

基于全基因组关联的中国常见肿瘤遗传病因学研究

常江 卫丽绚 吴晨 于典科 谭文 林东昕*

(中国医学科学院肿瘤医院病因及癌变研究室, 北京 100021)

摘要 肿瘤是基因-环境交互作用引起的复杂性疾病。在同样的环境暴露下, 不同遗传背景的个体发生肿瘤的风险有很大差异。研究肿瘤相关遗传因素对理解肿瘤发生发展乃至诊断治疗都有重要意义。近年来发展的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)可在全基因组范围内发现与复杂疾病或表型关联的遗传因素, 为复杂疾病遗传学研究提供了强有力的手段。欧美研究者运用全基因组关联研究的方法, 对各种常见肿瘤进行了研究, 获得了重要成果。2010年以来, 中国科学家在国际核心期刊发表了一系列高水平的肿瘤全基因组关联研究成果, 在中国常见肿瘤的遗传病因学研究方面取得了重要进展。

关键词 全基因组关联研究, 肿瘤, 遗传因素

学科分类号 R73

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00237

近百年的科学研究表明, 癌症是基因-环境交互作用引起的复杂性疾病, 但在同样的环境暴露下, 不同个体发生癌症的风险有很大差异。一些人一辈子不患癌症, 而另一些人在其一生中则患各种癌症, 这种差异与个体的遗传易感因素有关。因此, 研究癌症的遗传病因学对揭示癌症发生的机理, 对癌症的个体化预防具有重要意义。此外, 癌症遗传易感因素往往也是癌症进展的重要因素, 所以揭示遗传易感因素对癌症治疗和预后也具有重要意义。通过长期的临床观察和基础研究, 绝大多数遗传性癌症的易感基因已被揭示。这些遗传性癌症多为“癌综合征”, 由单基因种系突变引起, 如BRCA1基因种系突变引起的乳腺癌和卵巢癌等等。然而, 由单基因种系突变引起的“癌综合征”在一般人群中极其罕见, 大多数人的癌症并不是这些易感基因种系突变所引起, 而是由多基因遗传变异与环境因素共同作用的结果。鉴定这些与癌症相关的遗传变异是近20年热门的研究课题, 研究方法上从先前的单基因关联研究发展到现在的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)。

1 全基因组关联研究推动遗传病因学进入新时期

GWAS是运用高密度生物芯片, 对全基因组

范围内上百万个单核苷酸多态(SNP)进行筛选, 比较病例和对照之间的频率差异, 再通过大样本量的验证, 从而获得全基因组范围内与疾病或性状最显著相关的基因或变异位点的研究方法^[1]。该研究方法的优点在于摒弃了以往候选基因方法中对研究对象的人为预先假设, 这种假设需要对基因与疾病关系非常了解, 而实际上此种关系往往都不是很明确。GWAS没有预先假设, 而是在全基因组范围内全面系统地进行筛查。同时GWAS一般都要采用大样本量(上千甚至上万个病例和对照)和严格的统计学检验水准, 获得阳性结果后还要进行多中心的独立样本验证, 因此研究结果比较可靠。自2005年第一篇GWAS文章^[2]发表以来, 西方发达国家的科学家对肿瘤、糖尿病、心血管系统疾病、风湿病、精神病等复杂性疾病以及身高、体质指数、血脂水平等复杂性状开展了许多研究。据统计, 截至2013年底, 共有近2000篇GWAS论文发表, 报道了近6000个性状和14000余个与性状相关的SNP, 取得了令人瞩目的研究成果(图1)^[3]。

* 通讯联系人。

Tel: 010-87788491, E-mail: lindx@cicams.ac.cn

收稿日期: 2014-08-19, 接受日期: 2014-09-01

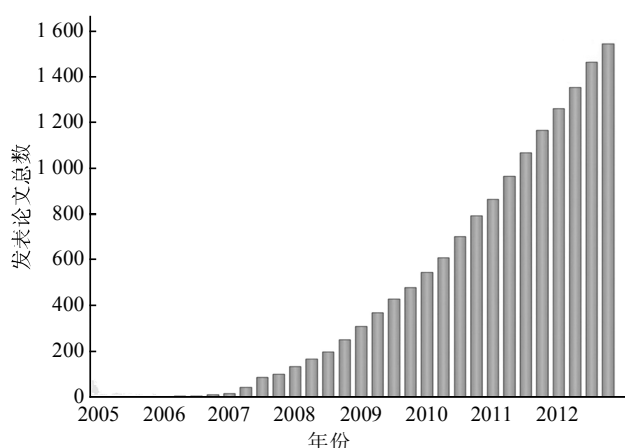


Fig. 1 Published GWAS Reports (2005~2012)

estimated by NHGRI, USA

图1 美国国家人类基因组研究所统计的2005年1月至2012年12月发表的GWAS论文

虽然 GWAS 发现了大量有价值的遗传易感位点和染色体区域,但由于人群遗传背景的差异,欧美国 GWAS 发现的肿瘤易感基因或位点可能跟中国人群的不一样.因此,开展中国人群肿瘤 GWAS,探讨中国常见肿瘤的遗传病因学是必要的.在国家高技术研究发展计划(863)等项目支持下,在众多课题组努力合作下,2010 年以来中国科学家在 *Nature Genetics* 等国际核心期刊连续发表了许多肿瘤 GWAS 论文,取得与发达国家科学家并驾齐驱的高水平研究成果.本文聚焦肿瘤 GWAS,对近年中国肿瘤遗传病因学研究成果做一简要综述.

2 食管鳞状细胞癌的遗传病因学研究

食管鳞状细胞癌(简称食管癌)是常见的消化道恶性肿瘤,在中国位居肿瘤死亡的第4位.全世界每年新发病例约30万,其中过半发生在中国.食管癌起病隐匿,多数患者就诊时已处于中晚期,治疗效果差,5年生存率仅约20%.因此,开展食管癌 GWAS,发现易感基因对食管癌的防治具有特别重要的意义.

2010 年,河南新乡医学院的王立东课题组^[4]和美国国家癌症研究所的 Phil Taylor 课题组^[5]同时独立报道了在中国食管癌高发区人群中进行的食管癌 GWAS 结果,前者发现位于 *PLCE1* 和 *C20orf54* 的两个 SNP 与食管癌易感性相关,后者也发现 *PLCE1* 的同一位点变异与食管癌相关,但未发现 *C20orf54* 基因变异与食管癌相关.

食管癌是多基因复杂性疾病,为了发现更多的遗传易感位点,中国医学科学院林东昕课题组与国内多家单位合作,在华北、华中、华东和华南地区募集了 10 000 余例食管癌病例和对照,开展了大样本量的食管癌 GWAS,发现了位于 5q11、6p21、10q23、12q24 和 21q22 的 7 个食管癌易感位点,其中包括上述研究所发现的 *PLCE1* 基因变异以及 2 个在日本人群中发现的易感位点(图 2).该研究还发现位于 12q24 的 3 个 SNP 与吸烟和饮酒有明显的基因-环境交互作用,这个染色体区域含有与酒精代谢相关的乙醛脱氢酶 2 基因(*ALDH2*)^[6].

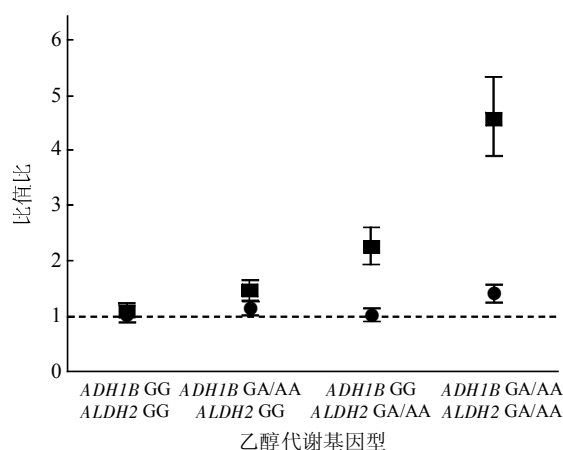


Fig. 2 Significantly increased risk of ESCC is associated with interaction between *ADH1B* and *ALDH2* polymorphisms and alcohol drinking^[7]

图2 酒精代谢酶 *ADH1B* 和 *ALDH2* 变异与饮酒交互作用显著增加食管癌风险^[7]

■: 饮酒者; ●: 非饮酒者.

对上述 GWAS 数据的进一步研究和分析,又发现了 6 个新的食管癌易感位点,其中位于 4q23、16q12.1、22q12 和 3q27 的 4 个 SNP 与食管癌发病风险呈显著的边际效应(marginal effect),而位于 2q22 和 13q33 的 2 个 SNP 只以基因-饮酒交互作用方式与食管癌风险增高相关.此外,含乙醇脱氢酶(*ADHs*)基因簇的 4q23 易感位点与饮酒有显著的交互作用,进一步证实了先前报道的酒精代谢基因遗传变异与食管癌易感性相关.联合 *ADH1B* 和 *ALDH2* 基因遗传变异和是否饮酒的分析发现,携带风险基因型者若饮酒,罹患食管癌的风险是不饮酒者的约 4 倍(图 2),表明基因-环境交互作用非常重要^[7].分子肿瘤学国家重点实验室詹启敏等^[8]对食管癌进行全基因组外显子测序,也证明食管癌的体细胞突变与饮酒相关.

最近, 中国医学科学院、新乡医学院以及美国国家癌症研究所的研究团队将他们的 3 项中国人群食管癌 GWAS 数据进行合并分析, 使全基因组筛查的病例和对照样本量达 5 337 例和 5 787 例, 随后验证的病例数达 9 654 例, 对照数达 10 058 例. 这个巨大样本量的联合分析, 又发现了 2 个新的食管癌易感位点, 分别位于 5q31.2 和 17p13.1. 该研究还显示, 位于 6p21.32 区域的 II 类 HLA 的变异位点 rs35597309 是河南和山西两个太行山高发区人群的食管癌易感位点. 此外, 位于 9p21.3 的一个基因间区 SNP(rs61271866)可能也与食管癌易感性相关, 但在 3 个研究中有显著的异质性, 尚需进一步研究^[9].

研究肿瘤易感基因或变异位点的目的主要有两个, 一是阐明易感性现象的分子基础, 解释人群中肿瘤发生的异质性, 二是为鉴别易感人群进行预警和个体化预防选择有效的生物标志. 我们将本实验室 GWAS 发现的 17 个食管癌易感位点和 8 个呈基因-环境交互作用的易感位点以及性别、年龄、吸烟和饮酒等 4 个非遗传因素, 建立食管癌发病风险预测模型. 结果表明, 由这 25 个 SNP 和性别、年龄、吸烟和饮酒构成的食管癌预测模型, 可预测 70% 食管癌病人, 比单独用非遗传因素建立的模型提升了 7%, 说明增加遗传易感因素有助于提升食管癌风险预测的效力^[10].

除了研究与食管癌发生相关的遗传因素, 用 GWAS 策略研究遗传变异与肿瘤患者的预后也是目前热门课题. 我们对 1 331 例长达 5 年以上随访的食管癌患者进行全基因组关联分析, 发现 *SLC39A6* 基因 5'-UTR 的 rs7242481G>A 变异与患者生存时间长短相关, 携带 AA 基因型患者的中位生存时间为 16 个月, 而携带 GG 基因型患者为 32 个月. 这一结果也在来自江苏和广州共计 1 962 例食管癌患者中得到了验证. 为了阐明其作用机制, 进行了一系列生化和分子生物学功能研究, 结果发现, G>A 变异破坏了 *SLC39A6* 基因上一个转录抑制因子结合位点, 导致该基因表达上调, 促使食管癌细胞增殖和转移, 因此携带 A 等位基因的患者预后不良. 本研究首次表明 *SLC39A6* 是促进食管癌进展的重要分子和预后标志, 是食管癌潜在的治疗靶点^[11].

3 胰腺癌的遗传病因学研究

胰腺癌是恶性程度极高的肿瘤, 它生长迅速,

易侵袭和转移, 难以被早期发现. 多数患者在诊断时已失去手术机会. 胰腺癌对现有的化疗和放疗不敏感, 预后差, 5 年生存率仅约 5%. 因此, 阐明胰腺癌发病的体内外因素对胰腺癌早诊早治有重要意义.

本实验室在 2012 年首次报道了中国人群胰腺癌 GWAS 结果^[12]. 该研究运用高密度 SNP 芯片对 1 012 例胰腺癌患者和 2 064 例对照进行全基因组筛查, 发现 33 个 SNP 与胰腺癌易感性存在潜在的关联. 随后在来自全国 16 个省市 25 家医院的 2 603 例胰腺癌患者和 2 877 例对照中进行了独立验证, 最终证实 21q21.3、5p13.1、21q22.3、22q13.32 和 10q26.11 的 5 个胰腺癌易感位点. 此外还发现与欧美人群胰腺癌易感性关联的 13q22.1 也与中国人胰腺癌易感性关联. 易感位点的累加分析发现, 携带 ≥ 5 个风险基因型的个体, 患胰腺癌的风险是不携带风险基因型个体的 6 倍. 这些结果为进一步研究胰腺癌发生发展的分子机制奠定了重要的基础, 对这些易感基因和变异的生物学功能的研究正在进行中.

本实验室还与美国哈佛大学胰腺癌研究小组合作开展了胰腺癌预后的 GWAS. 该研究分析了有生存资料的 363 例中国胰腺癌患者和 642 例美国胰腺癌患者的全基因组遗传变异数据, 发现 *SBF2* 基因遗传变异与胰腺癌患者的生存时间相关^[13]. 这些在不同人群中获得的一致性结果为胰腺癌的个体化治疗提供了进一步研究的线索和基础.

4 肺癌的遗传病因学研究

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 位列中国肿瘤死亡率的第一位. 欧美国家已经开展了多个肺癌 GWAS, 发现了一些重要易感位点^[14-17], 其中有些易感基因存在于中国人群^[18]. 由于环境和人种遗传背景不同, 中国人群可能存在与西方人群不同的肺癌易感位点, 因此我们有必要进行研究.

南京医科大学沈洪兵实验室与国内多家研究单位合作, 完成了我国首个肺癌 GWAS. 该研究运用高密度 SNP 芯片, 对 2 331 例肺癌患者和 3 077 例对照进行筛查, 发现 18 个 SNP 与肺癌发生易感性有潜在的关联. 在随后含 6 313 例肺癌患者及 6 409 例对照的多中心验证中, 发现 3q28、5p15.33、13q12.12 和 22q12.2 可能是肺癌易感位点, 其中 13q12.12 和 22q12.2 是中国人群特有的易感区域^[19]. 在第二期验证实验中, 他们增加样本量

到 7 436 例肺癌患者和 7 483 例对照, 又发现 10p14、5q23 和 20q13.2 等 3 个新易感位点($P < 5.00 \times 10^{-8}$)以及 5q31.1 和 1p36.32 等 2 个可能的易感位点($P \approx 10^{-8}$). 其中 4 个易感基因型与吸烟有显著的基因-环境交互作用^[20]. 肺癌有鳞状细胞癌、腺癌和小细胞肺癌等亚型, 针对 833 例肺鳞癌及 3 094 例对照 GWAS 数据的分析以及在 2 223 例肺鳞癌和 6 409 例对照中的验证, 显示 12q23.1 是肺鳞癌特异的易感位点^[21].

在东亚国家包括中国, 非吸烟女性的肺腺癌较为常见. 为了阐明其遗传学机制并与吸烟相关性肺癌进行比较, 美国国家癌症研究所与中国多个单位合作, 开展了亚洲非吸烟女性肺癌的 GWAS. 该研究筛查了中国大陆、香港、台湾, 日本, 韩国及新加坡的共计 5 510 例非吸烟女性肺癌患者及 4 544 例对照的全基因组遗传变异与肺癌的关联, 并在 1 099 例非吸烟女性肺癌患者及 2 913 例对照中进行验证, 最终发现 10q25.2、6q22.2 和 6p21.32 等 3 个非吸烟女性肺癌易感位点. 同时还验证了以前 GWAS 所报道的 5p15.33、3q28 和 17q24.3 等 3 个肺癌易感位点, 证明位于 15q25 的易感位点只在吸烟人群中显著增加罹患肺癌的风险^[22].

除了研究与肺癌发病相关的遗传变异之外, 国内还有几项运用 GWAS 方法寻找与肺癌放化疗敏感性、预后相关的遗传变异. 吴晨等^[23]分析了全基因组 SNP 与小细胞肺癌患者铂类药化疗敏感性及生存期的关系, 发现 *YAP1* 基因 SNP 与生存期显著相关, 功能实验也提示, 该 SNP 可以调节 *YAP1* 的表达, 从而影响小细胞肺癌患者的预后. 沈洪兵课题组^[24]分析了全基因组 SNP 与非小细胞肺癌患者铂类药化疗的疗效, 发现 5 个 SNP 与患者生存期相关, 其中 2 个也与欧美国家的非小细胞肺癌患者生存期相关.

5 病毒感染相关癌症的遗传病因学研究

肝细胞癌(简称肝癌)也是中国最常见肿瘤之一, 死亡率位列癌症死亡的第三位, 全世界约 80% 的肝细胞癌发生在中国, 乙型肝炎病毒(HBV)感染是其主要病因. 但是, 同样是 HBV 慢性感染的人, 发展为肝癌的患者不到 1/5^[25], 提示遗传易感性在肝癌的发生发展中起重要作用. 揭示遗传易感因素将有助于 HBV 肝炎的治疗和肝癌的个体化预防.

军事医学科学院周钢桥实验室^[26]于 2010 年报

道 HBV 相关肝癌的 GWAS. 在这项研究中, 他们发现位于 1p36.22 的 *KIF1B* 基因可能是肝癌易感基因. 2012 年, 第二军医大学周伟平实验室联合国内多家单位报道了第二个肝癌 GWAS^[27]. 他们用芯片分析了 1 538 例 HBV 感染相关肝癌和 1 465 例乙肝病毒慢性感染者的全基因组遗传变异, 并经过两个独立验证, 发现 6p21.32 和 21q21.3 两个肝细胞癌易感位点, 其中 21q21.3 区域内含 *GRIK1* 基因, 提示出谷氨酸代谢信号通路可能在肝癌发生发展中起重要作用. 第三个肝癌 GWAS 是复旦大学余龙实验室与国内多家研究机构合作完成的. 该研究筛查了 1 161 例肝癌患者和 1 353 例对照的全基因组 SNP, 并在来自我国 6 个地区共计 4 319 例肝癌和 4 966 例对照的样本中进行了验证, 结果表明 *STAT4* 和 *HLA-DQ* 与肝癌易感性相关^[28].

中山大学肿瘤防治中心的曾益新实验室^[29]在我国最早开展肿瘤 GWAS. 他们发现 *TNFRSF19*、*MDS1-EV11*、*CDKN2A-CDKN2B* 3 个基因是鼻咽癌易感基因. 另一个与病毒感染相关的肿瘤是子宫颈癌. 华中科技大学同济医院的马丁实验室^[30]联合全国多家研究机构, 完成了子宫颈癌的 GWAS, 他们发现位于 4q12、17q12 和 6p21.32(2 个 HLA 位点)的 4 个 SNP 与子宫颈癌易感性相关.

肝癌、鼻咽癌和子宫颈癌都是病毒感染引起的癌症. 鼻咽癌具有明显的人群遗传倾向, EB 病毒感染据信是其环境病因因素, 但人群中 EB 病毒感染十分广泛, 与鼻咽癌发病率差异很大. 绝大多数子宫颈癌患者有人乳头瘤病毒(HPV)感染史, 但有 HPV 感染的人群只有极少数人发生子宫颈癌, 提示个体的遗传因素在发病与否中起重要作用. 揭示个体的内在遗传易感因素对于阐明这些病毒致癌机制和预防显然非常重要.

6 其他癌症的遗传病因学研究

除了上述常见肿瘤外, 我国科学家还对非贲门胃癌、前列腺癌、结直肠癌、乳腺癌以及非霍奇金淋巴瘤等进行了全基因组关联研究, 同样获得重要进展, 这些研究结果都发表在国际顶级遗传学学术期刊 *Nature Genetics*^[31-35], 因本文篇幅有限, 不能一一介绍.

7 总结和展望

在癌症遗传学研究的历史长河中, 尤其是对“癌症综合征”研究以揭示高外显度的癌症易感基

因中,我国本土科学家几乎没有什么贡献。然而,最近几年对常见散发肿瘤遗传病因学方面的研究,我国科学家则做出了重大贡献,在 *Nature Genetics* 等国际顶级学术期刊发表了十余篇论文,取得了前所未有的成绩,其研究成果与国际前沿水平并驾齐驱。

癌症遗传病因学的研究工作仍然任重道远。首先,虽然我们已经揭示了许多与特定类型癌症相关的易感基因和变异位点,但这些基因或位点还不能完全解释癌症发生的遗传度,即还有许多理论上存在的癌症遗传因素尚未被揭示。这既有目前研究手段的问题,也有认识上的局限性。目前 GWAS 所用芯片主要是基于“常见变异-常见疾病”理论而设计的,只能检测变异频率较高的 SNP。但是,“常见变异-常见疾病”理论不一定完全正确,可能存在“罕见变异-常见疾病”的情况。所以检测频率低的遗传变异有可能找回“丢失的遗传度”,但这需要比目前 GWAS 所用大得多的样本量才能达到统计学把握度。此外,其他形式的遗传变异如 DNA 拷贝数变异对癌症发生的贡献亟待检测方法的突破而进行研究,以全面阐明癌症发生的遗传因素。其次,要突破在研究癌症遗传病因学时只关注遗传因素而忽视环境因素的局限。事实证明,有些遗传风险因素只有在环境风险因素存在时显现其效应,所以在研究中应尽可能整合已知的环境因素进行分析。第三,要跟进后续的功能学研究,阐明所发现的易感基因和遗传变异的生物学功能和作用机制。GWAS 的任务是发现易感基因或致病基因,但揭示其功能和作用机制不但对进一步验证结果的可靠性,而且对后续在癌症防治的应用上都至关重要。最后,也是最重要的,是要研究如何将研究成果应用于实际,即应用于癌症的个体化预警、预防、干预和治疗中。这些工作都具有很大的挑战性,但同时也具有很大的机遇,希望我国科学家在这个研究领域能有所突破,为中国肿瘤遗传病因学做出更大贡献。

参 考 文 献

- [1] McCarthy M I, Abecasis G R, Cardon L R, *et al.* Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet*, 2008, **9**(5): 356–369
- [2] Klein R J, Zeiss C, Chew E Y, *et al.* Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 2005, **308**(5720): 385–389
- [3] Welter D, MacArthur J, Morales J, *et al.* The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Res*, 2014, **42**(Database issue): D1001–1006
- [4] Wang L D, Zhou F Y, Li X M, *et al.* Genome-wide association study of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese subjects identifies susceptibility loci at PLCE1 and C20orf54. *Nat Genet*, 2010, **42**(9): 759–763
- [5] Abnet C C, Freedman N D, Hu N, *et al.* A shared susceptibility locus in PLCE1 at 10q23 for gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet*, 2010, **42**(9): 764–767
- [6] Wu C, Hu Z, He Z, *et al.* Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for esophageal squamous-cell carcinoma in Chinese populations. *Nat Genet*, 2011, **43**(7): 679–684
- [7] Wu C, Kraft P, Zhai K, *et al.* Genome-wide association analyses of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese identify multiple susceptibility loci and gene-environment interactions. *Nat Genet*, 2012, **44**(10): 1090–1097
- [8] Song Y, Li L, Ou Y, *et al.* Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer. *Nature*, 2014, **509**(7498): 91–95
- [9] Wu C, Wang Z, Song X, *et al.* Joint analysis of three genome-wide association studies of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese populations reveals new susceptibility loci. *Nat Genet*, 2014, **46**(9): 1001–1006
- [10] Chang J, Huang Y, Wei L, *et al.* Risk prediction of esophageal squamous-cell carcinoma with common genetic variants and lifestyle factors in Chinese population. *Carcinogenesis*, 2013, **34**(8): 1782–1786
- [11] Wu C, Li D, Jia W, *et al.* Genome-wide association study identifies common variants in SLC39A6 associated with length of survival in esophageal squamous-cell carcinoma. *Nat Genet*, 2013, **45**(6): 632–638
- [12] Wu C, Miao X, Huang L, *et al.* Genome-wide association study identifies five loci associated with susceptibility to pancreatic cancer in Chinese populations. *Nat Genet*, 2012, **44**(1): 62–66
- [13] Wu C, Kraft P, Stolzenberg-Solomon R, *et al.* Genome-wide association study of survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Gut*, 2014, **63**(1): 152–160
- [14] Hung R J, McKay J D, Gaborieau V, *et al.* A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*, 2008, **452**(7187): 633–637
- [15] Amos C I, Wu X, Broderick P, *et al.* Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet*, 2008, **40**(5): 616–622
- [16] McKay J D, Hung R J, Gaborieau V, *et al.* Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. *Nat Genet*, 2008, **40**(12): 1404–1406
- [17] Wang Y, Broderick P, Webb E, *et al.* Common 5p15.33 and 6p21.33 variants influence lung cancer risk. *Nat Genet*, 2008, **40**(12): 1407–1409
- [18] Wu C, Hu Z, Yu D, *et al.* Genetic variants on chromosome 15q25 associated with lung cancer risk in Chinese populations. *Cancer Res*, 2009, **69**(12): 5065–5072
- [19] Hu Z, Wu C, Shi Y, *et al.* A genome-wide association study

- identifies two new lung cancer susceptibility loci at 13q12.12 and 22q12.2 in Han Chinese. *Nat Genet*, 2011, **43**(8): 792–796
- [20] Dong J, Hu Z, Wu C, *et al.* Association analyses identify multiple new lung cancer susceptibility loci and their interactions with smoking in the Chinese population. *Nat Genet*, 2012, **44**(8): 895–899
- [21] Dong J, Jin G, Wu C, *et al.* Genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus at 12q23.1 for lung squamous cell carcinoma in han chinese. *PLoS Genet*, 2013, **9**(1): e1003190
- [22] Lan Q, Hsiung C A, Matsuo K, *et al.* Genome-wide association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci in never-smoking women in Asia. *Nat Genet*, 2012, **44**(12): 1330–1335
- [23] Wu C, Xu B, Yuan P, *et al.* Genome-wide interrogation identifies YAP1 variants associated with survival of small-cell lung cancer patients. *Cancer Res*, 2010, **70**(23): 9721–9729
- [24] Hu L, Wu C, Zhao X, *et al.* Genome-wide association study of prognosis in advanced non-small cell lung cancer patients receiving platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 2012, **18**(19): 5507–5514
- [25] Beasley R P. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1988, **61**(10): 1942–1956
- [26] Zhang H, Zhai Y, Hu Z, *et al.* Genome-wide association study identifies 1p36.22 as a new susceptibility locus for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. *Nat Genet*, 2010, **42**(9): 755–758
- [27] Li S, Qian J, Yang Y, *et al.* GWAS identifies novel susceptibility loci on 6p21.32 and 21q21.3 for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. *PLoS Genet*, 2012, **8**(7): e1002791
- [28] Jiang D K, Sun J, Cao G, *et al.* Genetic variants in STAT4 and HLA-DQ genes confer risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Nat Genet*, 2013, **45**(1): 72–75
- [29] Bei J X, Li Y, Jia W H, *et al.* A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci. *Nat Genet*, 2010, **42**(7): 599–603
- [30] Shi Y, Li L, Hu Z, *et al.* A genome-wide association study identifies two new cervical cancer susceptibility loci at 4q12 and 17q12. *Nat Genet*, 2013, **45**(8): 918–922
- [31] Shi Y, Hu Z, Wu C, *et al.* A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for non-cardia gastric cancer at 3q13.31 and 5p13.1. *Nat Genet*, 2011, **43**(12): 1215–1218
- [32] Xu J, Mo Z, Ye D, *et al.* Genome-wide association study in Chinese men identifies two new prostate cancer risk loci at 9q31.2 and 19q13.4. *Nat Genet*, 2012, **44**(11): 1231–1235
- [33] Jia W H, Zhang B, Matsuo K, *et al.* Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer. *Nat Genet*, 2013, **45**(2): 191–196
- [34] Zheng W, Long J, Gao Y T, *et al.* Genome-wide association study identifies a new breast cancer susceptibility locus at 6q25.1. *Nat Genet*, 2009, **41**(3): 324–328
- [35] Tan D E, Foo J N, Bei J X, *et al.* Genome-wide association study of B cell non-Hodgkin lymphoma identifies 3q27 as a susceptibility locus in the Chinese population. *Nat Genet*, 2013, **45**(7): 804–807

Genetic Etiology of Common Cancer in Chinese Populations Based on Genome-Wide Association Study

CHANG Jiang, WEI Li-Xuan, WU Chen, YU Dian-Ke, TAN Wen, LIN Dong-Xin*

(Chinese Academy of Medical Sciences, Department of Etiology and Carcinogenesis, Beijing 100021, China)

Abstract Cancer is a class of complex diseases caused by gene-environment interaction. Risk for the development of cancer varies greatly among individuals with the same environmental exposure, indicating significant roles of genetic factors in carcinogenesis. Thus, the identification of such genetic factors has profound importance in understanding and clinical care including early detection, diagnose and treatment of cancers. Recently, genome-wide association study (GWAS) has been proved to be a powerful and successful tool for the discovery of genetic factors associated with complex phenotypes and diseases including cancer. GWAS in the US and some European countries have identified many genetic loci associated with a variety of common cancers. Since 2010, Chinese scientists have also published a series of high profile cancer GWAS, which contributed significant progresses in genetic etiology of common cancers in Chinese populations.

Key words genome-wide association study, cancer, genetic factor

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00237

*Corresponding author.

Tel: 86-10-87788491, E-mail: lindx@cicams.ac.cn

Received: August 19, 2014 Accepted: September 1, 2014