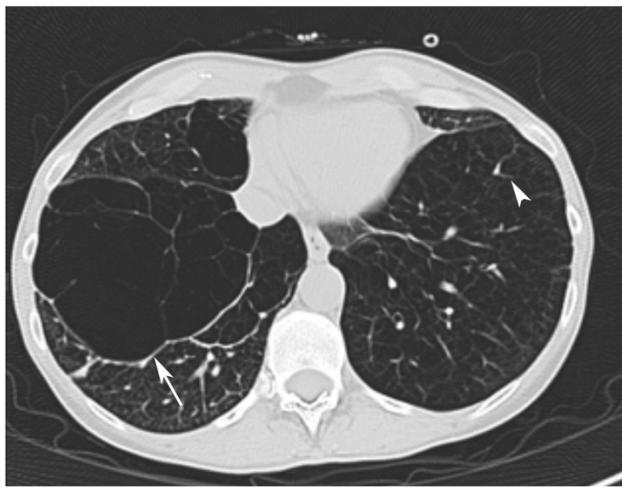


Patient's thoracic CT scan



**Supplementary Fig. 1.** Representative image of the patient's thoracic CT showing lower lobes of the lung involved with extensive emphysema, with loss of normal lung tissue density (arrowhead) and large bulla formation (arrow).

**Supplementary Table S1.** SNPs within *IGSF3* associated with COPD phenotypes.

COPD-NW														COPD-AA													
DNP (IGSF3 +/- 2 kbp)	BP (ORCH3 +/- 2 kbp)	Loc	Chr	St	SE	$\chi^2$ value	P(Het)	Conf 2.5%	Conf 97.5%	N	Pdr	Chr	St	SE	$\chi^2$ value	P(Het)	Conf 2.5%	Conf 97.5%	N	Pdr							
#3308747		11710415	CDSB	0.12	0.06	1.88	0.06	0.00	0.00	5037	0.22		0.05	0.07	0.76	0.45	0.06	0.00	0.22	0.91							
#1370501		11710415	CDSB	0.08	0.04	0.51	0.05	0.00	0.00	5036	0.22		0.05	0.07	0.76	0.45	0.06	0.00	0.22	0.91							
#1414272		11711588	Genomic	0.02	0.04	0.49	0.03	-0.07	0.11	5035	0.06		0.04	0.09	0.51	0.61	0.12	0.21	2729	0.91							
#6687084		11712003	Intronc							5034	0.01		0.12	0.12	0.91												
#3308747		11712003	CDSB	0.08	0.05	0.55	0.58	-0.12	0.07	5027	0.06		0.08	0.09	1.71	0.14	0.08	0.00	0.22	0.91							
#4702791		117122130	Duan 11	0.02	0.05	0.03	0.07	-0.11	0.10	5028	0.05		0.05	0.06	0.39	0.70	-0.10	0.15	2722	0.91							
#1207622		117126512	Genomic							5023	0.06		0.15	0.13	0.93	0.44	0.06	0.00	0.22	0.91							
#1750561		117126512	CDSB	0.08	0.05	0.56	0.59	-0.07	0.15	5023	0.06		0.15	0.14	0.93	0.30	0.45	0.13	2725	0.91							
#1750561		117126512	Intronc							5024	0.08		0.18	0.18	0.93	0.27	0.45	0.13	2725	0.91							
#573040		117128172	Intronc	0.05	0.04	1.17	0.34	-0.03	0.13	5035	0.07		0.03	0.09	0.34	0.73	-0.15	0.21	2728	0.91							
#1327372		11712559	Intronc							5036	0.20		0.15	0.14	0.93	0.10	0.49	0.00	2729	0.91							
#6687084		11710451	CDSB	0.08	0.05	0.54	0.56	-0.07	0.15	5037	0.06		0.08	0.09	1.33	0.14	0.06	0.00	0.22	0.91							
#1981183		11710451	Intronc	0.02	0.05	0.34	0.32	-0.07	0.15	5037	0.06		0.16	0.14	1.22	0.23	0.43	0.11	2729	0.91							
#1207622		11720336	Intronc	0.05	0.05	1.13	0.26	-0.07	0.15	5023	0.07	0.08	0.08	0.21	0.91	0.07	0.23	2721	0.91								
#599502		11721254	M320281	0.04	0.06	0.68	0.60	-0.07	0.15	5003	0.06		-0.15	0.14	-1.05	0.30	0.45	0.13	2725	0.91							
#1750561		11721254	CDSB	0.05	0.06	0.68	0.60	-0.07	0.15	5003	0.06		0.08	0.09	0.49	0.30	0.45	0.13	2725	0.91							
#6687084		117220931	Genomic							5004	0.06		0.09	0.04	0.62	0.12	0.23	0.00	0.22	0.91							
#6687084		117220931	Intronc							5009	0.22		-0.06	0.11	-0.67	0.87	0.28	0.16	2724	0.91							
<b>Highly Significant SNPs</b>																											
DNP (IGSF3 +/- 20 kbp)	BP (ORCH3 +/- 20 kbp)	Loc	Chr	St	SE	$\chi^2$ value	P(Het)	Conf 2.5%	Conf 97.5%	N	Pdr	Chr	St	SE	$\chi^2$ value	P(Het)	Conf 2.5%	Conf 97.5%	N	Pdr							
#3308747		11710415	CDSB	-0.22	0.09	2.48	0.01	-0.59	0.05	6032	0.05		0.03	0.10	0.34	0.73	-0.16	0.22	2059	0.94							
#1750561		11710415	CDSB	0.05	0.02	0.43	0.03	-0.19	0.15	6031	0.05		0.03	0.10	0.34	0.73	-0.16	0.22	2059	0.94							
#1414272		11711588	Genomic	0.14	0.06	2.42	0.03	0.03	0.25	6030	0.05		-0.03	0.11	-0.24	0.81	-0.25	0.20	2070	0.94							
#6687084		11712003	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6020	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1750561		11712003	CDSB	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6020	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#4702791		117122130	Duan 11	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1207622		117126512	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1750561		117126512	CDSB	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1327372		117128172	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#573040		117128172	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1327372		11712559	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#573040		11712559	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1327372		117128172	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#573040		117128172	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1327372		11712559	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#573040		11712559	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1327372		117128172	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#573040		117128172	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1327372		11712559	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#573040		11712559	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1327372		117128172	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#573040		117128172	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1327372		11712559	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#573040		11712559	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1327372		117128172	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#573040		117128172	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1327372		11712559	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#573040		11712559	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1327372		117128172	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#573040		117128172	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1327372		11712559	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#573040		11712559	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1327372		117128172	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#573040		117128172	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1327372		11712559	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#573040		11712559	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03	0.03	0.25	6021	0.05		-0.04	0.11	-0.38	0.70	-0.26	0.18	2068	0.94							
#1327372		117128172	Intronc	0.14	0.06	2.40	0.03</																				

**Supplementary Table ST2.** Gene enrichment linked to subcellular localization in subject differentially expressed in patient versus control lymphoblastoids

GO cellular component complete	N (patient)	N (control)	Expected	Fold	+/-	raw P	FDR
						Enrichment	value
<i>endoplasmic reticulum chaperone complex</i>	11	5	0.39	12.86	+	1.46E-04	6.75E-03
<i>ubiquitin conjugating enzyme complex</i>	9	4	0.32	12.58	+	7.52E-04	2.79E-02
<i>endoplasmic reticulum exit site</i>	27	7	0.95	7.34	+	1.26E-04	6.42E-03
<i>rough endoplasmic reticulum membrane</i>	29	6	1.02	5.85	+	1.08E-03	3.66E-02
<i>U2-type precatalytic spliceosome</i>	43	7	1.52	4.61	+	1.46E-03	4.65E-02
<i>melanosome</i>	106	15	3.75	4	+	1.62E-05	9.73E-04
<i>proteasome complex</i>	67	9	2.37	3.8	+	1.11E-03	3.70E-02
<i>large ribosomal subunit</i>	125	13	4.42	2.94	+	9.04E-04	3.12E-02
<i>mitochondrial protein complex</i>	272	22	9.61	2.29	+	5.52E-04	2.12E-02
<i>focal adhesion</i>	404	31	14.28	2.17	+	1.34E-04	6.51E-03
<i>extracellular exosome</i>	2097	133	74.11	1.79	+	1.03E-10	1.10E-08
<i>membrane protein complex</i>	1203	66	42.51	1.55	+	7.63E-04	2.78E-02