

# 全基因组关联研究在复杂性疾病遗传研究中的应用

郭园园 肖 力 孙 林<sup>△</sup> 刘伏友<sup>△</sup>

(中南大学湘雅二医院肾内科,中南大学肾脏病研究所 湖南 长沙 410011)

**摘要** 在过去的几年中,人们应用全基因组关联研究(genomewide association studies,GWAS)对多种人类复杂性疾病及性状进行研究,如糖尿病、肿瘤、心血管疾病、神经精神系统疾病、自身免疫性疾病等,且已经鉴定出大量与之密切相关的遗传变异,为进一步探索人类复杂性疾病的遗传特征提供重要线索。但是,由于影响复杂性疾病的因素较多,许多已发现遗传变异对疾病贡献较小,作用机制尚不清楚,现全基因组关联研究亦存在许多问题。今本文就 GWAS 在复杂性疾病中的应用做一综述,并就其前景做一展望。

**关键词** 全基因组关联研究;复杂性疾病;单核苷酸多态性

**中图分类号** Q78 R394 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2012)04-791-04

## Application of Genomewide Association Studies in Complex Human Disease

GUO Yuan-yuan, XIAO Li, SUN Lin<sup>△</sup>, LIU Fu-you<sup>△</sup>

(Research Institute of Nephrology, Department of Nephrology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

**ABSTRACT:** In the past few years, people have been researching many kinds of complex human diseases and traits with genomewide association studies(GWAS), such as diabetes, tumor, cardiovascular disease, neuropsychiatric disorder, autoimmune disease, and so on, and have identified a large number of closely related genetic variation, providing important clues for further exploring the genetic characteristics of complex human disease. However, due to many factors affect complex disease, many have found genetic variations have little contribution to disease, and the mechanism is unclear, GWAS remains many problems. In this paper, we present an overview of GWAS in complex disease, and the prospect is discussed.

**Key words:** Genomewide association studies; Complex disease; Single nucleotide polymorphism

**Chinese Library Classification(CLC):** Q78 R394 **Document code:** A

**Article ID:**1673-6273(2012)04-791-04

复杂性疾病是指由于许多遗传和环境因素的共同作用引起的疾病,与单基因遗传病不同,每个因素在疾病的发生中所起作用甚微。因此,分析发现并鉴定这些影响"复杂性疾病"的遗传变异困难重重<sup>[1]</sup>。既往,人们常利用候选基因关联分析对常见复杂性疾病进行研究,但其需预先构建特定基因或位点与疾病相关的假设,在分析基因组遗传变异与疾病关系时有较大偏差。全基因组关联研究 (genomewide association studies, GWAS)可以同时检测全基因组的遗传信息,无需构建任何假设,一段时间以来,人们希望其能够成功解开许多人类复杂性疾病的遗传基础。

### 1 GWAS 的基本原理

全基因组关联分析是应用人类基因组中数以百万计的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)为标记进行病例-对照关联分析,以期发现影响复杂性疾病发生的遗传特征的一种新策略<sup>[2]</sup>。它是基于"常见疾病-常见变异"的假设,即遗传因素对常见疾病易感性的影响归咎于在超过 1%

-5%的人群中出现有限数量的变异<sup>[3]</sup>。其原理与候选基因关联分析基本一致,即通过比较受检的 SNP 标记的某一等位基因频率在病例组和对照组间有无显著性差异,从而做出该 SNP 是否与疾病关联的判断。

### 2 GWAS 的研究方式及技术特点

近年来两个新进展使 GWAS 变得具有可行性。首先是国际基因组单倍体图谱计划,它包括了四个人口样本全基因变异及连锁不平衡的模式,便利了关联研究的设计和分析<sup>[4]</sup>。其次是密集基因分型芯片的建立,它包含几十万单核苷酸多态性(SNPs),很好的覆盖了人类基因组,首次意味着 GWAS 在技术和经济上具有可行性。

据估计,1000 万个常见 SNPs 是以整块的形式传递给后代,因此,对每个区块内少数特殊的 SNP--或称为标签 SNP 进行基因分型,就可以反映出绝大多数 SNP 的遗传信息<sup>[5]</sup>。GWAS 需要巨额数目的相关性检测(至少每个 SNP 一次),且所需样本量非常大,因为统计学的门槛非常严格。一个常用的控制数目的方法为分层设计,在一个 GWAS 中发现有意义的 SNPs 子集(初筛试验),在第二级 GWAS 中对这个子集进行基因分型(重复试验),得到一个更小的有意义的子集,然后在第三级 GWAS 中进行基因分型(再次重复试验)<sup>[6]</sup>。这个过程可以减少假阳性及假阴性结果的发生。当基因变异并未导致功能障

**作者简介** 郭园园(1985-),女,博士研究生,住院医师,主要研究方向:肾内,Tel:15874992064 E-mail:guoyy85@yahoo.com.cn

**△通讯作者** 刘伏友 E-mail:lfy410@yahoo.com.cn; 孙林 E-mail:sunlinwu11@163.com

(收稿日期:2011-07-13 接受日期:2011-08-09)

碍出现时,最可靠的检验遗传关联的方法是对这种关联进行重复验证,尤其是在大样本人群中得到证实<sup>[7]</sup>。

### 3 GWAS 在复杂性疾病研究中的应用

2005 年《Science》杂志报道了第一项与年龄相关的视网膜黄斑变性的 GWAS 研究成果<sup>[8]</sup>,到目前为止,目前,各国科学家在多种复杂疾病和性状中开展了大量的 GWAS 研究,几乎涵盖了包括内分泌障碍、心血管疾病、癌症、精神性疾病、免疫性疾病以及感染性疾病等在内的大量人类常见的复杂疾病及常见性状,发现了 3000 多个与疾病相关的遗传变异。现对其部分疾病进行简单介绍如下。

#### 3.1 糖尿病

1 型糖尿病(Type 1 Diabetes, T1D) :GWAS 研究发现多个与 T1D 相关的位点,其中部分位点与已知的 T1D 易感基因有关,如 HLA(human leukocyte antigen) ,IFIH1(Interferon-induced helicase C domain-containing protein 1) ,CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) 等<sup>[9-11]</sup>。2 型糖尿病(Type 2 Diabetes, T2D) :T2D 一直是 GWAS 研究的焦点,首批 GWAS 研究在一些新的基因区域发现多个 T2D 相关 SNPs 位点,随后,在此基础上进行的 Meta 分析又鉴定出 6 个易感位点,到目前发现 17 个确定与 T2D 关联的基因区域,包括 IGF2BP2 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2)、CDKN2A-2B (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A-2B) 等。在欧洲人群中与 T2D 关联最强的基因区域为 TCF7L2 (Wnt-signaling pathway member transcription factor 7-like2),发现于 2006 年<sup>[12]</sup>;然而在中国和日本人群中,最强的关联基因区域为编码电压门控钾通道,KAQ 样亚族成员 1(KCNQ1)<sup>[13]</sup>。除了 FTO(fat mass and obesity-associated gene),所有 GWAS 发现的 T2D 相关基因可能在胰岛 β 细胞发育和功能维持方面起到重要作用,影响胰岛素的分泌。FTO 是在 T2D GWAS 研究中发现,后被证明在胰岛素抵抗中发挥作用,主要是肥胖的危险因子<sup>[14]</sup>。

#### 3.2 冠心病

自 2007 年以来,冠心病(Coronary Artery Disease, CAD)的 GWAS 在世界范围内展开,数个研究均发现 9p21 基因座与 CAD 明显相关,是最强的易感基因座。2007 年 6 月,英国人群中的 WTCCC 研究发现,在包含肿瘤抑制基因 CDKN2A 与 CDKN2B 编码序列的 9p21.3 基因座区域内,多态位点 rs1333049 与高加索人群冠心病显著相关,这一结果在德国心肌梗死家族研究中进行重复并得到证实,且在日本和韩国人群中得到同样结果<sup>[15-17]</sup>;一个以渥太华心脏病研究人群样本为基础的 GWAS 发现,9p21 基因座上 rs10757274 与 rs2383206 两个位点与冠心病显著相关<sup>[18]</sup>;同时,在冰岛人群中开展的一项心肌梗死方面 GWAS 研究发现,9p21 区域内 rs10757278 与冠心病关联非常显著<sup>[19]</sup>。2009 年,心肌梗死遗传学协作组(MI-Gen)主导的一项大样本多中心合作 GWAS 研究发现 9 个 SNPs 位点达到全基因组关联显著水平,其中包括 3 个新发现的心肌梗死相关基因位点:rs9982601 (位于 21q22 区域 MRPS6-SLC5A3-KCNE2 附近),rs12526453 (位于 6p24 区域 PHACTR1 基因内部)和 rs6725887(位于 2q33 区域 WDR12 基因内部)<sup>[20]</sup>。一个针对中国汉族人群的 GWAS 研究发现位于

6p24.1 基因座的位点 rs6903956 与冠心病相关<sup>[21]</sup>。需要注意的是,目前发现 9p21 区域内的 SNPs 变异与多种疾病相关,如 T2D、缺血性脑卒中等<sup>[22,23]</sup>。

#### 3.3 癌症

GWAS 在癌症领域的首次报道为 2007 年 4 月在《Nature Genetics》上同时发表的 2 篇关于前列腺癌的 GWAS 结果,到目前为止已经有几十种癌症的 GWAS 研究<sup>[24]</sup>。在乳腺癌研究中,发现十几种位于基因内或基因间的易感位点乳腺癌的发生相关,如位于 FGFR2(fibroblast growth factor receptor 2) ,TOX3 (TOX high mobility group box family member 3) ,MAP3K1(Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1) ,1p11.2 2q35,8q24.21 等<sup>[25]</sup>。多个易感位点如 rs2981582 (位于 10q26.13 区域 FGFR2 基因内)的多态性与乳腺癌易感性的关联在不同种族的人群中得到了重复验证<sup>[26]</sup>。近几年关于肺癌的 GWAS 研究发现三个与肺癌相关的位点变异,分别位于 15q25 5p15.33 及 6p21.33<sup>[27,28]</sup>。位于染色体 15q24-25 区域上编码 nAChRs (nicotinic acetylcholine receptors) 的候选基因簇 CHRNA3-CHRNA5-CHRNA4 (cholinergic receptor, nicotinic, α3, α5 and β4) 上的 SNPs 变化与每日吸烟量、尼古丁依赖及肺癌发病相关,这一结果分别在包括中国在内的多个国家的研究中得以证实<sup>[27,29-31]</sup>。

#### 3.4 精神疾病

近 4 年来精神疾病的全基因组关联研究发展非常迅速,结果涉及多种常见精神疾病,如阿尔茨海默病、精神分裂症、重症抑郁障碍以及双向情感障碍等。阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD) :早期十余个有关 AD 的 GWAS 研究,由于样本量等关系,几乎所有的研究都证实染色体 19 上 APOE(Apolipoprotein E)基因与 AD 相关,且基本没有确定新的有意义的相关基因<sup>[32]</sup>。后采用多中心合作方式,扩大样本量,然后对各中心结果进行 Meta 分析,发现除 APOE 基因外,在 CLU(clusterin)、PICALM (Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein)、CR1 (complement component 3b/4b receptor 1) 及 BIN1(Myc box-dependent-interacting protein 1) 上的易感位点也与 AD 相关<sup>[33]</sup>。重度抑郁障碍(Major Depressive Disorder, MDD) :到目前为止,数个有关 MDD 的 GWAS 研究及 Meta 分析尚未发现有意义的得到重复证实的易感位点,提示寻找 MDD 的易感位点难度更大,原因可能为遗传度较低,环境因素所占比重较大<sup>[34,35]</sup>。精神分裂症(Schizophrenia) :2008 年一个针对英国人群的 GWAS 及追踪病例对照研究发现位于 2q32.1 上 ZNF804A(Zinc finger protein 804A)基因内的位点 rs1344706 与精神分裂症显著相关<sup>[36]</sup>,后来两个 Meta 分析及一个针对欧洲人群的研究均支持这一结果<sup>[37-39]</sup>。

#### 3.5 自身免疫性疾病

类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA) :GWAS 研究增加了 10 多个与 RA 相关的新位点,使已知的 RA 相关位点达到 30 多个,能够解释 ACPA 阳性 RA 易感性 50-60%、ACPA 阴性 RA 易感性 30-50%的遗传变异<sup>[40]</sup>。除性别外,RA 的主要遗传因素为位于 6p21.3 的 HLA 基因,其中关联最强的为 HLA-DRB1,一个以北美和瑞典人群为样本的 GWAS 研究及

针对英国人群的 WTCCC 均证实 HLA-DRB1 基因中有很多 RA 易感位点<sup>[15,41]</sup>。另外, 数个 GWAS 研究确定了约 10 个与 RA 相关的非 HLA 抗原基因, 如 PTPN22(Protein tyrosine phosphates, non-receptor type 22)、CCR6 (C-C Chemokine Receptor 6)、TAGAP (The Apocalyptic Game About Penguins) 以及 PAD14 单倍体等<sup>[42,43]</sup>。一个 GWAS 研究 Meta 分析确定了 7 个新的 RA 相关位点, 均临近具有免疫功能的基因, 包括 gp130 (Glycoprotein 130)、SPRED2(Sprouty-related, EVH1 domain-containing protein 2)、RBPJ (Recombining binding protein suppressor of hairless)、CCR6、IRF(Interferon Regulatory Factor)及 PXX(PX domain containing serine/threonine kinase), 其中 CCR6 在另一 GWAS 研究中也得到证实, 它不仅与 RA 相关, 还与 Graves 病、Crohn 病及趋化因子水平相关<sup>[42,44]</sup>。R Chen 等进行的 GWAS 研究确定 TAGAP 与 RA 显著相关, 同时其它研究证实 TAGAP 上有乳糜泻及 1 型糖尿病的易感位点<sup>[45]</sup>。这提示不同的疾病可能有着共同的发病机制。

#### 4 问题及展望

过去的 6 年里, GWAS 在人类复杂性疾病方面的应用取得了许多成果, 发现了大量相关易感基因或位点。但同时, 许多问题开始引起人们关注, 比如已确认的变异对疾病的遗传贡献较小, 不能发现罕见变异、结构变异、其它形式的染色体变异、基因间的相互作用以及基因环境因素之间的相互作用<sup>[46]</sup>; 在 GWAS 研究中确认的位点中, 仅 12%位于基因编码区或与其有不连锁平衡, 大约 40%位于基因间区域, 另外 40%位于非编码的内含子区, 没有明确的与疾病发生机制相关的功能<sup>[47]</sup>。因此, 虽然 GWAS 在寻找鉴定显著关联的易感位点方面发挥很大作用, 确认这些关联的功能基础, 比如了解内含子及基因间区域的变异如何影响基因表达及蛋白编码, 以便对疾病进行合适的干预治疗仍有许多工作要做<sup>[48]</sup>。令人鼓舞的是, 随着高通量技术的不断涌现及成熟, 以及多中心合作样本量的增加, GWAS 研究的应用将更加简易及普遍, 其应用价值将越来越高。目前, 部分 GWAS 研究已不再着眼于仅仅寻找遗传位点, 而是基于生物途径进行研究, 即利用基因生物功能信息对 GWAS 资料进行分析, 以发现易感途径及相关基因<sup>[49]</sup>。另外, GWAS 也被应用到疾病治疗及药物副作用方面, 为患者个体化治疗提供了遗传信息<sup>[50]</sup>。因此, 在未来, GWAS 研究将有可能极大推动疾病早期诊断、个体化治疗和药物基因组学的研究及应用。

#### 参考文献(References)

- [1] Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease[J]. N Engl J Med, 2010, 363(2): 166-176
- [2] Yan WL. [Genome-wide association study on complex diseases: study design and genetic markers][J]. Yi Chuan, 2008, 30(4): 400-406
- [3] Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease[J]. Trends Genet, 2001, 17(9): 502-510
- [4] A haplotype map of the human genome [J]. Nature, 2005, 437(7063): 1299-1320
- [5] Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, et al. The structure of haplotype blocks in the human genome[J]. Science, 2002, 296(5576): 2225-2229
- [6] Hoover RN. The evolution of epidemiologic research: from cottage industry to "big" science[J]. Epidemiology, 2007, 18(1): 13-17
- [7] Chanock SJ, Manolio T, Boehnke M, et al. Replicating genotype-phenotype associations[J]. Nature, 2007, 447(7145): 655-660
- [8] Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration [J]. Science, 2005, 308(5720): 385-389
- [9] Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes[J]. Nat Genet, 2009, 41(6): 703-707
- [10] Grant SF, Qu HQ, Bradfield JP, et al. Follow-up analysis of genome-wide association data identifies novel loci for type 1 diabetes [J]. Diabetes, 2009, 58(1): 290-295
- [11] Concannon P, Chen WM, Julier C, et al. Genome-wide scan for linkage to type 1 diabetes in 2,496 multiplex families from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium[J]. Diabetes, 2009, 58(4): 1018-1022
- [12] Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes[J]. Nat Genet, 2006, 38(3): 320-323
- [13] Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T, et al. SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations[J]. Nat Genet, 2008, 40(9): 1098-1102
- [14] Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity[J]. Science, 2007, 316(5826): 889-894
- [15] Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls [J]. Nature, 2007, 447 (7145): 661-678
- [16] Hinohara K, Nakajima T, Takahashi M, et al. Replication of the association between a chromosome 9p21 polymorphism and coronary artery disease in Japanese and Korean populations [J]. J Hum Genet, 2008, 53(4): 357-359
- [17] Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease [J]. N Engl J Med, 2007, 357(5): 443-453
- [18] McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease [J]. Science, 2007, 316(5830): 1488-1491
- [19] Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction[J]. Science, 2007, 316(5830): 1491-1493
- [20] Kathiresan S, Voight BF, Purcell S, et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants[J]. Nat Genet, 2009, 41(3): 334-341
- [21] Wang F, Xu CQ, He Q, et al. Genome-wide association identifies a susceptibility locus for coronary artery disease in the Chinese Han population[J]. Nat Genet, 2010, 43(4): 345-349
- [22] Cheng X, Shi L, Nie S, et al. The same chromosome 9p21.3 locus is associated with type 2 diabetes and coronary artery disease in a Chinese Han population[J]. Diabetes, 2010, 60(2): 680-684
- [23] Gschwendtner A, Bevan S, Cole JW, et al. Sequence variants on chromosome 9p21.3 confer risk for atherosclerotic stroke [J]. Ann Neurol, 2009, 65(5): 531-539

- [24] Yeager M, Orr N, Hayes RB, et al. Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24 [J]. *Nat Genet*, 2007,39(5):645-649
- [25] Ioannidis JP, Castaldi P, Evangelou E. A compendium of genome-wide associations for cancer: critical synopsis and reappraisal [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010,102(12):846-858
- [26] Loizidou MA, Hadjisavvas A, Ioannidis JP, et al. Replication of genome-wide discovered breast cancer risk loci in the Cypriot population [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010
- [27] Amos CI, Wu X, Broderick P, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1 [J]. *Nat Genet*, 2008,40(5):616-622
- [28] Wang Y, Broderick P, Webb E, et al. Common 5p15.33 and 6p21.33 variants influence lung cancer risk [J]. *Nat Genet*, 2008,40 (12): 1407-1409
- [29] Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease [J]. *Nature*, 2008,452(7187):638-642
- [30] Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25 [J]. *Nature*, 2008,452(7187):633-637
- [31] Zheng X, Duan W, Xu J, et al. Functionally significant nicotine acetylcholine receptor subunit alpha5 promoter haplotypes are associated with susceptibility to lung cancer in Chinese [J]. *Cancer*, 2011
- [32] Sherva R, Farrer LA. Power and pitfalls of the genome-wide association study approach to identify genes for Alzheimer's disease [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2011,13(2):138-146
- [33] Jun G, Naj AC, Beecham GW, et al. Meta-analysis confirms CR1, CLU, and PICALM as Alzheimer disease risk loci and reveals interactions with APOE genotypes [J]. *Arch Neurol*, 2010,67 (12): 1473-1484
- [34] Lewis CM, Ng MY, Butler AW, et al. Genome-wide association study of major recurrent depression in the U.K. population [J]. *Am J Psychiatry*, 2010,167(8):949-957
- [35] Wray NR, Pergadia ML, Blackwood DH, et al. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned [J]. *Mol Psychiatry*, 2010
- [36] O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up [J]. *Nat Genet*, 2008,40(9):1053-1055
- [37] Steinberg S, Mors O, Borglum AD, et al. Expanding the range of ZNF804A variants conferring risk of psychosis [J]. *Mol Psychiatry*, 2011,16(1):59-66.
- [38] Williams HJ, Norton N, Dwyer S, et al. Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2011,16 (4): 429-41
- [39] Zhang F, Chen Q, Ye T, et al. Evidence of Sex-Modulated Association of ZNF804A with Schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69 (10):59-66
- [40] de Vries R. Genetics of rheumatoid arthritis: time for a change! [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011,23(3):227-232
- [41] Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, et al. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis--a genomewide study [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(12): 1199-209
- [42] Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, et al. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility [J]. *Nat Genet*, 2010,42(6):515-519
- [43] Briggs FB, Ramsay PP, Madden E, et al. Supervised machine learning and logistic regression identifies novel epistatic risk factors with PTPN22 for rheumatoid arthritis [J]. *Genes Immun*, 2010,11 (3): 199-208
- [44] Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci [J]. *Nat Genet*, 2010,42(6):508-514
- [45] Chen R, Stahl EA, Kurreeman FA, et al. Fine mapping the TAGAP risk locus in rheumatoid arthritis [J]. *Genes Immun*, 2011
- [46] Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases [J]. *Nature*, 2009,461(7265):747-753
- [47] Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009,106 (23): 9362-9367
- [48] Hardy J, Singleton A. Genomewide association studies and human disease [J]. *N Engl J Med*, 2009,360(17):1759-1768
- [49] Wang K, Li M, Hakonarson H. Analysing biological pathways in genome-wide association studies [J]. *Nat Rev Genet*, 2010,11 (12): 843-854
- [50] Daly AK. Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms [J]. *Biochem J*, 2010,429(3):435-449