welt zum sofortigen Handeln aufgefordert (Ripple et al., 2019). Der Klimawandel wird durch Luftverschmutzung vorangetrieben und verschlechtert wiederum die Luftqualität sowie die gesundheitlichen Effekte von Luftverschmutzung (Exhaustion, 2021). Vorhandene Ressourcen sollten insgesamt optimal und nachhaltig genutzt werden. Jede und jeder Einzelne kann dazu beitragen, dass die Luftverschmutzungsgrenzwerte eingehalten werden. *Boogaard* et al. verdeutlichten, dass durch die Einhaltung von einer PM_{2,5}-Konzentration von 10 µg/m³ die Lebenserwartung im gewichteten Median um 0,6 Jahre steigen würde, was einem vollständigen Eliminieren von Lungen- und Brustkrebs gleichkommen würde (Boogaard et al., 2019), wobei 10 µg/m³ sogar höher als der gesetzte Grenzwert der WHO (PM_{2,5}: 5 µg/m³) ist (WHO, 2021). Mit anschaulichen Ergebnissen dieser Art könnte die Politik auch die Allgemeinbevölkerung zum Handeln motivieren. Darüber hinaus sollte die Politik weitere Maßnahmen schaffen, um die Luftverschmutzung zu reduzieren, wie bereits in den *United Nations Sustainable Development Goals* verankert (Boogaard et al., 2019; The United Nations, 2019). Es sollte dabei auch berücksichtigt werden, dass dafür Verbesserungen im Monitoring von

Luftverschmutzung erforderlich sein könnten (WHO, 2022). Wie anhand dieser Dissertation abzuleiten ist, sollten die Grenzwerte für vulnerable Gruppen angepasst werden, wobei der Einschluss von GxE Studien hilfreiche Ergebnisse liefern kann (Thomas, 2010). Die Interventionen sollten passgenau an die Charakteristika der Exposition wie Expositionsart und -zeitpunkt ansetzen.

Die Prävention von nichtübertragbaren Erkrankungen sollte weiterhin im Fokus der Gesundheitsversorgung in den Industrieländern stehen. Da chronisch respiratorische Erkrankungen nach wie vor weltweit eine der Hauptursachen für Todesfälle und Krankheitslasten sind (Soriano et al., 2020), ist es zu empfehlen Versorgungsansätze stetig zu optimieren. Grundsätzlich sollte eine holistische Perspektive eingenommen und die Gesundheitsversorgung sollte interdisziplinär gestaltet werden.

Die Möglichkeiten der individuellen Medizin anhand der PRS sollten genutzt und evaluiert werden, um Individuen mit einem erhöhten polygenetischen Risiko für eine bestimmte Erkrankung früher oder häufiger präventive Maßnahmen anbieten zu können (Khoury et al., 2013; Paré, 2012). Ebenso könnten individuelle genetische Marker die Therapie von respiratorischen Erkrankungen optimieren (Kokosi et al., 2018; Meyers et al., 2014). Der Einbezug von weiteren Faktoren in GxE Studien sowie weiterer sozialer und individueller Faktoren erhöhen dabei die erklärte Varianz der Gesundheitszielgröße (Pasman et al., 2019; Kokosi et al., 2018). Während genomweite Analysen derzeit nur bei bestimmten Risiken oder Erkrankungen angeboten werden und teilweise die Kosten durch die Patient:innen selber getragen werden müssen, sind übergreifende Maßnahmen sinnvoll (Khoury et al., 2013).

Allgemein muss berücksichtigt werden, dass Interventionen dann erfolgreich sind, wenn sie die Zielgruppe erreichen und nachhaltig wirken. Eine Evaluation und stetige Optimierung der Forschungsmethoden und -ergebnisse sowie der abgeleiteten Interventionen sind somit sinnvoll.

5.5 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Dissertation wurde mit Hilfe von Datenanalysen verschiedener Kohortenstudien anhand von drei Publikationen (Kress, Wigmann et al., 2022; Kress, Kilanowski et al., 2022; Kress, Hara et al., 2022) das Ziel erreicht, Erkenntnisse über GxE auf die respiratorische Gesundheit in verschiedenen vulnerablen Gruppen zu gewinnen.

Diese Arbeit leistet Beiträge zur Erforschung der Effekte auf Asthma sowie auf Biomarker für Atemwegsentzündungen von sehr niedriger Exposition gegenüber verschiedener Luftschadstoffe, teilweise erstmals in einem Zeitfenster von 15 Jahren. Zusätzlich wurde ein Beitrag geleistet den Effekt der polygenetischen Prädisposition sowie den PRS innerhalb der GxE gegenüber dem bisher größtenteils angewendeten hypothesenbasierten Kandidatenansatz zu untersuchen. Diese Arbeit leistet zudem einen ersten Beitrag zur Untersuchung der Unterschiede der Effekte von GxE zwischen verschiedenen vulnerablen Altersgruppen sowie ethnischen Gruppen.

Unter der übergeordneten Fragestellung *inwiefern die individuelle genetische Ausstattung mit der Luftverschmutzung hinsichtlich der respiratorischen Gesundheit in verschiedenen Altersgruppen und ethnischen Gruppen interagiert*, zeigt diese Dissertation keine stabilen signifikanten GxE Effekte. Dennoch ist es wahrscheinlich, dass unterschiedliche Mechanismen in Subgruppen der Bevölkerungen vorliegen.

Es wurde kein eindeutiger Unterschied der GxE Effekte in den Altersgruppenvergleichen gefunden (Kress, Kilanowski et al., 2022). Aufgrund der gezeigten Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen älterer Frauen, die nie geraucht haben sowie Jugendlicher ohne inflammatorische Atemwegsanzeichen und -erkrankungen, lässt sich aber vermuten, dass sich die polygenetische Prädisposition durch verschiedene biologische Mechanismen unterscheidet oder unterschiedliche biologische Mechanismen in verschiedenen Subgruppen wirken. Hinsichtlich verschiedener ethnischer Gruppen deuten die Effekte der polygenetischen Prädisposition sowie der Luftverschmutzung auf die respiratorische Gesundheit auf Unterschiede hin, die sich aber in den GxE nicht widerspiegeln (Kress, Hara et al., 2022).

Um die Ergebnisse vergleichen zu können und Evidenz zu generieren, sollten GxE auf die respiratorische Gesundheit mit Hilfe von großen longitudinalen Studien unter Stärkung der interdisziplinären und internationalen Forschung weiter untersucht werden. Dabei sollten systematisch verschiedene vulnerable Gruppen, weitere Gesundheitszielgrößen, Expositionsart, -quantität, -zeitpunkt und -dauer sowie genomweite PRS einbezogen werden, um präzise und vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

Die Erforschung von GxE bietet die Möglichkeit biologische Wirkungspfade zur Entwicklung von komplexen respiratorischen Erkrankungen zu entschlüsseln (Holloway et al. 2012; Hsu et al. 2012; van der Mei et al. 2014; Sacks et al. 2011) und das individuelle Risiko sowie das Risiko von vulnerablen Subgruppen zu schätzen (Hsu et al. 2012; Ottman 1996; Murcray et al. 2009).

Diese Erkenntnisse sollten in passgenaue Interventionen in Hinblick auf die Reduzierung der Luftverschmutzung sowie die individuelle Medizin umgesetzt werden. Weiteres Potential sollte ausgeschöpft werden, um Wissen über die zugrundeliegenden biologischen Wirkungspfade zu generieren, aber insbesondere globale Herausforderungen wie die Reduzierung gesundheitlicher Ungleichheiten anzugehen.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abramson, M.J., Wigmann, C., Altug, H. & Schikowski, T. 2020. Ambient air pollution is associated with airway inflammation in older women: a nested cross-sectional analysis. *BMJ Open Respiratory Research*, 7, e000549. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000549>.
- Adam, M., Schikowski, T., Carsin, A.E., Cai, Y., Jacquemin, B., Sanchez, M., Vierkötter, A., Marcon, A., Keidel, D., Sugiri, D., Al Kanani, Z., Nadif, R., Siroux, V., Hardy, R., Kuh, D., Rochat, T., Bridevaux, P.-O., Eeftens, M., Tsai, M.-Y., Villani, S., Phuleria, H.C., Birk, M., Cyrus, J., Cirach, M., Nazelle, A. de, Nieuwenhuijsen, M.J., Forsberg, B., Hoogh, K. de, Declercq, C., Bono, R., Piccioni, P., Quass, U., Heinrich, J., Jarvis, D., Pin, I., Beelen, R., Hoek, G., Brunekreef, B., Schindler, C., Sunyer, J., Krämer, U., Kauffmann, F., Hansell, A.L., Künzli, N. & Probst-Hensch, N. 2015. Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis. *The European respiratory journal*, 45, 38–50. <https://doi.org/10.1183/09031936.00130014>.
- Albiñana, C., Grove, J., McGrath, J.J., Agerbo, E., Wray, N.R., Bulik, C.M., Nordentoft, M., Hougaard, D.M., Werge, T., Børglum, A.D., Mortensen, P.B., Privé, F. & Vilhjálmsson, B.J. 2021. Leveraging both individual-level genetic data and GWAS summary statistics increases polygenic prediction. *American journal of human genetics*, 108, 1001–1011. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.04.014>.
- Aschard, H. 2016. A perspective on interaction effects in genetic association studies. *Genetic epidemiology*, 40, 678–688. <https://doi.org/10.1002/gepi.21989>.
- ATS/ERS. 2005. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 171, 912–930. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-710ST>.
- Beelen, R., Hoek, G., Vienneau, D., Eeftens, M., Dimakopoulou, K., Pedeli, X., Tsai, M.-Y., Künzli, N., Schikowski, T., Marcon, A., Eriksen, K.T., Raaschou-Nielsen, O., Stephanou, E., Patelarou, E., Lanki, T., Yli-Tuomi, T., Declercq, C., Falq, G., Stempfelet, M., Birk, M., Cyrus, J., Klot, S. von, Nádor, G.,

- Varró, M.J., Dédelè, A., Gražulevičienė, R., Mölter, A., Lindley, S., Madsen, C., Cesaroni, G., Ranzi, A., Badaloni, C., Hoffmann, B., Nonnemacher, M., Krämer, U., Kuhlbusch, T., Cirach, M., Nazelle, A. de, Nieuwenhuijsen, M., Bellander, T., Korek, M., Olsson, D., Strömngren, M., Dons, E., Jerrett, M., Fischer, P., Wang, M., Brunekreef, B. & Hoogh, K. de. 2013. Development of NO₂ and NO_x land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe – The ESCAPE project. *Atmospheric Environment*, 72, 10–23. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2013.02.037>.
- Beelen, R., Raaschou-Nielsen, O., Stafoggia, M., Andersen, Z.J., Weinmayr, G., Hoffmann, B., Wolf, K., Samoli, E., Fischer, P., Nieuwenhuijsen, M., Vineis, P., Xun, W.W., Katsouyanni, K., Dimakopoulou, K., Oudin, A., Forsberg, B., Modig, L., Havulinna, A.S., Lanki, T., Turunen, A., Oftedal, B., Nystad, W., Nafstad, P., Faire, U. de, Pedersen, N.L., Östenson, C.-G., Fratiglioni, L., Penell, J., Korek, M., Pershagen, G., Eriksen, K.T., Overvad, K., Ellermann, T., Eeftens, M., Peeters, P.H., Meliefste, K., Wang, M., Bueno-de-Mesquita, B., Sugiri, D., Krämer, U., Heinrich, J., Hoogh, K. de, Key, T., Peters, A., Hampel, R., Concin, H., Nagel, G., Ineichen, A., Schaffner, E., Probst-Hensch, N., Künzli, N., Schindler, C., Schikowski, T., Adam, M., Phuleria, H., Vilier, A., Clavel-Chapelon, F., Declercq, C., Grioni, S., Krogh, V., Tsai, M.-Y., Ricceri, F., Sacerdote, C., Galassi, C., Migliore, E., Ranzi, A., Cesaroni, G., Badaloni, C., Forastiere, F., Tamayo, I., Amiano, P., Dorronsoro, M., Katsoulis, M., Trichopoulou, A., Brunekreef, B. & Hoek, G. 2014. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *The Lancet*, 383, 785–795. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62158-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62158-3).
- Belsky, D.W. & Israel, S. 2014. Integrating genetics and social science: genetic risk scores. *Biodemography and social biology*, 60, 137–155. <https://doi.org/10.1080/19485565.2014.946591>.
- Boogaard, H., Walker, K. & Cohen, A.J. 2019. Air pollution: the emergence of a major global health risk factor. *Int Health*, 11, 417–421. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihz078>.
- Bousquet, J., Jeffery, P.K., Busse, W.W., Johnson, M. & Vignola, A.M. 2000. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling.

- Am J Respir Crit Care Med*, 161, 1720–1745.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9903102>.
- Bowatte, G., Erbas, B., Lodge, C.J., Knibbs, L.D., Gurrin, L.C., Marks, G.B., Thomas, P.S., Johns, D.P., Giles, G.G., Hui, J., Dennekamp, M., Perret, J.L., Abramson, M.J., Walters, E.H., Matheson, M.C. & Dharmage, S.C. 2017. Traffic-related air pollution exposure over a 5-year period is associated with increased risk of asthma and poor lung function in middle age. *The European respiratory journal*, 50, 1602357.
<https://doi.org/10.1183/13993003.02357-2016>.
- Cabieses, B., Uphoff, E., Pinart, M., Antó, J.M. & Wright, J. 2014. A Systematic Review on the Development of Asthma and Allergic Diseases in Relation to International Immigration: The Leading Role of the Environment Confirmed. *PloS one*, 9, e105347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105347>.
- Chakravarti, A. 2001. To a future of genetic medicine. *Nature*, 409, 822–823.
<https://doi.org/10.1038/35057281>.
- Chen, X., Han, Y., Chen, W., Wang, Y., Qiu, X., Li, W., Hu, M., Wu, Y., Wang, Q., Zhang, H. & Zhu, T. 2020. Respiratory Inflammation and Short-Term Ambient Air Pollution Exposures in Adult Beijing Residents with and without Prediabetes: A Panel Study. *Environmental health perspectives*, 128, 67004.
<https://doi.org/10.1289/EHP4906>.
- Choi, S.W., Mak, T.S.-H. & O'Reilly, P.F. 2020. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nature protocols*, 15, 2759–2772.
<https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>.
- Cohen, A.J., Brauer, M., Burnett, R., Anderson, H.R., Frostad, J., Estep, K., Balakrishnan, K., Brunekreef, B., Dandona, L., Dandona, R., Feigin, V., Freedman, G., Hubbell, B., Jobling, A., Kan, H., Knibbs, L., Liu, Y., Martin, R., Morawska, L., Pope, C.A., Shin, H., Straif, K., Shaddick, G., Thomas, M., van Dingenen, R., van Donkelaar, A., Vos, T., Murray, C.J.L. & Forouzanfar, M.H. 2017. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *The Lancet*, 389, 1907–1918.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30505-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30505-6).
- Crooks, S.W., Bayley, D.L., Hill, S.L. & Stockley, R.A. 2000. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role

- of leukotriene B4. *The European respiratory journal*, 15, 274–280.
<https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15b09.x>.
- Dadvand, P., Nieuwenhuijsen, M.J., Agustí, À., Batlle, J. de, Benet, M., Beelen, R., Cirach, M., Martinez, D., Hoek, G., Basagaña, X., Ferrer, A., Ferrer, J., Rodriguez-Roisin, R., Sauleda, J., Guerra, S., Antó, J.M. & Garcia-Aymerich, J. 2014. Air pollution and biomarkers of systemic inflammation and tissue repair in COPD patients. *The European respiratory journal*, 44, 603–613.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00168813>.
- Dalecká, A., Wigmann, C., Kress, S., Altug, H., Jiřík, V., Heinrich, J., Abramson, M.J. & Schikowski, T. 2021. The mediating role of lung function on air pollution-induced cardiopulmonary mortality in elderly women: The SALIA cohort study with 22-year mortality follow-up. *International journal of hygiene and environmental health*, 233, 113705.
<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113705>.
- Das, S., Forer, L., Schönherr, S., Sidore, C., Locke, A.E., Kwong, A., Vrieze, S.I., Chew, E.Y., Levy, S., McGue, M., Schlessinger, D., Stambolian, D., Loh, P.-R., Iacono, W.G., Swaroop, A., Scott, L.J., Cucca, F., Kronenberg, F., Boehnke, M., Abecasis, G.R. & Fuchsberger, C. 2016. Next-generation genotype imputation service and methods. *Nature genetics*, 48, 1284–1287.
<https://doi.org/10.1038/ng.3656>.
- Deménais, F., Margaritte-Jeannin, P., Barnes, K.C., Cookson, W.O.C., Altmüller, J., Ang, W., Barr, R.G., Beaty, T.H., Becker, A.B., Beilby, J., Bisgaard, H., Björnsdóttir, U.S., Bleecker, E., Bønnelykke, K., Boomsma, D.I., Bouzigon, E., Brightling, C.E., Brossard, M., Brusselle, G.G., Burchard, E., Burkart, K.M., Bush, A., Chan-Yeung, M., Chung, K.F., Couto Alves, A., Curtin, J.A., Custovic, A., Daley, D., Jongste, J.C. de, Del-Rio-Navarro, B.E., Donohue, K.M., Duijts, L., Eng, C., Eriksson, J.G., Farrall, M., Fedorova, Y., Feenstra, B., Ferreira, M.A., Freidin, M.B., Gajdos, Z., Gauderman, J., Gehring, U., Geller, F., Genuneit, J., Gharib, S.A., Gilliland, F., Granell, R., Graves, P.E., Gudbjartsson, D.F., Haahtela, T., Heckbert, S.R., Heederik, D., Heinrich, J., Heliövaara, M., Henderson, J., Himes, B.E., Hirose, H., Hirschhorn, J.N., Hofman, A., Holt, P., Hottenga, J., Hudson, T.J., Hui, J., Imboden, M., Ivanov, V., Jaddoe, V.W.V., James, A., Janson, C., Jarvelin, M.-R., Jarvis, D., Jones, G., Jonsdóttir, I., Jousilahti, P., Kabesch, M.,

Kähönen, M., Kantor, D.B., Karunas, A.S., Khusnutdinova, E., Koppelman, G.H., Kozyrskyj, A.L., Kreiner, E., Kubo, M., Kumar, R., Kumar, A., Kuokkanen, M., Lahousse, L., Laitinen, T., Laprise, C., Lathrop, M., Lau, S., Lee, Y.-A., Lehtimäki, T., Letort, S., Levin, A.M., Li, G., Liang, L., Loehr, L.R., London, S.J., Loth, D.W., Manichaikul, A., Marenholz, I., Martinez, F.J., Matheson, M.C., Mathias, R.A., Matsumoto, K., Mbarek, H., McArdle, W.L., Melbye, M., Melén, E., Meyers, D., Michel, S., Mohamdi, H., Musk, A.W., Myers, R.A., Nieuwenhuis, M.A.E., Noguchi, E., O'Connor, G.T., Ogorodova, L.M., Palmer, C.D., Palotie, A., Park, J.E., Pennell, C.E., Pershagen, G., Polonikov, A., Postma, D.S., Probst-Hensch, N., Puzyrev, V.P., Raby, B.A., Raitakari, O.T., Ramasamy, A., Rich, S.S., Robertson, C.F., Romieu, I., Salam, M.T., Salomaa, V., Schläpsssen, V., Scott, R., Selivanova, P.A., Sigsgaard, T., Simpson, A., Siroux, V., Smith, L.J., Solodilova, M., Standl, M., Stefansson, K., Strachan, D.P., Stricker, B.H., Takahashi, A., Thompson, P.J., Thorleifsson, G., Thorsteinsdottir, U., Tiesler, C.M.T., Torgerson, D.G., Tsunoda, T., Uitterlinden, A.G., van der Valk, R.J.P., Vaysse, A., Vedantam, S., Berg, A. von, Mutius, E. von, Vonk, J.M., Waage, J., Wareham, N.J., Weiss, S.T., White, W.B., Wickman, M., Widén, E., Willemsen, G., Williams, L.K., Wouters, I.M., Yang, J.J., Zhao, J.H., Moffatt, M.F., Ober, C. & Nicolae, D.L. 2018. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nature genetics*, 50, 42–53. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0014-7>.

Deutsche Forschungsgemeinschaft. 2022. Geförderte Projekte der DFG: DFG - GEPRIS - Die Rolle von chronischen Erkrankungen, Umwelteinflüssen und genetischen Faktoren bei SARS-CoV-2 Infektionen: Addition, Modifikation oder Mediation der Effekte? <https://gepris.dfg.de/gepris/projekt/458527737?context=projekt&task=showDetail&id=458527737> (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).

Di Palmo, E., Cantarelli, E., Catelli, A., Ricci, G., Gallucci, M., Miniaci, A. & Pession, A. 2021. The Predictive Role of Biomarkers and Genetics in Childhood Asthma Exacerbations. *International journal of molecular sciences*, 22, 4651. <https://doi.org/10.3390/ijms22094651>.

- Diewald, M. & Faist, T. 2011. Von Heterogenitäten zu Ungleichheiten: Soziale Mechanismen als Erklärungsansatz der Genese sozialer Ungleichheiten. *Berlin J Soziol*, 21, 91–114. <https://doi.org/10.1007/s11609-011-0144-1>.
- Diez-Roux, A.V. 1998. Bringing context back into epidemiology: variables and fallacies in multilevel analysis. *American Journal of Public Health*, 88, 216–222. <https://doi.org/10.2105/ajph.88.2.216>.
- Dobрева, Z.G., Kostadinova, G.S., Popov, B.N., Petkov, G.S. & Stanilova, S.A. 2015. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in adolescents from Southeast Bulgarian cities with different levels of air pollution. *Toxicology and industrial health*, 31, 1210–1217. <https://doi.org/10.1177/0748233713491812>.
- Doiron, D., Hoogh, K. de, Probst-Hensch, N., Fortier, I., Cai, Y., Matteis, S. de & Hansell, A.L. 2019. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *The European respiratory journal*, 54, 1802140. <https://doi.org/10.1183/13993003.02140-2018>.
- Dudbridge, F. 2013. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS genetics*, 9, e1003348. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003348>.
- Duncan, L., Shen, H., Gelaye, B., Meijssen, J., Ressler, K., Feldman, M., Peterson, R. & Domingue, B. 2019. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nature communications*, 10, 3328. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11112-0>.
- Dweik, R.A., Boggs, P.B., Erzurum, S.C., Irvin, C.G., Leigh, M.W., Lundberg, J.O., Olin, A.-C., Plummer, A.L. & Taylor, D.R. 2011. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184, 602–615. <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>.
- Eeftens, M., Beelen, R., Hoogh, K. de, Bellander, T., Cesaroni, G., Cirach, M., Declercq, C., Dédelé, A., Dons, E., Nazelle, A. de, Dimakopoulou, K., Eriksen, K., Falq, G., Fischer, P., Galassi, C., Gražulevičienė, R., Heinrich, J., Hoffmann, B., Jerrett, M., Keidel, D., Korek, M., Lanki, T., Lindley, S., Madsen, C., Mölter, A., Nádor, G., Nieuwenhuijsen, M., Nonnemacher, M., Pedeli, X., Raaschou-Nielsen, O., Patelarou, E., Quass, U., Ranzi, A., Schindler, C., Stempfelet, M., Stephanou, E., Sugiri, D., Tsai, M.-Y., Yli-Tuomi, T., Varró, M.J., Vienneau, D., Klot, S. von, Wolf, K., Brunekreef, B. &

- Hoek, G. 2012. Development of Land Use Regression Models for PM_{2.5}, PM_{2.5} Absorbance, PM₁₀ and PM_{coarse} in 20 European Study Areas; Results of the ESCAPE Project. *Environmental Science & Technology*, 46, 11195–11205. <https://doi.org/10.1021/es301948k>.
- El-Husseini, Z.W., Gosens, R., Dekker, F. & Koppelman, G.H. 2020. The genetics of asthma and the promise of genomics-guided drug target discovery. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8, 1045–1056. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30363-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30363-5).
- Europäisches Parlament und Europäischer Rat. 2008. Richtlinie 2008/50/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21. Mai 2008 Luftqualität und saubere Luft für Europa. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A32008L0050> (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).
- European Respiratory Society. 2022. The economic burden of lung disease, European Lung White Book. <https://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/> (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).
- Exhaustion. 2021. We breathe climate change - illustrated in four languages. <https://www.exhaustion.eu/resources/we-breathe-climate-change-illustrated-in-four-languages> (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).
- FDA-NIH Biomarker Working Group. 2016. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Food and Drug Administration (US), Silver Spring (MD). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27010052/>.
- Ferkol, T. & Schraufnagel, D. 2014. The global burden of respiratory disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 11, 404–406. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201311-405PS>.
- Ferreira, M.A., Vonk, J.M., Baurecht, H., Marenholz, I., Tian, C., Hoffman, J.D., Helmer, Q., Tillander, A., Ullemer, V., van Dongen, J., Lu, Y., Rüschemdorf, F., Esparza-Gordillo, J., Medway, C.W., Mountjoy, E., Burrows, K., Hummel, O., Grosche, S., Brumpton, B.M., Witte, J.S., Hottenga, J.-J., Willemsen, G., Zheng, J., Rodríguez, E., Hotze, M., Franke, A., Revez, J.A., Beesley, J., Matheson, M.C., Dharmage, S.C., Bain, L.M., Fritsche, L.G., Gabrielsen, M.E., Balliu, B., Nielsen, J.B., Zhou, W., Hveem, K., Langhammer, A., Holmen, O.L., Løset, M., Abecasis, G.R., Willer, C.J., Arnold, A., Homuth, G., Schmidt, C.O., Thompson, P.J., Martin, N.G., Duffy, D.L., Novak, N., Schulz, H., Karrasch, S., Gieger, C., Strauch, K., Melles, R.B., Hinds, D.A.,

- Hübner, N., Weidinger, S., Magnusson, P.K.E., Jansen, R., Jorgenson, E., Lee, Y.-A., Boomsma, D.I., Almqvist, C., Karlsson, R., Koppelman, G.H. & Paternoster, L. 2017. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet*, 49, 1752–1757. <https://doi.org/10.1038/ng.3985>.
- Ferreira, M.A.R., Mathur, R., Vonk, J.M., Szwajda, A., Brumpton, B., Granell, R., Brew, B.K., Ullemar, V., Lu, Y., Jiang, Y., Magnusson, P.K.E., Karlsson, R., Hinds, D.A., Paternoster, L., Koppelman, G.H. & Almqvist, C. 2019. Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct. *American journal of human genetics*, 104, 665–684. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.02.022>.
- Finkel, T. & Holbrook, N.J. 2000. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408, 239–247. <https://doi.org/10.1038/35041687>.
- Gaffney, A. & Christiani, D.C. 2015. Gene-environment interaction from international cohorts: impact on development and evolution of occupational and environmental lung and airway disease. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 36, 347–357. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549450>.
- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. 2017. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5, 691–706. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X).
- Gehring, U., Gruzieva, O., Agius, R.M., Beelen, R., Custovic, A., Cyrus, J., Eeftens, M., Flexeder, C., Fuertes, E., Heinrich, J., Hoffmann, B., Jongste, J.C. de, Kerkhof, M., Klümper, C., Korek, M., Mölter, A., Schultz, E.S., Simpson, A., Sugiri, D., Svartengren, M., Berg, A. von, Wijga, A.H., Pershagen, G. & Brunekreef, B. 2013. Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. *Environmental health perspectives*, 121, 1357–1364. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306770>.
- Gref, A., Merid, S.K., Gruzieva, O., Ballereau, S., Becker, A., Bellander, T., Bergström, A., Bossé, Y., Bottai, M., Chan-Yeung, M., Fuertes, E., Ierodiakonou, D., Jiang, R., Joly, S., Jones, M., Kobor, M.S., Korek, M., Kozyrskyj, A.L., Kumar, A., Lemonnier, N., MacIntyre, E., Ménard, C., Nickle,

- D., Obeidat, M., Pellet, J., Standl, M., Sääf, A., Söderhäll, C., Tiesler, C.M.T., van den Berge, M., Vonk, J.M., Vora, H., Xu, C.-J., Antó, J.M., Auffray, C., Brauer, M., Bousquet, J., Brunekreef, B., Gauderman, W.J., Heinrich, J., Kere, J., Koppelman, G.H., Postma, D., Carlsten, C., Pershagen, G. & Melén, E. 2017. Genome-Wide Interaction Analysis of Air Pollution Exposure and Childhood Asthma with Functional Follow-up. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195, 1373–1383.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1026OC>.
- Groenendyk, J.W., Greenland, P. & Khan, S.S. 2022. Incremental Value of Polygenic Risk Scores in Primary Prevention of Coronary Heart Disease: A Review. *JAMA internal medicine*, 182, 1082–1088.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.3171>.
- Gruzieva, O., Jeong, A., He, S., Yu, Z., Bont, J. de, Pinho, M.G.M., Eze, I.C., Kress, S., Wheelock, C.E., Peters, A., Vlaanderen, J., Hoogh, K. de, Scalbert, A., Chadeau-Hyam, M., Vermeulen, R.C.H., Gehring, U., Probst-Hensch, N. & Melén, E. 2022. Air pollution, metabolites and respiratory health across the life-course. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 31, 220038.
<https://doi.org/10.1183/16000617.0038-2022>.
- Hampel, R., Peters, A., Beelen, R., Brunekreef, B., Cyrus, J., Faire, U. de, Hoogh, K. de, Fuks, K., Hoffmann, B., Hüls, A., Imboden, M., Jedynska, A., Kooter, I., Koenig, W., Künzli, N., Leander, K., Magnusson, P., Männistö, S., Penell, J., Pershagen, G., Phuleria, H., Probst-Hensch, N., Pundt, N., Schaffner, E., Schikowski, T., Sugiri, D., Tiittanen, P., Tsai, M.-Y., Wang, M., Wolf, K. & Lanki, T. 2015. Long-term effects of elemental composition of particulate matter on inflammatory blood markers in European cohorts. *Environment international*, 82, 76–84.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.05.008>.
- Hartung, S. & Rosenbrock, R. 2022. Settingansatz / Lebensweltansatz. 10.17623/BZGA:Q4-i106-2.0 (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).
- Heinrich, J., Brüske, I., Schnappinger, M., Standl, M., Flexeder, C., Thiering, E., Tischer, C., Tiesler, C.M.T., Kohlböck, G., Wenig, C.M., Bauer, C.P., Schaaf, B., Berg, A. von, Berdel, D., Krämer, U., Cramer, C., Lehmann, I., Herbarth, O., Behrendt, H., Ring, J., Kühnisch, J. & Koletzko, S. 2012. Die zwei

- deutschen Geburtskohorten GINIplus und LISApplus [Two German Birth Cohorts: GINIplus and LISApplus]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 55, 864–874.
<https://doi.org/10.1007/s00103-012-1485-4>.
- Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt. 2022a. GINI-Studie. <https://www.ginistudie.de/index.html> (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).
- Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt. 2022b. LISA-Studie. <https://www.lisastudie.de/> (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).
- Hill, A.B. 1965. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58, 295–300.
<https://doi.org/10.1177/003591576505800503>.
- Hoek, G., Krishnan, R.M., Beelen, R., Peters, A., Ostro, B., Brunekreef, B. & Kaufman, J.D. 2013. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. *Environmental health : a global access science source*, 12, 43. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-43>.
- Holloway, J.W., Savarimuthu Francis, S., Fong, K.M. & Yang, I.A. 2012. Genomics and the respiratory effects of air pollution exposure. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 17, 590–600. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02164.x>.
- Horne, B.D., Anderson, J.L., Carlquist, J.F., Muhlestein, J.B., Renlund, D.G., Bair, T.L., Pearson, R.R. & Camp, N.J. 2005. Generating genetic risk scores from intermediate phenotypes for use in association studies of clinically significant endpoints. *Annals of human genetics*, 69, 176–186.
<https://doi.org/10.1046/j.1529-8817.2005.00155.x>.
- Hsu, L., Jiao, S., Dai, J.Y., Hutter, C., Peters, U. & Kooperberg, C. 2012. Powerful cocktail methods for detecting genome-wide gene-environment interaction. *Genetic epidemiology*, 36, 183–194.
<https://doi.org/10.1002/gepi.21610>.
- Huang, J., Liu, Y., Vitale, S., Penning, T.M., Whitehead, A.S., Blair, I.A., Vachani, A., Clapper, M.L., Muscat, J.E., Lazarus, P., Scheet, P., Moore, J.H. & Chen, Y. 2017. On meta- and mega-analyses for gene-environment

- interactions. *Genetic epidemiology*, 41, 876–886.
<https://doi.org/10.1002/gepi.22085>.
- Huang, T., Shu, Y. & Cai, Y.-D. 2015. Genetic differences among ethnic groups. *BMC Genomics*, 16, 1093. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-2328-0>.
- Hüls, A., Ickstadt, K., Schikowski, T. & Krämer, U. 2017. Detection of gene-environment interactions in the presence of linkage disequilibrium and noise by using genetic risk scores with internal weights from elastic net regression. *BMC genetics*, 18, 55. <https://doi.org/10.1186/s12863-017-0519-1>.
- Hüls, A., Krämer, U., Carlsten, C., Schikowski, T., Ickstadt, K. & Schwender, H. 2017. Comparison of weighting approaches for genetic risk scores in gene-environment interaction studies. *BMC genetics*, 18, 115. <https://doi.org/10.1186/s12863-017-0586-3>.
- Hüls, A., Krämer, U., Herder, C., Fehsel, K., Luckhaus, C., Stolz, S., Vierkötter, A. & Schikowski, T. 2017. Genetic susceptibility for air pollution-induced airway inflammation in the SALIA study. *Environmental research*, 152, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.09.028>.
- Hüls, A., Sugiri, D., Abramson, M.J., Hoffmann, B., Schwender, H., Ickstadt, K., Krämer, U. & Schikowski, T. 2019. Benefits of improved air quality on ageing lungs: impacts of genetics and obesity. *The European respiratory journal*, 53, 1801780. <https://doi.org/10.1183/13993003.01780-2018>.
- Illumina. 2022a. Next-Generation Sequencing (NGS) | Explore the technology. <https://emea.illumina.com/science/technology/next-generation-sequencing.html> (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).
- Illumina. 2022b. Understanding the genetic code: NGS technology enables massively parallel DNA analysis for a deeper understanding of biology. Introduction to DNA Sequencing. <https://emea.illumina.com/techniques/sequencing/dna-sequencing.html> (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).
- Illumina. 2022c. Understanding the NGS workflow: NGS Workflow Steps | Illumina sequencing workflow. <https://emea.illumina.com/science/technology/next-generation-sequencing/beginners/ngs-workflow.html> (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).
- Imboden, M., Kumar, A., Curjuric, I., Adam, M., Thun, G.A., Haun, M., Tsai, M.-Y., Pons, M., Bettschart, R., Turk, A., Rochat, T., Künzli, N., Schindler, C.,

- Kronenberg, F. & Probst-Hensch, N.M. 2015. Modification of the association between PM10 and lung function decline by cadherin 13 polymorphisms in the SAPALDIA cohort: a genome-wide interaction analysis. *Environmental health perspectives*, 123, 72–79. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307398>.
- Ishigaki, K., Akiyama, M., Kanai, M., Takahashi, A., Kawakami, E., Sugishita, H., Sakaue, S., Matoba, N., Low, S.-K., Okada, Y., Terao, C., Amariuta, T., Gazal, S., Kochi, Y., Horikoshi, M., Suzuki, K., Ito, K., Koyama, S., Ozaki, K., Niida, S., Sakata, Y., Sakata, Y., Kohno, T., Shiraishi, K., Momozawa, Y., Hirata, M., Matsuda, K., Ikeda, M., Iwata, N., Ikegawa, S., Kou, I., Tanaka, T., Nakagawa, H., Suzuki, A., Hirota, T., Tamari, M., Chayama, K., Miki, D., Mori, M., Nagayama, S., Daigo, Y., Miki, Y., Katagiri, T., Ogawa, O., Obara, W., Ito, H., Yoshida, T., Imoto, I., Takahashi, T., Tanikawa, C., Suzuki, T., Sinozaki, N., Minami, S., Yamaguchi, H., Asai, S., Takahashi, Y., Yamaji, K., Takahashi, K., Fujioka, T., Takata, R., Yanai, H., Masumoto, A., Koretsune, Y., Kutsumi, H., Higashiyama, M., Murayama, S., Minegishi, N., Suzuki, K., Tanno, K., Shimizu, A., Yamaji, T., Iwasaki, M., Sawada, N., Uemura, H., Tanaka, K., Naito, M., Sasaki, M., Wakai, K., Tsugane, S., Yamamoto, M., Yamamoto, K., Murakami, Y., Nakamura, Y., Raychaudhuri, S., Inazawa, J., Yamauchi, T., Kadowaki, T., Kubo, M. & Kamatani, Y. 2020. Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases. *Nat Genet*, 52, 669–679. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0640-3>.
- Jacquemin, B., Siroux, V., Sanchez, M., Carsin, A.-E., Schikowski, T., Adam, M., Bellisario, V., Buschka, A., Bono, R., Brunekreef, B., Cai, Y., Cirach, M., Clavel-Chapelon, F., Declercq, C., Marco, R. de, Nazelle, A. de, Ducret-Stich, R.E., Ferretti, V.V., Gerbase, M.W., Hardy, R., Heinrich, J., Janson, C., Jarvis, D., Al Kanaani, Z., Keidel, D., Kuh, D., Le Moual, N., Nieuwenhuijsen, M.J., Marcon, A., Modig, L., Pin, I., Rochat, T., Schindler, C., Sugiri, D., Stempfelet, M., Temam, S., Tsai, M.-Y., Varraso, R., Vienneau, D., Vierkötter, A., Hansell, A.L., Krämer, U., Probst-Hensch, N.M., Sunyer, J., Künzli, N. & Kauffmann, F. 2015. Ambient Air Pollution and Adult Asthma Incidence in Six European Cohorts (ESCAPE). *Environmental health perspectives*, 123, 613–621. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408206>.

- Kampa, M. & Castanas, E. 2008. Human health effects of air pollution. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*, 151, 362–367. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2007.06.012>.
- Kawai, Y., Mimori, T., Kojima, K., Nariai, N., Danjoh, I., Saito, R., Yasuda, J., Yamamoto, M. & Nagasaki, M. 2015. Japonica array: improved genotype imputation by designing a population-specific SNP array with 1070 Japanese individuals. *Journal of human genetics*, 60, 581–587. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.68>.
- Khera, A.V., Chaffin, M., Aragam, K.G., Emdin, C.A., Klarin, D., Haas, M.E., Roselli, C., Natarajan, P. & Kathiresan, S. 2018. Genome-wide polygenic score to identify a monogenic risk-equivalent for coronary disease. *Nature genetics*, 50, 1219–1224. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>.
- Khoury, M.J., Janssens, A.C.J.W. & Ransohoff, D.F. 2013. How can polygenic inheritance be used in population screening for common diseases? *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 15, 437–443. <https://doi.org/10.1038/gim.2012.182>.
- Kim, H.B., Eckel, S.P., Kim, J.H. & Gilliland, F.D. 2016. Exhaled NO: Determinants and Clinical Application in Children With Allergic Airway Disease. *Allergy, asthma & immunology research*, 8, 12–21. <https://doi.org/10.4168/aair.2016.8.1.12>.
- Kim, K.W. & Ober, C. 2019. Lessons Learned From GWAS of Asthma. *Allergy, asthma & immunology research*, 11, 170–187. <https://doi.org/10.4168/aair.2019.11.2.170>.
- Klimentidis, Y.C., Vazquez, A.I., Los Campos, G. de, Allison, D.B., Dransfield, M.T. & Thannickal, V.J. 2013. Heritability of pulmonary function estimated from pedigree and whole-genome markers. *Frontiers in genetics*, 4, 174. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00174>.
- Kokosi, M.A., Margaritopoulos, G.A. & Wells, A.U. 2018. Personalised medicine in interstitial lung diseases. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 27. <https://doi.org/10.1183/16000617.0117-2017>.
- Kress, S., Hara, A., Wigmann, C., Sato, T., Suzuki, K., Pham, K.-O., Zhao, Q., Areal, A., Tajima, A., Schwender, H., Nakamura, H. & Schikowski, T. 2022. The Role of Polygenic Susceptibility on Air Pollution-Associated Asthma

- between German and Japanese Elderly Women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19, 9869.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19169869>.
- Kress, S., Kilanowski, A., Wigmann, C., Zhao, Q., Zhao, T., Abramson, M.J., Gappa, M., Standl, M., Unfried, K. & Schikowski, T. 2022. Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility. *The Science of the total environment*, 841, 156655. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.156655>.
- Kress, S., Wigmann, C., Zhao, Q., Herder, C., Abramson, M.J., Schwender, H. & Schikowski, T. 2022. Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility. *Respiratory research*, 23, 265. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02179-3>.
- Lau, M., Wigmann, C., Kress, S., Schikowski, T. & Schwender, H. 2022. Evaluation of tree-based statistical learning methods for constructing genetic risk scores. *BMC bioinformatics*, 23, 97. <https://doi.org/10.1186/s12859-022-04634-w>.
- Lester, L.A., Rich, S.S., Blumenthal, M.N., Togias, A., Murphy, S., Malveaux, F., Miller, M.E., Dunston, G.M., Solway, J., Wolf, R.L., Samet, J.M., Marsh, D.G., Meyers, D.A., Ober, C. & Bleecker, E.R. 2001. Ethnic differences in asthma and associated phenotypes: collaborative study on the genetics of asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 108, 357–362. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.117796>.
- Leung, T.F., Ko, F.W.S., Sy, H.Y., Tsui, S.K.W. & Wong, G.W.K. 2014. Differences in asthma genetics between Chinese and other populations. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 133, 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.018>.
- Li, H., Yan, L., Wang, K., Li, X., Liu, H. & Tan, W. 2019. Association between ADAM33 polymorphisms and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory research*, 20, 38. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1006-1>.
- Liao, S.-Y., Lin, X. & Christiani, D.C. 2013. Gene-environment interaction effects on lung function- a genome-wide association study within the Framingham heart study. *Environmental health : a global access science source*, 12, 101. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-101>.

- Lin, W.-Y., Huang, C.-C., Liu, Y.-L., Tsai, S.-J. & Kuo, P.-H. 2018. Genome-Wide Gene-Environment Interaction Analysis Using Set-Based Association Tests. *Frontiers in genetics*, 9, 715. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00715>.
- Lin, W.-Y., Huang, C.-C., Liu, Y.-L., Tsai, S.-J. & Kuo, P.-H. 2019. Polygenic approaches to detect gene-environment interactions when external information is unavailable. *Briefings in bioinformatics*, 20, 2236–2252. <https://doi.org/10.1093/bib/bby086>.
- Liu, C., Flexeder, C., Fuertes, E., Cyrus, J., Bauer, C.-P., Koletzko, S., Hoffmann, B., Berg, A. von & Heinrich, J. 2014. Effects of air pollution on exhaled nitric oxide in children: results from the GINIplus and LISApplus studies. *International journal of hygiene and environmental health*, 217, 483–491. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.09.006>.
- Madaniyazi, L., Li, S., Li, S. & Guo, Y. 2020. Candidate gene expression in response to low-level air pollution. *Environment international*, 105610. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105610>.
- Martin, A.R., Kanai, M., Kamatani, Y., Okada, Y., Neale, B.M. & Daly, M.J. 2021. Publisher Correction: Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet*, 53, 763. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00797-z>.
- Meisner, A., Kundu, P. & Chatterjee, N. 2019. Case-Only Analysis of Gene-Environment Interactions Using Polygenic Risk Scores. *American journal of epidemiology*, 188, 2013–2020. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz175>.
- Meyers, D.A., Bleecker, E.R., Holloway, J.W. & Holgate, S.T. 2014. Asthma genetics and personalised medicine. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2, 405–415. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70012-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70012-8).
- Miller, R.L. & Peden, D.B. 2014. Environmental effects on immune responses in patients with atopy and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 134, 1001–1008. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.064>.
- Moll, M., Sakornsakolpat, P., Shrine, N., Hobbs, B.D., DeMeo, D.L., John, C., Guyatt, A.L., McGeachie, M.J., Gharib, S.A., Obeidat, M., Lahousse, L., Wijnant, S.R.A., Brusselle, G., Meyers, D.A., Bleecker, E.R., Li, X., Tal-Singer, R., Manichaikul, A., Rich, S.S., Won, S., Kim, W.J., Do, A.R., Washko, G.R., Barr, R.G., Psaty, B.M., Bartz, T.M., Hansel, N.N., Barnes,

- K., Hokanson, J.E., Crapo, J.D., Lynch, D., Bakke, P., Gulsvik, A., Hall, I.P., Wain, L., Weiss, S.T., Silverman, E.K., Dudbridge, F., Tobin, M.D., Cho, M.H., Soler Artigas, M., Jackson, V.E., Strachan, D.P., Hui, J., James, A.L., Kerr, S.M., Polasek, O., Vitart, V., Marten, J., Rudan, I., Kähönen, M., Surakka, I., Gieger, C., Karrasch, S., Rawal, R., Schulz, H., Deary, I.J., Harris, S.E., Enroth, S., Gyllenstein, U., Imboden, M., Probst-Hensch, N.M., Lehtimäki, T., Raitakari, O.T., Langenberg, C., Luan, J., Wareham, N., Zhao, J.H., Hayward, C., Murray, A., Porteous, D.J., Smith, B.H., Jarvelin, M.-R., Wielscher, M., Joshi, P.K., Kentistou, K.A., Timmers, P.R., Wilson, J.F., Cook, J.P., Lind, L., Mahajan, A., Morris, A.P., Ewert, R., Homuth, G., Stubbe, B., Weiss, S. & Zeggini, E. 2020. Chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes: polygenic risk scores in population-based and case-control cohorts. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8, 696–708. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30101-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30101-6).
- Mölter, A., Simpson, A., Berdel, D., Brunekreef, B., Custovic, A., Cyrus, J., Jongste, J. de, Vocht, F. de, Fuertes, E., Gehring, U., Gruzieva, O., Heinrich, J., Hoek, G., Hoffmann, B., Klümper, C., Korek, M., Kuhlbusch, T.A.J., Lindley, S., Postma, D., Tischer, C., Wijga, A., Pershagen, G. & Agius, R. 2015. A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project. *The European respiratory journal*, 45, 610–624. <https://doi.org/10.1183/09031936.00083614>.
- Morales, E. & Duffy, D. 2019. Genetics and Gene-Environment Interactions in Childhood and Adult Onset Asthma. *Frontiers in pediatrics*, 7, 499. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00499>.
- Moss, L.C., Gauderman, W.J., Lewinger, J.P. & Conti, D.V. 2019. Using Bayes model averaging to leverage both gene main effects and G × E interactions to identify genomic regions in genome-wide association studies. *Genetic epidemiology*, 43, 150–165. <https://doi.org/10.1002/gepi.22171>.
- Mostafavi, H., Harpak, A., Agarwal, I., Conley, D., Pritchard, J.K. & Przeworski, M. 2020. Variable prediction accuracy of polygenic scores within an ancestry group. *eLife*, 9, e48376. <https://doi.org/10.7554/eLife.48376>.
- Muñoz, X., Bustamante, V., Lopez-Campos, J.-L., Cruz, M.-J. & Barreiro, E. 2015. Usefulness of noninvasive methods for the study of bronchial

- inflammation in the control of patients with asthma. *International archives of allergy and immunology*, 166, 1–12. <https://doi.org/10.1159/000371849>.
- Murcay, C.E., Lewinger, J.P. & Gauderman, W.J. 2009. Gene-environment interaction in genome-wide association studies. *American journal of epidemiology*, 169, 219–226. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn353>.
- Narukawa, N., Tsujiguchi, H., Hara, A., Miyagi, S., Kannon, T., Suzuki, K., Shimizu, Y., Nguyen, T.T.T., Pham, K.O., Suzuki, F., Asai, A., Amatsu, T., Kasahara, T., Miyagi, M., Nakamura, M., Yamada, Y., Nakamura, H., Hayashi, K., Hamagishi, T., Shibata, A., Konoshita, T., Kambayashi, Y., Tsuboi, H., Tajima, A. & Nakamura, H. 2021. Relationship between Vitamin Intake and Health-Related Quality of Life in a Japanese Population: A Cross-Sectional Analysis of the Shika Study. *Nutrients*, 13, 1023. <https://doi.org/10.3390/nu13031023>.
- Nature Education. 2019. Single nucleotide polymorphism. <https://www.nature.com/scitable/definition/snp-295/> (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).
- Nerpin, E., Olivieri, M., Gislason, T., Olin, A.C., Nielsen, R., Johannessen, A., Ferreira, D.S., Marcon, A., Cazzoletti, L., Accordini, S., Pin, I., Corsico, A., Demoly, P., Weyler, J., Nowak, D., Jögi, R., Forsberg, B., Zock, J.P., Sigsgaard, T., Heinric, J., Bono, R., Leynaert, B., Jarvis, D., Janson, C. & Malinovschi, A. 2019. Determinants of fractional exhaled nitric oxide in healthy men and women from the European Community Respiratory Health Survey III. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 49, 969–979. <https://doi.org/10.1111/cea.13394>.
- Newman, B., Austin, M.A., Lee, M. & King, M.C. 1988. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85, 3044–3048. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.9.3044>.
- Nielsen, R., Paul, J.S., Albrechtsen, A. & Song, Y.S. 2011. Genotype and SNP calling from next-generation sequencing data. *Nature reviews. Genetics*, 12, 443–451. <https://doi.org/10.1038/nrg2986>.
- Olanian, T., Jeebhay, M., Röösl, M., Naidoo, R.N., Künzli, N., Hoogh, K. de, Saucy, A., Badpa, M., Baatjies, R., Parker, B., Leaner, J. & Dalvie, M.A.

2020. The association between ambient NO₂ and PM_{2.5} with the respiratory health of school children residing in informal settlements: A prospective cohort study. *Environmental research*, 186, 109606.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109606>.
- Ortega, V.E. & Meyers, D.A. 2014. Pharmacogenetics: implications of race and ethnicity on defining genetic profiles for personalized medicine. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 133, 16–26.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.040>.
- Ottman, R. 1990. An epidemiologic approach to gene-environment interaction. *Genetic epidemiology*, 7, 177–185. <https://doi.org/10.1002/gepi.1370070302>.
- Ottman, R. 1996. Gene-environment interaction: definitions and study designs. *Preventive medicine*, 25, 764–770. <https://doi.org/10.1006/pmed.1996.0117>.
- Papi, A., Brightling, C., Pedersen, S.E. & Reddel, H.K. 2018. Asthma. *The Lancet*, 391, 783–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1).
- Paré, P.D. 2012. Genetic testing for respiratory disease: are we there yet? *Canadian Respiratory Journal : Journal of the Canadian Thoracic Society*, 19, 246–248. <https://doi.org/10.1155/2012/212658>.
- Pasman, J.A., Verweij, K.J.H. & Vink, J.M. 2019. Systematic Review of Polygenic Gene-Environment Interaction in Tobacco, Alcohol, and Cannabis Use. *Behavior genetics*, 49, 349–365. <https://doi.org/10.1007/s10519-019-09958-7>.
- Pelaia, G., Vatrella, A., Busceti, M.T., Gallelli, L., Calabrese, C., Terracciano, R. & Maselli, R. 2015. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators of inflammation*, 2015, 879783. <https://doi.org/10.1155/2015/879783>.
- Peters, A., Hoffmann, B., Brunekreef, B., Künzli, N., Joss, M.K., Probst-Hensch, N., Ritz, B., Schulz, H., Straif, K. & Wichmann, H.E. 2019. The Health impact of air pollution, S. 6.
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiOnIC74cj6AhUtRPEDHdgvAqlQFnoECAQQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ersnet.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2021%2F04%2FHZ_Positionspapier_ENG_1900402.pdf&usg=AOvVaw2XPm9N7C1h2UbXjIw3JzQs (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).

- Peters, A., Nawrot, T.S. & Baccarelli, A.A. 2021. Hallmarks of environmental insults. *Cell*, 184, 1455–1468. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.043>.
- Peterson, R.E., Kuchenbaecker, K., Walters, R.K., Chen, C.-Y., Popejoy, A.B., Periyasamy, S., Lam, M., Iyegbe, C., Strawbridge, R.J., Brick, L., Carey, C.E., Martin, A.R., Meyers, J.L., Su, J., Chen, J., Edwards, A.C., Kalungi, A., Koen, N., Majara, L., Schwarz, E., Smoller, J.W., Stahl, E.A., Sullivan, P.F., Vassos, E., Mowry, B., Prieto, M.L., Cuellar-Barboza, A., Bigdeli, T.B., Edenberg, H.J., Huang, H. & Duncan, L.E. 2019. Genome-wide Association Studies in Ancestrally Diverse Populations: Opportunities, Methods, Pitfalls, and Recommendations. *Cell*, 179, 589–603. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.051>.
- Pfefferle, P.I., Keber, C.U., Cohen, R.M. & Garn, H. 2021. The Hygiene Hypothesis - Learning From but Not Living in the Past. *Frontiers in immunology*, 12, 635935. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635935>.
- Plomin, R., Haworth, C.M.A. & Davis, O.S.P. 2009. Common disorders are quantitative traits. *Nature reviews. Genetics*, 10, 872–878. <https://doi.org/10.1038/nrg2670>.
- Purcell, S.M., Wray, N.R., Stone, J.L., Visscher, P.M., O'Donovan, M.C., Sullivan, P.F. & Sklar, P. 2009. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460, 748–752. <https://doi.org/10.1038/nature08185>.
- Raulf-Heimsoth, M., Pesch, B., Kendzia, B., Spickenheuer, A., Bramer, R., Marczyński, B., Merget, R. & Brüning, T. 2011. Irritative effects of vapours and aerosols of bitumen on the airways assessed by non-invasive methods. *Archives of toxicology*, 85 Suppl 1, 41-52. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0681-6>.
- Razum, O., Breckenkamp, J., Brzoska, P. 2016. Epidemiologie für Dummies, 2nd ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, S. 398.
- Reed, E., Nunez, S., Kulp, D., Qian, J., Reilly, M.P. & Foulkes, A.S. 2015. A guide to genome-wide association analysis and post-analytic interrogation. *Statistics in medicine*, 34, 3769–3792. <https://doi.org/10.1002/sim.6605>.
- Ribeiro, S.P., Villar, J., Downey, G.P., Edelson, J.D. & Slutsky, A.S. 1996. Effects of the stress response in septic rats and LPS-stimulated alveolar macrophages: evidence for TNF-alpha posttranslational regulation. *Am J*

- Respir Crit Care Med*, 154, 1843–1850.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.6.8970379>.
- Ripple, W.J., Wolf, C., Newsome, T.M., Barnard, P. & Moomaw, W.R. 2019. World Scientists' Warning of a Climate Emergency. *BioScience*, 5, 969.
<https://doi.org/10.1093/biosci/biz088>.
- Ritz, B.R., Chatterjee, N., Garcia-Closas, M., Gauderman, W.J., Pierce, B.L., Kraft, P., Tanner, C.M., Mechanic, L.E. & McAllister, K. 2017. Lessons Learned From Past Gene-Environment Interaction Successes. *American journal of epidemiology*, 186, 778–786. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx230>.
- Sacks, J.D., Stanek, L.W., Luben, T.J., Johns, D.O., Buckley, B.J., Brown, J.S. & Ross, M. 2011. Particulate matter-induced health effects: who is susceptible? *Environmental health perspectives*, 119, 446–454.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1002255>.
- Salam, M.T., Byun, H.-M., Lurmann, F., Breton, C.V., Wang, X., Eckel, S.P. & Gilliland, F.D. 2012. Genetic and epigenetic variations in inducible nitric oxide synthase promoter, particulate pollution, and exhaled nitric oxide levels in children. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 129, 232–239.E7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.037>.
- Salam, M.T., Lin, P.-C., Eckel, S.P., Gauderman, W.J. & Gilliland, F.D. 2015. Inducible Nitric Oxide Synthase Promoter Haplotypes and Residential Traffic-Related Air Pollution Jointly Influence Exhaled Nitric Oxide Level in Children. *PloS one*, 10, e0145363.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145363>.
- Schneider, A., Ruckerl, R., Standl, M., Markevych, I., Hoffmann, B., Moebus, S., Jöckel, K.-H., Weber, A., Herr, C., Heißenhuber, A., Nennstiel-Ratzel, U., Heinze, S., Schulz, C., Kolossa-Gehring, M., Niemann, H., Gößwald, A., Schikowski, T., Hüls, A., Sugiri, D. & Peters, A. 2018. Epidemiologische Studien mit Umweltbezug in Deutschland [Epidemiological studies with environmental relevance in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 61, 697–709.
<https://doi.org/10.1007/s00103-018-2740-0>.
- Schraufnagel, D.E. 2020. The health effects of ultrafine particles. *Experimental & molecular medicine*, 52, 311–317. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0403-3>.

- Schraufnagel, D.E., Balmes, J.R., Cowl, C.T., Matteis, S. de, Jung, S.-H., Mortimer, K., Perez-Padilla, R., Rice, M.B., Riojas-Rodriguez, H., Sood, A., Thurston, G.D., To, T., Vanker, A. & Wuebbles, D.J. 2019. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 1: The Damaging Effects of Air Pollution. *Chest*, 155, 409–416. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.042>.
- Shastry, B.S. 2002. SNP alleles in human disease and evolution. *Journal of human genetics*, 47, 561–566. <https://doi.org/10.1007/s100380200086>.
- Shrine, N., Guyatt, A.L., Erzurumluoglu, A.M., Jackson, V.E., Hobbs, B.D., Melbourne, C.A., Batini, C., Fawcett, K.A., Song, K., Sakornsakolpat, P., Li, X., Boxall, R., Reeve, N.F., Obeidat, M., Zhao, J.H., Wielscher, M., Weiss, S., Kentistou, K.A., Cook, J.P., Sun, B.B., Zhou, J., Hui, J., Karrasch, S., Imboden, M., Harris, S.E., Marten, J., Enroth, S., Kerr, S.M., Surakka, I., Vitart, V., Lehtimäki, T., Allen, R.J., Bakke, P.S., Beaty, T.H., Bleecker, E.R., Bossé, Y., Brandsma, C.-A., Chen, Z., Crapo, J.D., Danesh, J., DeMeo, D.L., Dudbridge, F., Ewert, R., Gieger, C., Gulsvik, A., Hansell, A.L., Hao, K., Hoffman, J.D., Hokanson, J.E., Homuth, G., Joshi, P.K., Joubert, P., Langenberg, C., Li, X., Li, L., Lin, K., Lind, L., Locantore, N., Luan, J., Mahajan, A., Maranville, J.C., Murray, A., Nickle, D.C., Packer, R., Parker, M.M., Paynton, M.L., Porteous, D.J., Prokopenko, D., Qiao, D., Rawal, R., Runz, H., Sayers, I., Sin, D.D., Smith, B.H., Soler Artigas, M., Sparrow, D., Tal-Singer, R., Timmers, P.R.H.J., van den Berge, M., Whittaker, J.C., Woodruff, P.G., Yerges-Armstrong, L.M., Troyanskaya, O.G., Raitakari, O.T., Kähönen, M., Polašek, O., Gyllensten, U., Rudan, I., Deary, I.J., Probst-Hensch, N.M., Schulz, H., James, A.L., Wilson, J.F., Stubbe, B., Zeggini, E., Jarvelin, M.-R., Wareham, N., Silverman, E.K., Hayward, C., Morris, A.P., Butterworth, A.S., Scott, R.A., Walters, R.G., Meyers, D.A., Cho, M.H., Strachan, D.P., Hall, I.P., Tobin, M.D. & Wain, L.V. 2019. New genetic signals for lung function highlight pathways and chronic obstructive pulmonary disease associations across multiple ancestries. *Nature genetics*, 51, 481–493. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0321-7>.
- Shrine, N., Portelli, M.A., John, C., Soler Artigas, M., Bennett, N., Hall, R., Lewis, J., Henry, A.P., Billington, C.K., Ahmad, A., Packer, R.J., Shaw, D.,

- Pogson, Z.E.K., Fogarty, A., McKeever, T.M., Singapuri, A., Heaney, L.G., Mansur, A.H., Chaudhuri, R., Thomson, N.C., Holloway, J.W., Lockett, G.A., Howarth, P.H., Djukanovic, R., Hankinson, J., Niven, R., Simpson, A., Chung, K.F., Sterk, P.J., Blakey, J.D., Adcock, I.M., Hu, S., Guo, Y., Obeidat, M., Sin, D.D., van den Berge, M., Nickle, D.C., Bossé, Y., Tobin, M.D., Hall, I.P., Brightling, C.E., Wain, L.V. & Sayers, I. 2019. Moderate-to-severe asthma in individuals of European ancestry: a genome-wide association study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7, 20–34.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30389-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30389-8).
- Sies, H. & Jones, D.P. 2020. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 21, 363–383. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>.
- Sirugo, G., Williams, S.M. & Tishkoff, S.A. 2019. The Missing Diversity in Human Genetic Studies. *Cell*, 177, 26–31.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.048>.
- Song, S., Jiang, W., Hou, L. & Zhao, H. 2020. Leveraging effect size distributions to improve polygenic risk scores derived from summary statistics of genome-wide association studies. *PLoS computational biology*, 16, e1007565. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007565>.
- Soriano, J.B., Kendrick, P.J., Paulson, K.R., Gupta, V., Abrams, E.M., Adedoyin, R.A., Adhikari, T.B., Advani, S.M., Agrawal, A., Ahmadian, E., Alahdab, F., Aljunid, S.M., Altirkawi, K.A., Alvis-Guzman, N., Anber, N.H., Andrei, C.L., Anjomshoa, M., Ansari, F., Antó, J.M., Arabloo, J., Athari, S.M., Athari, S.S., Awoke, N., Badawi, A., Banoub, J.A.M., Bennett, D.A., Bensenor, I.M., Berfield, K.S.S., Bernstein, R.S., Bhattacharyya, K., Bijani, A., Brauer, M., Bukhman, G., Butt, Z.A., Cámara, L.A., Car, J., Carrero, J.J., Carvalho, F., Castañeda-Orjuela, C.A., Choi, J.-Y.J., Christopher, D.J., Cohen, A.J., Dandona, L., Dandona, R., Dang, A.K., Daryani, A., Courten, B. de, Demeke, F.M., Demoz, G.T., Neve, J.-W. de, Desai, R., Dharmaratne, S.D., Diaz, D., Douiri, A., Driscoll, T.R., Duken, E.E., Eftekhari, A., Elkout, H., Endries, A.Y., Fadhil, I., Faro, A., Farzadfar, F., Fernandes, E., Filip, I., Fischer, F., Foroutan, M., Garcia-Gordillo, M.A., Gebre, A.K., Gebremedhin, K.B., Gebremeskel, G.G., Gezae, K.E., Ghoshal, A.G., Gill, P.S., Gillum, R.F., Goudarzi, H., Guo, Y., Gupta, R., Hailu, G.B., Hasanzadeh, A.,

Hassen, H.Y., Hay, S.I., Hoang, C.L., Hole, M.K., Horita, N., Hosgood, H.D., Hostiuc, M., Househ, M., Ilesanmi, O.S., Ilic, M.D., Irvani, S.S.N., Islam, S.M.S., Jakovljevic, M., Jamal, A.A., Jha, R.P., Jonas, J.B., Kabir, Z., Kasaeian, A., Kasahun, G.G., Kassa, G.M., Kefale, A.T., Kengne, A.P., Khader, Y.S., Khafaie, M.A., Khan, E.A., Khan, J., Khubchandani, J., Kim, Y.-E., Kim, Y.J., Kisa, S., Kisa, A., Knibbs, L.D., Komaki, H., Koul, P.A., Koyanagi, A., Kumar, G.A., Lan, Q., Lasrado, S., Lauriola, P., La Vecchia, C., Le, T.T., Leigh, J., Levi, M., Li, S., Lopez, A.D., Lotufo, P.A., Madotto, F., Mahotra, N.B., Majdan, M., Majeed, A., Malekzadeh, R., Mamun, A.A., Manafi, N., Manafi, F., Mantovani, L.G., Meharie, B.G., Meles, H.G., Meles, G.G., Menezes, R.G., Mestrovic, T., Miller, T.R., Mini, G.K., Mirrakhimov, E.M., Moazen, B., Mohammad, K.A., Mohammed, S., Mohebi, F., Mokdad, A.H., Molokhia, M., Monasta, L., Moradi, M., Moradi, G., Morawska, L., Mousavi, S.M., Musa, K.I., Mustafa, G., Naderi, M., Naghavi, M., Naik, G., Nair, S., Nangia, V., Nansseu, J.R., Nazari, J., Ndwandwe, D.E., Negoi, R.I., Nguyen, T.H., Nguyen, C.T., Nguyen, H.L.T., Nixon, M.R., Ofori-Asenso, R., Ogbo, F.A., Olagunju, A.T., Olagunju, T.O., Oren, E., Ortiz, J.R., Owolabi, M.O., P A, M., Pakhale, S., Pana, A., Panda-Jonas, S., Park, E.-K., Pham, H.Q., Postma, M.J., Pourjafar, H., Poustchi, H., Radfar, A., Rafiei, A., Rahim, F., Rahman, M.H.U., Rahman, M.A., Rawaf, S., Rawaf, D.L., Rawal, L., Reiner Jr., R.C., Reitsma, M.B., Roever, L., Ronfani, L., Roro, E.M., Roshandel, G., Rudd, K.E., Sabde, Y.D., Sabour, S., Saddik, B., Safari, S., Saleem, K., Samy, A.M., Santric-Milicevic, M.M., Sao Jose, B.P., Sartorius, B., Satpathy, M., Savic, M., Sawhney, M., Sepanlou, S.G., Shaikh, M.A., Sheikh, A., Shigematsu, M., Shirkoohi, R., Si, S., Siabani, S., Singh, V., Singh, J.A., Soljak, M., Somayaji, R., Soofi, M., Soyiri, I.N., Tefera, Y.M., Temsah, M.-H., Tesfay, B.E., Thakur, J.S., Toma, A.T., Tortajada-Girbés, M., Tran, K.B., Tran, B.X., Tudor Car, L., Ullah, I., Vacante, M., Valdez, P.R., van Boven, Job F. M., Vasankari, T.J., Veisani, Y., Violante, F.S., Wagner, G.R., Westerman, R., Wolfe, C.D.A., Wondafrash, D.Z., Wondmieneh, A.B., Yonemoto, N., Yoon, S.-J., Zaidi, Z., Zamani, M., Zar, H.J., Zhang, Y. & Vos, T. 2020. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of

- Disease Study 2017. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8, 585–596.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30105-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30105-3).
- Strachan, D.P. 1989. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ (Clinical research ed.)*, 299, 1259–1260. <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6710.1259>.
- Suhaimi, N.F. & Jalaludin, J. 2015. Biomarker as a research tool in linking exposure to air particles and respiratory health. *BioMed research international*, 2015, 962853. <https://doi.org/10.1155/2015/962853>.
- Sulc, J., Mounier, N., Günther, F., Winkler, T., Wood, A.R., Frayling, T.M., Heid, I.M., Robinson, M.R. & Kutalik, Z. 2020. Quantification of the overall contribution of gene-environment interaction for obesity-related traits. *Nature communications*, 11, 1385. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15107-0>.
- Suzuki, K., Tsujiguchi, H., Miyagi, S., Thi Thu Nguyen, T., Hara, A., Nakamura, H., Shimizu, Y., Hayashi, K., Yamada, Y., Minh Nguyen, P., Tao, Y., Kannon, T., Tajima, A. & Nakamura, H. 2020. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Chronic Pain: Effects of Drinking Habits. *Journal of pain research*, 13, 2987–2996.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S277979>.
- Tebbutt, S.J., James, A. & Paré, P.D. 2007. Single-nucleotide polymorphisms and lung disease: clinical implications. *Chest*, 131, 1216–1223.
<https://doi.org/10.1378/chest.06-2252>.
- Teichert, T., Vossoughi, M., Vierkötter, A., Sugiri, D., Schikowski, T., Schulte, T., Roden, M., Luckhaus, C., Herder, C. & Krämer, U. 2013. Association between traffic-related air pollution, subclinical inflammation and impaired glucose metabolism: results from the SALIA study. *PloS one*, 8, e83042.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083042>.
- The United Nations. 2019. Take Action for the Sustainable Development Goals. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/> (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).
- Thomas, D. 2010. Methods for investigating gene-environment interactions in candidate pathway and genome-wide association studies. *Annual review of public health*, 31, 21–36.
<https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.012809.103619>.
- Tian, W., Jiang, X., Tamosiuniene, R., Sung, Y.K., Qian, J., Dhillon, G., Gera, L., Farkas, L., Rabinovitch, M., Zamanian, R.T., Inayathullah, M., Fridlib, M.,

- Rajadas, J., Peters-Golden, M., Voelkel, N.F. & Nicolls, M.R. 2013. Blocking macrophage leukotriene b4 prevents endothelial injury and reverses pulmonary hypertension. *Science translational medicine*, 5, 200ra117.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006674>.
- Tularam, H., Ramsay, L.F., Muttou, S., Brunekreef, B., Meliefste, K., Hoogh, K. de & Naidoo, R.N. 2021. A hybrid air pollution / land use regression model for predicting air pollution concentrations in Durban, South Africa. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*, 274, 116513.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116513>.
- Umweltbundesamt. 2021a. Feinstaub.
<https://www.umweltbundesamt.de/themen/luft/luftschaedstoffe-im-ueberblick/feinstaub#undefined> (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).
- Umweltbundesamt. 2021b. Ozon.
<https://www.umweltbundesamt.de/themen/luft/luftschaedstoffe-im-ueberblick/ozon> (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).
- Umweltbundesamt. 2022. Stickstoffoxide.
<https://www.umweltbundesamt.de/themen/luft/luftschaedstoffe-im-ueberblick/stickstoffoxide#undefined> (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).
- van der Mei, I.A.F., Otahal, P., Simpson, S., Taylor, B. & Winzenberg, T. 2014. Meta-analyses to investigate gene-environment interactions in neuroepidemiology. *Neuroepidemiology*, 42, 39–49.
<https://doi.org/10.1159/000355439>.
- Venter, J.C., Adams, M.D., Myers, E.W., Li, P.W., Mural, R.J., Sutton, G.G., Smith, H.O., Yandell, M., Evans, C.A., Holt, R.A., Gocayne, J.D., Amanatides, P., Ballew, R.M., Huson, D.H., Wortman, J.R., Zhang, Q., Kodira, C.D., Zheng, X.H., Chen, L., Skupski, M., Subramanian, G., Thomas, P.D., Zhang, J., Gabor Miklos, G.L., Nelson, C., Broder, S., Clark, A.G., Nadeau, J., McKusick, V.A., Zinder, N., Levine, A.J., Roberts, R.J., Simon, M., Slayman, C., Hunkapiller, M., Bolanos, R., Delcher, A., Dew, I., Fasulo, D., Flanigan, M., Florea, L., Halpern, A., Hannenhalli, S., Kravitz, S., Levy, S., Mobarry, C., Reinert, K., Remington, K., Abu-Threideh, J., Beasley, E., Biddick, K., Bonazzi, V., Brandon, R., Cargill, M., Chandramouliswaran, I., Charlab, R., Chaturvedi, K., Deng, Z., Di Francesco, V., Dunn, P., Eilbeck, K., Evangelista, C., Gabrielian, A.E., Gan, W., Ge, W., Gong, F., Gu, Z.,

Guan, P., Heiman, T.J., Higgins, M.E., Ji, R.R., Ke, Z., Ketchum, K.A., Lai, Z., Lei, Y., Li, Z., Li, J., Liang, Y., Lin, X., Lu, F., Merkulov, G.V., Milshina, N., Moore, H.M., Naik, A.K., Narayan, V.A., Neelam, B., Nusskern, D., Rusch, D.B., Salzberg, S., Shao, W., Shue, B., Sun, J., Wang, Z., Wang, A., Wang, X., Wang, J., Wei, M., Wides, R., Xiao, C., Yan, C., Yao, A., Ye, J., Zhan, M., Zhang, W., Zhang, H., Zhao, Q., Zheng, L., Zhong, F., Zhong, W., Zhu, S., Zhao, S., Gilbert, D., Baumhueter, S., Spier, G., Carter, C., Cravchik, A., Woodage, T., Ali, F., An, H., Awe, A., Baldwin, D., Baden, H., Barnstead, M., Barrow, I., Beeson, K., Busam, D., Carver, A., Center, A., Cheng, M.L., Curry, L., Danaher, S., Davenport, L., Desilets, R., Dietz, S., Dodson, K., Doup, L., Ferriera, S., Garg, N., Gluecksmann, A., Hart, B., Haynes, J., Haynes, C., Heiner, C., Hladun, S., Hostin, D., Houck, J., Howland, T., Ibegwam, C., Johnson, J., Kalush, F., Kline, L., Koduru, S., Love, A., Mann, F., May, D., McCawley, S., McIntosh, T., McMullen, I., Moy, M., Moy, L., Murphy, B., Nelson, K., Pfannkoch, C., Pratts, E., Puri, V., Qureshi, H., Reardon, M., Rodriguez, R., Rogers, Y.H., Romblad, D., Ruhfel, B., Scott, R., Sitter, C., Smallwood, M., Stewart, E., Strong, R., Suh, E., Thomas, R., Tint, N.N., Tse, S., Vech, C., Wang, G., Wetter, J., Williams, S., Williams, M., Windsor, S., Winn-Deen, E., Wolfe, K., Zaveri, J., Zaveri, K., Abril, J.F., Guigó, R., Campbell, M.J., Sjolander, K.V., Karlak, B., Kejariwal, A., Mi, H., Lazareva, B., Hatton, T., Narechania, A., Diemer, K., Muruganujan, A., Guo, N., Sato, S., Bafna, V., Istrail, S., Lippert, R., Schwartz, R., Walenz, B., Yooseph, S., Allen, D., Basu, A., Baxendale, J., Blick, L., Caminha, M., Carnes-Stine, J., Caulk, P., Chiang, Y.H., Coyne, M., Dahlke, C., Mays, A., Dombroski, M., Donnelly, M., Ely, D., Esparham, S., Fosler, C., Gire, H., Glanowski, S., Glasser, K., Glodek, A., Gorokhov, M., Graham, K., Gropman, B., Harris, M., Heil, J., Henderson, S., Hoover, J., Jennings, D., Jordan, C., Jordan, J., Kasha, J., Kagan, L., Kraft, C., Levitsky, A., Lewis, M., Liu, X., Lopez, J., Ma, D., Majoros, W., McDaniel, J., Murphy, S., Newman, M., Nguyen, T., Nguyen, N., Nodell, M., Pan, S., Peck, J., Peterson, M., Rowe, W., Sanders, R., Scott, J., Simpson, M., Smith, T., Sprague, A., Stockwell, T., Turner, R., Venter, E., Wang, M., Wen, M., Wu, D., Wu, M., Xia, A., Zandieh, A. & Zhu, X. 2001. The sequence of the human

- genome. *Science (New York, N.Y.)*, 291, 1304–1351.
<https://doi.org/10.1126/science.1058040>.
- Vossoughi, M., Schikowski, T., Vierkötter, A., Sugiri, D., Hoffmann, B., Teichert, T., Herder, C., Schulte, T., Luckhaus, C., Raulf-Heimsoth, M., Casjens, S., Brüning, T. & Krämer, U. 2014. Air pollution and subclinical airway inflammation in the SALIA cohort study. *Immunity & ageing : I & A*, 11, 5.
<https://doi.org/10.1186/1742-4933-11-5>.
- WHO. 2021. WHO global air quality guidelines: Particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide, Bonn, Germany. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574594/>.
- WHO. 2022. Billions of people still breathe unhealthy air: new WHO data. <https://www.who.int/news/item/04-04-2022-billions-of-people-still-breathe-unhealthy-air-new-who-data> (Zuletzt geprüft am: 03.11.22).
- Wittkopp, S., Staimer, N., Tjoa, T., Stinchcombe, T., Daher, N., Schauer, J.J., Shafer, M.M., Sioutas, C., Gillen, D.L. & Delfino, R.J. 2016. Nrf2-related gene expression and exposure to traffic-related air pollution in elderly subjects with cardiovascular disease: An exploratory panel study. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 26, 141–149.
<https://doi.org/10.1038/jes.2014.84>.
- Wray, N.R., Yang, J., Hayes, B.J., Price, A.L., Goddard, M.E. & Visscher, P.M. 2013. Pitfalls of predicting complex traits from SNPs. *Nature reviews. Genetics*, 14, 507–515. <https://doi.org/10.1038/nrg3457>.
- Wu, A.C., Kiley, J.P., Noel, P.J., Amur, S., Burchard, E.G., Clancy, J.P., Galanter, J., Inada, M., Jones, T.K., Kropski, J.A., Loyd, J.E., Noguee, L.M., Raby, B.A., Rogers, A.J., Schwartz, D.A., Sin, D.D., Spira, A., Weiss, S.T., Young, L.R. & Himes, B.E. 2018. Current Status and Future Opportunities in Lung Precision Medicine Research with a Focus on Biomarkers. An American Thoracic Society/National Heart, Lung, and Blood Institute Research Statement. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 198, e116-e136. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1895ST>.
- Yang, G., Chen, J., Xu, F., Bao, Z., Yao, Y. & Zhou, J. 2014. Association between tumor necrosis factor- α rs1800629 polymorphism and risk of asthma: a meta-analysis. *PloS one*, 9, e99962.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099962>.

- Young, M.T., Sandler, D.P., DeRoo, L.A., Vedal, S., Kaufman, J.D. & London, S.J. 2014. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women. *Am J Respir Crit Care Med*, 190, 914–921. <https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0525OC>.
- Zhang, P., Lewinger, J.P., Conti, D., Morrison, J.L. & Gauderman, W.J. 2016. Detecting Gene-Environment Interactions for a Quantitative Trait in a Genome-Wide Association Study. *Genetic epidemiology*, 40, 394–403. <https://doi.org/10.1002/gepi.21977>.
- Zhao, Q., Kress, S., Markevych, I., Berdel, D., Berg, A. von, Gappa, M., Koletzko, S., Bauer, C.-P., Schulz, H., Standl, M., Heinrich, J. & Schikowski, T. 2021a. Air pollution during infancy and lung function development into adolescence: The GINIplus/LISA birth cohorts study. *Environment international*, 146, 106195. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106195>.
- Zhao, Q., Kress, S., Markevych, I., Berdel, D., Berg, A. von, Gappa, M., Koletzko, S., Bauer, C.-P., Schulz, H., Standl, M., Heinrich, J. & Schikowski, T. 2021b. Long-term Air Pollution Exposure Under European Union Limits and Adolescents' Lung Function: Modifying Effect of Abnormal Weight in the GINIplus and LISA Birth Cohorts. *Chest*, 160, 249–258. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.007>.
- Zhu, Z., Lee, P.H., Chaffin, M.D., Chung, W., Loh, P.-R., Lu, Q., Christiani, D.C. & Liang, L. 2018. A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases. *Nat Genet*, 50, 857–864. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0121-0>.

7 Anhang

7.1 Kohortenstudien

Die hier analysierten Kohortenstudien wurden alle von den zuständigen Ethikkommissionen genehmigt (siehe Kapitel 1.10).

7.1.1 GINIplus/LISA

GINIplus

In der prospektiven Geburtskohortenstudie GINIplus zum Einfluss von Ernährungsinterventionen sowie Umwelt- und genetischen Einflüssen auf die Allergieentwicklung wurden zwischen September 1995 und Juni 1998 insgesamt 5 991 reife und gesunde Neugeborene in zwei Regionen durchgeführt: der städtischen Region München sowie der ländlichen Region Wesel in Westdeutschland. Dabei wurden in acht verschiedenen Geburtskliniken in Wesel 3 042 Neugeborene rekrutiert. Zu Beginn wurde die Studie als zweistrangige, doppelt-verblindete und randomisierte Interventionsstudie durchgeführt, wobei mit einem Strang drei hypoallergene Präparate im Vergleich zur Standard-Kuhmilchnahrung als Kontrolle untersucht wurden und der zweite Strang rein beobachtend war. Das Ziel war es zunächst die frühkindliche Ernährung in Hinblick auf die Entwicklung von allergischen Erkrankungen zu untersuchen sowie den Verlauf atopischer Erkrankungen zu beobachten. Daten zu allergischen Erkrankungen der Eltern, Tierkontakten, detaillierten Wohnmerkmalen und sozioökonomischen Faktoren wurden bei der Rekrutierung kurz nach der Geburt mit einem Elternfragebogen erhoben. Als die Kinder etwa 1, 2, 3, 4, 6, 10, 15 und 20 Jahre alt waren, wurden ähnliche Fragebögen an die Eltern verschickt.

Die GINIplus-Studie wurde in den ersten drei Jahren hauptsächlich durch das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie (Interventionsarm) und das Helmholtz Zentrum München (ehemals GSF) (Beobachtungsarm) gefördert. Die 4-, 6-, 10- und 15-Jahres-Folgeuntersuchungen wurden aus den jeweiligen Budgets der fünf Studienzentren (Helmholtz Zentrum München (ehemals GSF), Forschungsinstitut am Marien-Hospital Wesel, LMU München, TU München und

ab 6 Jahren auch vom IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) und einem Stipendium des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (IUF Düsseldorf, FKZ 20462296) finanziert. Darüber hinaus wurde die 15-Jahres-Folgeuntersuchung von der Kommission der Europäischen Gemeinschaften, dem 7. EU-Rahmenprogramm: MeDALL-Projekt sowie von den Unternehmen Mead Johnson und Nestlé gefördert (Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt. 2022a; Schneider et al. 2018; Heinrich et al. 2012).

LISA

Der Einfluss von Lebensstilfaktoren auf die Entwicklung des Immunsystems und von Allergien in Ost- und Westdeutschland sowie Luftverschmutzung und Genetik auf die Allergieentwicklung wird in der Geburtskohortenstudie LISA untersucht. Dazu wurden 3 097 reife und gesunde Neugeborene in München, Wesel, Leipzig und Bad Honnef zwischen Juli 1997 und Januar 1999 rekrutiert. 348 Neugeborene wurden in drei verschiedenen Geburtskliniken in Wesel rekrutiert. Die Studienpopulation umfasste 55 Prozent aller potentiell einzuschließenden Kinder, die in den drei Entbindungsstationen geboren wurden. Daten zu allergischen Erkrankungen der Eltern, Tierkontakten, detaillierten Wohnmerkmalen und sozioökonomischen Faktoren wurden bei der Rekrutierung kurz nach der Geburt mit einem Elternfragebogen erhoben. Als die Kinder etwa ½, 1, 1 ½, 2, 4, 6, 10, 15 und 20 Jahre alt waren, wurden ähnliche Fragebögen an die Eltern verschickt.

Die Studie wurde in den ersten zwei Jahren hauptsächlich durch das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie, Helmholtz Zentrum München (ehemals GSF), Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung - UFZ, Leipzig und Forschungsinstitut am Marien-Hospital Wesel, Praxis für Kinder und Jugendmedizin, Bad Honnef finanziert. Die 4-, 6-, 10- und 15-Jahres-Folgeuntersuchungen wurden aus den jeweiligen Budgets der beteiligten Partner (Helmholtz Zentrum München (ehemals GSF), Helmholtz Zentrum für Umwelt Forschung - UFZ, Leipzig, Forschungsinstitut am Marien-Hospital Wesel, Praxis für Kinder und Jugendmedizin, Bad Honnef, IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf und zusätzlich durch ein Stipendium des Bundesumweltministeriums (IUF Düsseldorf, FKZ 20462296) gefördert. Darüber hinaus wurde die 15-Jahres-Folgeuntersuchung von der Kommission der Europäischen Gemeinschaften, dem 7. EU-Rahmenprogramm: MeDALL-Projekt gefördert (Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt. 2022b; Schneider et al. 2018; Heinrich et al. 2012).

Aufgrund der ähnlichen Studiendesigns und Definitionen der Gesundheitszielgrößen werden die Daten der Kohorten GINIplus und LISA oftmals gepoolt (GINIplus/LISA). Derzeit wird die Befragung im Alter von 25 Jahren durchgeführt.

7.1.2 SALIA

In der prospektiven SALIA Kohortenstudie wurden 4 874 Frauen im Alter von 55 Jahren, die in den Jahren 1985–1994 in den Regionen Ruhrgebiet Mitte und Ost sowie dem Kontrollgebiet Borken und Dülmen wohnten, rekrutiert. Ziel der Studie ist es im Zusammenhang zur Luftreinhalteplanung des Landes Nordrhein-Westfalen den Effekt von der Exposition gegenüber Feinstaub in der Außenluft auf die Lungenfunktion, auf Entzündungsreaktionen und auf Alterungsprozesse zu untersuchen. Da Männer dieser Altersgruppe und Wohnorte häufig im Bergbau beruflich gegenüber Luftverschmutzung exponiert waren, wurden nur Frauen in diese Studie einbezogen. Mehrere Folgeuntersuchungen wurden bereits durchgeführt:

- Mortalitäts-Folgeuntersuchung in den Jahren 2001–2003 (3 923 lebende Frauen)
- Fragebogen Erhebung im Jahr 2006 (n = 4 027)
- Fragebogen Erhebung sowie beispielsweise Blutabnahme, induziertes Sputum und Lungenfunktionsmessung in den Jahren 2007–2010 (n = 834)
- Fragebogen Erhebung im Jahr 2017 (n = 334)
- Fragebogen Erhebung und beispielsweise Hautuntersuchung in den Jahren 2018–2019 (n = 224)
- SALIA Family- die Familienstudie: Befragung und Untersuchung von Familienangehörigen der Frauen

Gefördert wurde die SALIA Studie durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, das Umweltministerium des Landes Nordrhein-Westfalen, das Bundesumweltamt, die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung sowie das Bundesministerium für Bildung und Forschung (Schneider et al. 2018; Teichert et al. 2013).

Derzeit wird ein Projekt zur Untersuchung von SARS-CoV-2 Infektionen im Zusammenhang zu chronischen Erkrankungen, Umwelteinflüssen und genetischen Faktoren durchgeführt, welches von der Deutschen Forschungsgemeinschaft seit dem Jahr 2021 gefördert wird (Deutsche Forschungsgemeinschaft. 2022).

7.1.3 Shika Studie

In der Shika Studie wurden in den Jahren von 2011 bis 2016 in vier Modellgebieten in der Stadt Shika in Japan 4 544 Erwachsene, die älter als 40 Jahre waren, rekrutiert. In den Jahren 2018 und 2019 sind Folgeuntersuchungen durchgeführt worden (Narukawa et al. 2021; Suzuki et al. 2020).

7.2 Nutzungslizenzen

7.2.1 Publikation 1

Die Publikation *Chronic air pollution-induced subclinical airway inflammation and polygenic susceptibility* (Kress, Wigmann et al. 2022) wurde unter einer *Creative Commons Attribution 4.0 International License* in der Fachzeitschrift *Respiratory Research* veröffentlicht (siehe <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>). Es wurden keine Änderungen an der originalen Veröffentlichung vorgenommen.

Unter der Angabe der Autor:innen, der Fachzeitschrift, der Verlinkung zur *Creative Commons License* und unter Angabe, ob Änderungen vorgenommen wurden, ist die Verwendung, das Teilen, die Anpassung, die Verbreitung sowie die Reproduktion in jedem Medium oder Format erlaubt.

7.2.2 Publikation 2

Die Publikation *Airway inflammation in adolescents and elderly women: Chronic air pollution exposure and polygenic susceptibility* (Kress, Kilanowski et al. 2022)

in der Fachzeitschrift *Science of the Total Environment* im Verlag Elsevier beinhaltet das Recht für Autor:innen unter vollständiger Zitation des Artikels diesen Artikel für wissenschaftliche Zwecke zu verwenden und zu teilen. Darunter fällt auch die Einbringung in einer Dissertation, wenn diese nicht kommerziell veröffentlicht wird (siehe <https://www.elsevier.com/about/policies/copyright#Author-rights>).

7.2.3 Publikation 3

Die Publikation *The role of polygenic susceptibility on air pollution-associated asthma between German and Japanese elderly women* (Kress, Hara et al. 2022) wurde unter einer *Creative Commons Attribution 4.0 International License* in der Fachzeitschrift *International Journal of Environmental Research and Public Health* veröffentlicht (siehe <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>). Es wurden keine Änderungen an der originalen Veröffentlichung vorgenommen.

Unter der Angabe der Autor:innen, der Fachzeitschrift, der Verlinkung zur *Creative Commons License* und unter Angabe, ob Änderungen vorgenommen wurden, ist die Verwendung, das Teilen, die Anpassung, die Verbreitung sowie die Reproduktion in jedem Medium oder Format erlaubt.

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Tamara Schikowski für die Möglichkeit in ihrer Arbeitsgruppe zu diesem interessanten Thema promovieren zu können. Ich danke ihr besonders für die Möglichkeit und ihre Unterstützung mich aktiv in internationale Projekte einzubringen, ihr Vertrauen Probleme selber lösen zu können sowie die Möglichkeit jederzeit alle Fragen stellen und diskutieren zu können.

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Klaus Unfried und meinem Co-Betreuer Herrn Professor Dr. Holger Schwender für deren Bereitschaft meine Arbeit zu betreuen sowie für wertvolle Diskussionen und Unterstützungen, durch die ich mein Promotionsthema von einem größeren Blickwinkel betrachten konnte.

Ich möchte mich herzlich bei allen Kolleginnen und Kollegen in meiner Arbeitsgruppe am IUF bedanken, die mich tatkräftig unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt dabei Frau Elke Link für ihren kompetenten und präzisen Überblick sowie alle hilfreichen und humorvollen Unterstützungen. Frau Dr. Claudia Wigmann und Herrn Professor Dr. Qi Zhao danke ich sehr für die methodische Zusammenarbeit, insbesondere bei der Aufbereitung der Gendaten. Ebenso möchte ich Herrn Professor Dr. Michael Abramson für die hilfreichen Anmerkungen zu den Manuskripten sehr danken.

Ich bedanke mich herzlich bei allen Proband:innen sowie allen Mitarbeiter:innen, die ermöglicht haben die Kohortenstudien durchzuführen und auszuwerten.

Ich danke herzlich Frau Professorin Dr. Susanne Moebus für ihren Vorschuss an Vertrauen und die strukturierte fachliche und methodische Einführung in die Umweltepidemiologie. Ebenso danke ich herzlich Frau PD Dr. Odile Sauzet für das Heranführen an die Statistiksoftware R und die sehr gute Vermittlung von statistischen Methoden.

Ganz besonders herzlich möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freundinnen und Freunden bedanken, die mir all das ermöglicht haben und mir stets Rückhalt bieten.