

综述与专论

复杂疾病基因定位策略与肿瘤易感基因鉴定*

孙玉琳 赵晓航**

(中国医学科学院, 肿瘤医院肿瘤研究所, 分子肿瘤学国家重点实验室, 北京 100021)
(中国协和医科大学)

摘要 对于不存在某单一基因位点经典的孟德尔显性或隐性遗传模式的疾病, 称为复杂疾病, 肿瘤是最常见的类型之一。目前, 以连锁和相关分析为基础的功能克隆、功能候选克隆、定位克隆、定位候选克隆、系统生物学等复杂疾病易感基因定位策略逐渐发展起来。其中, 系统生物学策略由于整合了从 DNA 到蛋白质的各个层面的信息, 对复杂疾病基因调控网络做出了良好诠释, 使其成为最有潜力的方法之一。目前, 虽然已有近 100 种肿瘤/遗传性癌综合症的易感基因被鉴定出来, 但未来的复杂疾病易感基因定位工作仍充满了挑战。

关键词 复杂疾病, 基因定位, 肿瘤易感基因

学科分类号 Q354

人类的许多疾病都是在环境、遗传和随机因素的协同作用下发生的。随着分子遗传学和人类基因组计划 (HGP) 的发展和实施, 分析复杂疾病的遗传因素, 定位疾病易感基因成为可能, 从而为疾病的早期诊断和预警带来了希望。本文就复杂疾病易感基因定位的主要方法和策略, 以及肿瘤易感基因的鉴定进展综述如下。

1 复杂性状及其产生原因

单基因疾病由单一受累基因的改变引起, 遗传表型通常遵循简单的孟德尔遗传模式, 如常染色体显性、隐性遗传和性连锁遗传等, 其易感基因定位相对简单。而复杂性状是指对于某单一基因位点, 不存在经典的孟德尔显性或是隐性遗传表型。一般来说, 当一个基因型和一种表型之间的相关性被破坏, 或相同的基因型导致不同的表型(环境、机会或与其他基因的相互作用效应), 或不同的基因型导致相同表型时, 就产生复杂性状。通常, 用人群归因分数 (population attributable fraction, PAF) 评价某一基因位点对特定遗传表型的重要性。孟德尔单基因遗传疾病 PAF 可达到 50% 以上, 而复杂疾病的次要等位基因 PAF 低于 10%, 找到一个能和某复杂性状共分离的遗传标志十分困难^[1]。

2 复杂疾病基因定位的一般策略

复杂疾病易感基因的定位是一个相当复杂的过程, 它同样建立在传统的连锁和相关分析的基础上。连锁分析 (linkage analysis) 基于减数分裂过程中

同源染色体联会、交换和重组, 用以揭示疾病基因型和表型间的关系。如果染色体标记 (marker) 和致病基因位于同一染色体, 且呈现“共分离”现象, 即称为连锁。然而连锁分析对独立家系的中效或微效基因的检出效力较差, 在 λ_s (同胞对再发风险) < 4 时使用受限^[2], 为此, 人们开始尝试相关分析 (association studies), 即连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 分析。两个独立发生的等位基因, 在人群中超出预期的共存现象称为连锁不平衡, 它针对奠基者中致病等位基因和标志等位基因在一条染色体上的同线性关系在人群繁殖、扩增过程中的保持程度, 即连锁不平衡的程度。相关分析增加了对中/微效基因的检出效率, 在各种遗传模型下即使 $\lambda_s \leq 2$ 时仍然有效。

随着分子遗传学方法、技术的进步和人类基因组计划的完成, 各种疾病基因定位策略也随之产生, 主要有以下类型:

2.1 功能克隆方法 (functional cloning approach)

功能克隆是指基于疾病基本的生化代谢通路上的缺陷信息来鉴定致病基因^[3]。由于它并不依赖于基因染色体定位的遗传图谱而是依赖于基因的功能产物, 所以成为较早发展起来的方法之一。20 世纪 40~50 年代, 在分子遗传学理论正式建立前, 镰形细胞贫血症 (sickle cell anemia) 的致病基因就是通

*国家自然科学基金(30370713, 30225045)和国家高技术“863”计划资助项目(2004AA227060)。

**通讯联系人.Tel: 010-67790915, Fax: 010-87778360

E-mail: zhaoxh@pubem.cicams.ac.cn

收稿日期: 2005-02-04, 接受日期: 2005-05-31

过这一方法被鉴定出来的.但是由于很难清楚地认识复杂疾病的致病机理,该方法通常是难以利用.

2.2 功能候选基因方法 (candidate gene approach)

这种方法同样不利用基因染色体定位的遗传图谱,它与上面方法的区别是仅部分依赖于疾病病理生理功能信息.虽然这部分信息还不足以精确地指出“致病元凶”,但可以帮助研究者形成一系列对致病机理的合理推测^[3],并在随后的无关人群的病例-对照研究中加入验证,以找到信息通路上的关键基因.它对研究样本的数量没有特殊的要求,但需要研究者对疾病的病因有所认识.在人类基因组计划完成之后,利用疾病的基因表达谱衡量复杂性状疾病中中效/微效易感基因的作用,已成为该策略的一个新的应用热点.例如,对儿童失神癫痫(childhood absence epilepsy)已知发病机理的研究表明,一种低阈值 T 型钙离子通道可能参与丘脑环路的失神癫痫的产生,而对 CACNA1H 基因的突变分析表明,它可能就是该病重要的易感基因^[4].

最近,Grigoryev 等^[5]通过这一策略确定了一组和急性肺损伤(acute lung injury)有关的易感基因,他们利用了 HopGene PGA 的不同物种(小鼠、大鼠、犬及培养的人内皮细胞)的通透性损伤肺模型,比较不同物种间、不同技术平台间,同一疾病模型下的基因表达谱改变,确定了 33 个进化保守的、可能在急性肺损伤发生发展过程中起重要作用的候选基因.这种新的寻找功能候选基因的方法,为众多发病率很低且以散发型病例为主的复杂性状疾病的易感基因定位提供了一种有益的探索.

2.3 定位克隆方法 (positional cloning approach)

这种方法并不依赖于疾病的任何“功能”信息,而仅依靠疾病表型和染色体的遗传、物理图谱定位致病基因^[3].通过疾病-染色体位置-基因的反向遗传学策略,对那些没有明显表型线索或生化功能的疾病基因进行定位.多个受累家系的连锁分析通常是定位克隆的第一步.它将致病基因定位到染色体某一较为狭窄区段,而后通过 RNA 印迹、筛选 cDNA 文库、外显子捕捉(exon trapping)、zoo blotting、筛选 CpG 岛、寻找开放阅读框(ORFs)等方法鉴定该区域内的致病基因^[6].

Royer-Pokora 等^[7]1986 年曾经用此策略成功克隆了 X-连锁的慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease)的易感基因,并为定位克隆策略的形成和发展奠定理论基础.20 世纪 90 年代末是定位克隆策略的黄金时期,截至目前,已有约 300 个致病基

因通过这一策略得以定位(OMIM-人类孟德尔遗传在线数据库),其中包括多种肿瘤的易感基因,如遗传性乳腺癌和卵巢癌的 BRCA1^[89]、BRCA2^[10] 基因等.随着人类基因组计划的实施,产生了人类基因精确的序列和图谱,基于大量基因筛选的定位克隆策略的运用范围逐渐减少.

2.4 定位候选克隆方法 (positional candidate cloning approach)

随着人类基因组计划的实施,定位候选克隆已经成为目前疾病基因定位的首选策略.也用于许多复杂性疾病的基因定位,如房颤^[11]、冠心病^[12]等.与传统的定位克隆相比,它省去了建立基因或基因组文库的步骤,大大节省了时间.

定位候选克隆分为以下几个步骤:a.将致病基因定位到染色体某一区段,与定位克隆方法基本一致,可以使用连锁分析或是相关分析;b.利用已知染色体遗传和物理图谱结合该区域内的基因功能、组织定位等信息寻找候选基因;c.对候选基因进行表达和突变分析;d.在新的家系或病例对照样本中验证候选基因的突变.如果突变被证实,进一步分析基因产物的功能并推测致病机理.其中,确定候选基因是关键步骤,如果选错,将增加后续的工作难度.

人类基因组计划的完成加速了认识疾病易感基因的进程.基因组学和蛋白质组学技术的发展给疾病易感基因定位提供了新的途径,产生了“整合基因组学”的方法.所谓“整合”是指可以结合三种类型的资料:人类基因组序列信息(高精度物理图谱),表达谱资料(如 DNA 芯片、RNAi 实验资料等,用以评价 mRNA 表达情况),蛋白质组学数据(如亚细胞器蛋白质组和蛋白质-蛋白质相互作用网络等)^[13].从 DNA 序列、mRNA、蛋白质等不同层面入手,避免了单一方法的缺陷,为鉴定潜在的未知功能的致病基因提供了一种新方法.Mootha 等^[13]在全基因组相关分析^[14]的基础上结合这种策略,成功定位了 Leigh Syndrome, French-Canadian type(LSFC)的致病基因——LRPPRC.

统计 PubMed 自 1996 至 2004 年间人类疾病易感基因定位策略的文献,可以看出功能克隆策略由于使用受限,9 年间文献数目变化不大.由于人类对疾病分子机理认识的逐渐深入,功能候选克隆策略的文献数量逐年上升.而由于人类基因组计划的实施和完成,定位克隆策略在经历了 20 世纪 90 年代末期的一个短暂高峰后,开始逐渐回落,2004

年达到最低点. 与此同时, 定位候选克隆策略越来越受到重视, 使用量逐年上升, 并于 2004 年首次超过了定位克隆策略, 成为目前人类疾病基因定位的首选方法(图 1).

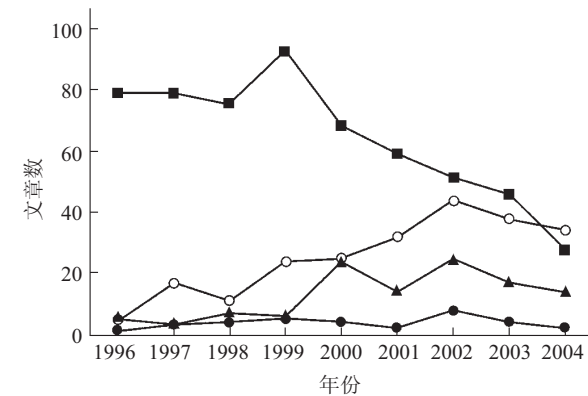


Fig.1 The trend of literature numbers of four approaches (1996~2004)

图 1 四种策略在 1996~2004 年间文献量的变化趋势
●—●: 功能克隆策略; ▲—▲: 功能候选基因策略;
■—■: 定位克隆策略; ○—○: 定位候选克隆策略.

2.5 系统生物学策略 (systems biology approach)

系统生物学是在生物体整体水平上反复地、整合地研究结构和功能各异的生物分子及其相互作用

的科学, 它建立在用模型解释假设的基础上, 而这种模型构建在包括复杂的基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢物组学、相互作用组学等全部的功能基因组分析的结果之上. 它需要在有质量评估的标准模式下由交叉学科的专家如生物学家、数学家、统计学家、计算科学家等共同实施. 它容许评价决定生物系统功能的大量“元件”的微小差异. 简而言之, 系统生物学方法是反复的、整合的、假设驱动的过程, 使各个理论和数据间相互衔接^[15] (图 2).

系统生物学策略刚刚从一般生物学领域引入疾病易感基因定位中, 由于它整合了不同类型的信息, 如基因组、转录组、蛋白质组和相应的复杂的基因调控网络等, 因此对诠释和理解复杂疾病的发生、发展过程十分重要. 沈岩等尝试疾病基因定位的系统生物学策略, 使用数学建模方法鉴定了几个位于多巴胺代谢通路上的偏执性精神分裂症易感基因^[16]. 他们对 83 名汉族病例和 108 名健康对照的多巴胺代谢通路中 23 个基因的 SNPs 位点做多态性分析, 并建立了“有效 SNP 组合模型(PESCP)”和“SNP 动态效应模型(PEDE)”, 利用这种统计学模型和算法不仅最大限度地利用了有限样本信息, 而

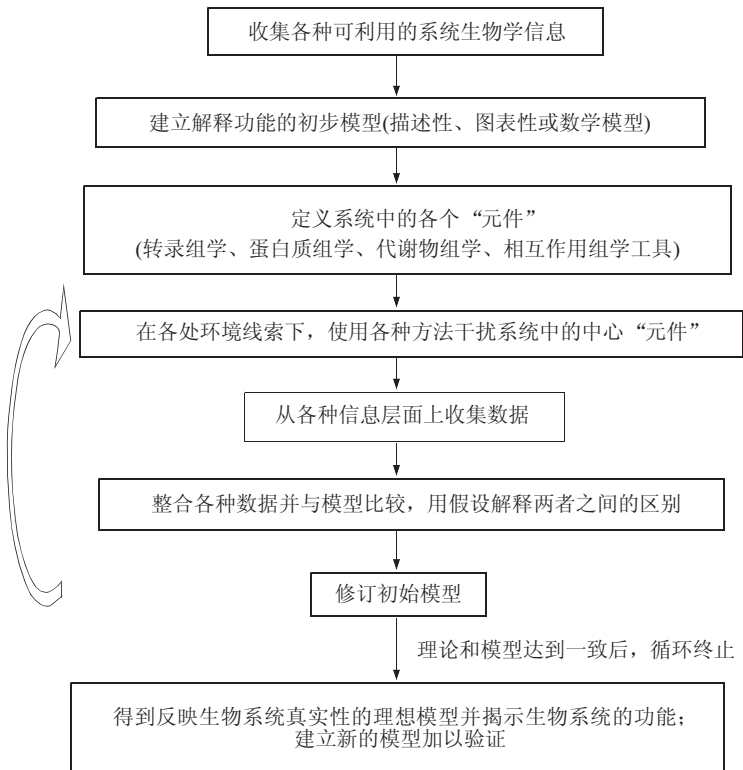


Fig.2 The flow chart of systems biology
图 2 系统生物学基本流程

且揭示了 COMT, ALDH3, MAO, ADH 等易感基因间的相互作用. 这一结果随后在 95 个核心家系中得到验证. 系统生物学整合了各种可利用的信息, 在基因组序列的基础上完成了对复杂生命过程的研究, 这将为寻找某些复杂疾病的易感基因提供一种新的思路, 它将成为 21 世纪最有潜力的基因定位方法之一.

3 肿瘤的遗传易感基因定位现状与展望

肿瘤的发病原因非常复杂, 目前认为可以把肿瘤的遗传模式分为三类: 其一是遗传性癌症综合

征, 这类疾病表现为明显的家族聚集性, 各代之间呈垂直传递, 通常由种系细胞基因缺陷引起, 表现为具有明确临床特征的综合征, 可以认为是一类单基因遗传疾病; 第二类是最常见的, 这种类型的肿瘤具有一定的遗传易感性, 有的也表现为家族聚集现象, 是一类典型的多基因复杂疾病; 第三类肿瘤在人群中呈横向传递, 由环境暴露导致人群发病, 不存在代与代之间的垂直传递. 肿瘤遗传易感性的研究主要集中在前两种类型. 表 1 总结了伴有遗传易感基因的肿瘤和遗传性癌症综合征及其分析方法.

表 1 肿瘤和遗传性癌症综合征的易感基因分析¹⁾

OMIM号	疾病	遗传定位方法			
		细胞遗传学改变	连锁分析	相关分析	突变分析
#130650	Beckwith-Wiedemann综合征	√			√
#135150	Birt-Hogg-Dube综合征		√		√
#210900	Bloom综合征		√	√	√
#160980	Carney综合征		√		√
%605244					
%218040	Costello综合征	√			√
#278800	De Sanctis-Cacchione 综合征				√
#278750	DNA修复率正常的着色性干皮病				√
#227650	Fanconi贫血	√	√		√
#605724					
#227660					
+227646					
+227645					
+600901					
#300514					
+603467					
#605724					
%609054					
%609053					
#148000	Kaposi肉瘤				√
#151623	Li-Fraumeni综合征	√			√
#158320	Muir-Torre综合征		√		√
#251260	Nijmegen破坏综合征		√		√
#175200	Peutz-Jeghers综合征		√		√
#268400	Rothmund-Thomson综合征	√			√
#117550	Sotos综合征	√			
#276300	Turcot综合征				√
#193300	Von Hippel-Lindau 综合征		√	√	√
#277700	Werner综合征		√		√
#194070	Wilms瘤	√			√
#305000	X连锁先天性角化不良		√		√
#109800	膀胱癌	√			√
#161550	鼻咽癌		√		√
#226400	疣状表皮发育不良		√		√
#155255	成神经管细胞瘤	√			√
#226700	大疱性表皮松解症				√
#158350	多发性错构瘤综合征		√		√
#171400	多发性内分泌腺瘤Ⅱ型		√		√
#162300					
+131100	多发性内分泌腺瘤Ⅰ型	√	√		√
#133700	多发性外生性骨疣	√	√		√
#133701					
#215300					

续表

OMIM号	疾病	遗传定位方法			
		细胞遗传学改变	连锁分析	相关分析	突变分析
%156240	恶性间皮瘤	√			√
*605352	恶性纤维组织细胞瘤		√		√
%606240	非髓样甲状腺癌		√		
#211980	非小细胞肺癌	√	√		√
#608266	副甲状腺癌		√		√
#114550	肝细胞癌				√
#603956	宫颈癌	√			
+159555	骨髓 / 淋巴或混合型的遗传性白血病	√			√
#259500	骨源性肉瘤	√	√		√
#155600	黑色素瘤		√		√
#155755	黑色素瘤 - 星状细胞瘤综合征				√
#606719	黑色素瘤胰腺癌综合征	√			√
#268220	横纹肌肉瘤	√			√
#168000	家族性非嗜铬细胞瘤性副神经节瘤	√	√		√
%273300	家族性睾丸癌	√			√
%300221	X连锁何杰金病		√		√
#605027	家族性非何杰金氏淋巴瘤				√
%215400	脊索瘤		√		√
#114900	肠类癌综合征				√
#607174	家族性脑脊膜瘤	√			√
#137800	家族性脑胶质瘤	√	√		√
#155240	家族性髓样甲状腺癌	√			√
#137215	家族性胃癌				√
*192090					
+175100	家族性腺瘤性息肉病	√	√		√
%606856	家族性胰腺癌		√		√
#191100	结节性硬化病	√	√		√
#153480	巨头 - 多发性脂肪瘤血管瘤病	√	√		√
188470	滤泡细胞甲状腺癌				√
#260500	脉络丛刺瘤				√
#608232	慢性粒细胞白血病	√			√
#151400	慢性淋巴细胞白血病	√			√
#208900	毛细血管扩张性共济失调		√		√
#242860	免疫缺陷 - 着丝粒不稳定 - 面部异常综合征	√			√
#176807	前列腺癌	√	√	√	√
#608189	热带钙化性胰腺炎				√
#188550	乳头状甲状腺癌	√			√
%605642	乳头状甲状腺癌伴乳头状肾肿瘤		√		√
#605074	乳头状肾细胞癌	√			√
#114480	乳腺癌	√	√		√
#604370	上皮来源的卵巢癌	√			
#608615	少牙畸形 - 结直肠癌综合征		√		√
%256700	神经母细胞瘤	√			√
#101000	神经纤维瘤病 II 型	√			√
+162200	神经纤维瘤病 I 型		√		√
#144700	肾细胞癌	√			√
#133239	食管癌	√			√
+180200	视网膜母细胞瘤	√	√		√
#171300	嗜铬细胞瘤		√		√
#601400	头颈部鳞状细胞癌	√			√
#137215	胃癌	√		√	√
#257300	镶嵌性杂性染色体倍体综合征	√			√
%182280	小细胞肺癌	√			
#266600	炎症性肠病		√	√	√
#155720	眼色素层黑色素瘤	√			√
#260350	胰腺癌	√	√	√	√
#150800	遗传性多发性皮肤平滑肌瘤		√		√
#114500	遗传性非息肉性结直肠癌	√	√	√	√
#120435					
#609310					
#601518	遗传性前列腺癌		√		√

续表

OMIM号	疾病	遗传定位方法			
		细胞遗传学改变	连锁分析	相关分析	突变分析
#135290	遗传性硬纤维瘤病				√
#605839	遗传性子宫平滑肌瘤和肾细胞癌		√		√
#144200	掌跖皮肤角化病		√		√
#109400	痣样基底细胞综合征	√			√
#278730	着色性干皮病	√			√
+278700					
+278720					
#278780					
#278740					
#278760					
#608089	子宫内膜癌	√			
#150699	子宫平滑肌瘤	√			

¹⁾人类孟德尔遗传在线数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>, 2004-12-15)

肿瘤的遗传易感基因定位一直是分子肿瘤学领域的研究热点和难点. 目前, 这 94 种肿瘤 / 遗传性癌症综合症的易感基因主要是通过三种策略定位的, 即功能候选基因策略、定位克隆策略和定位候选克隆策略 (图 3). 近年来, 通过连锁分析和相关分析已将多种常见恶性肿瘤的易感基因定位或限定在较小的染色体区段内. 如曾益新等利用潮汕地区的 20 个鼻咽癌家系的全基因组连锁分析, 将鼻咽癌的易感基因定位到 4p15.1~q12^[17]. 又如, 通过多

个全基因组连锁分析研究, 将前列腺癌易感基因定位到 19q^[18,19]、7q^[18]、5q^[18]和 20q^[20]等区段, 并通过人群相关分析, 揭示了 CYP17A1、CYP3A4、SRD5A2 基因多态性与前列腺癌患病风险之间的关系^[21, 22]. 本实验室通过对山西阳泉地区近十分之一人口的遗传流行病学调查发现, 该地区的食管鳞癌发病中遗传因素占有相当的比重^[23]. 随后的分离分析提示, 该地区的食管癌呈现一种性别特异外显率的孟德尔主基因隐性遗传模式^[24].

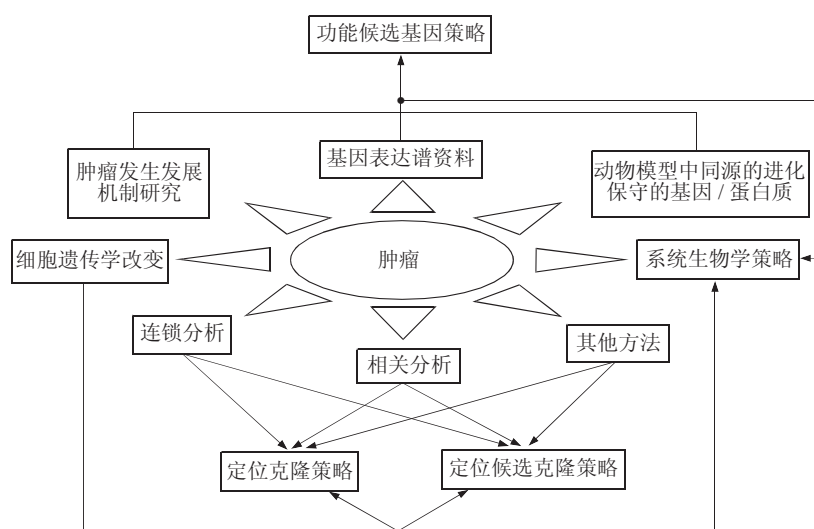


Fig.3 Approaches of the genetic mapping of tumor susceptible genes

图 3 肿瘤易感基因定位途径

肿瘤是一种多基因参与、多步骤、多阶段发生的复杂疾病. 每个基因产生的效应可能很小, 会给遗传定位带来困难. 但人类基因组计划的完成和系统生物学策略的发展, 将有助于描绘出不同效应的多个易感基因之间的相互作用网络, 进而利于揭示癌变机理. 而且随着对肿瘤的细胞生物学、分子遗传学研究的逐步深入, 人们也可以对肿瘤发生发展过程中的表达失调基因进行功能候选, 找出其中的易感基因.

虽然人类基因组序列精确图谱已经在 2003 年完成, 成为全人类共享的财富, 但是人类对于基因组中 3 万~4 万个功能基因的认识还远远不够, 复杂疾病和肿瘤易感基因定位还面临许多挑战. 随着功能基因组研究的深入、分子遗传学和遗传统计学的发展, 将会产生更多的研究策略和定位方法, 不断了解人类复杂疾病的遗传易感性任重道远.

参 考 文 献

- Carlson C S, Eberle M A, Kruglyak L, *et al.* Mapping complex disease loci in whole-genome association studies. *Nature*, 2004, **429** (6990): 446~452
- Wright A F, Carothers A D, Pirastu M. Population choice in mapping genes for complex diseases. *Nat Genet*, 1999, **23** (4): 397~404
- Collins F S. Positional cloning moves from perditional to traditional. *Nat Genet*, 1995, **9** (4): 347~350
- Chen Y C, Lu J J, Pan H, *et al.* Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. *Ann Neurol*, 2003, **54** (2): 239~243
- Grigoryev D N, Finigan J H, Hassoun P, *et al.* Science review: searching for gene candidates in acute lung injury. *Crit Care*, 2004, **8** (6): 440~447
- Sudbery P. *Human Molecular Genetics*. 2nd. London: Pearson Education Limited, 2002. 144~146
- Royer-Pokora B, Kunkel L M, Monaco A P, *et al.* Cloning the gene for an inherited human disorder—chronic granulomatous disease—on the basis of its chromosomal location. *Nature*, 1986, **322** (6074): 32~38
- Hall J M, Lee M K, Newman B, *et al.* Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*, 1990, **250** (4988): 1684~1689
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, *et al.* A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 1994, **266** (5182): 66~71
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J, *et al.* Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 1995, **378** (6559): 789~792
- Chen Y H, Xu S J, Bendahhou S, *et al.* KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*, 2003, **299** (5604): 251~254
- Wang L, Fan C, Topol S E, *et al.* Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease. *Science*, 2003, **302** (5650): 1578~1581
- Mootha V K, Lepage P, Miller K, *et al.* Identification of a gene causing human cytochrome c oxidase deficiency by integrative genomics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100** (2): 605~610
- Lee N, Daly M J, Delmonte T, *et al.* A genomewide linkage-disequilibrium scan localizes the Saguenay-Lac-Saint-Jean cytochrome oxidase deficiency to 2p16. *Am J Hum Genet*, 2001, **68** (2): 397~409
- Auffray C, Imbeaud S, Roux-Rouquie M, *et al.* From functional genomics to systems biology: concepts and practices. *C R Biol*, 2003, **326** (10~11): 879~892
- Xu Q, Jia Y B, Zhang B Y, *et al.* Association study of an SNP combination pattern in the dopaminergic pathway in paranoid schizophrenia: a novel strategy for complex disorders. *Mol Psychiatry*, 2004, **9** (5): 510~521
- Feng B J, Huang W, Shugart Y Y, *et al.* Genome-wide scan for familial nasopharyngeal carcinoma reveals evidence of linkage to chromosome 4. *Nat Genet*, 2002, **31** (4): 395~399
- Witte J S, Goddard K A, Conti D V, *et al.* Genomewide scan for prostate cancer-aggressiveness loci. *Am J Hum Genet*, 2000, **67** (1): 92~99
- Slager S L, Schaid D J, Cunningham J M, *et al.* Confirmation of linkage of prostate cancer aggressiveness with chromosome 19q. *Am J Hum Genet*, 2003, **72** (3): 759~762
- Berry R, Schroeder J J, French A J, *et al.* Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet*, 2000, **67** (1): 82~91
- Loukola A, Chadha M, Penn S G, *et al.* Comprehensive evaluation of the association between prostate cancer and genotypes/haplotypes in CYP17A1, CYP3A4, and SRD5A2. *Eur J Hum Genet*, 2004, **12** (4): 321~332
- Nam R K, Toi A, Vesprini D, *et al.* V89L polymorphism of type-2, 5-alpha reductase enzyme gene predicts prostate cancer presence and progression. *Urology*, 2001, **57** (1): 199~204
- Li W D, Wang X Q, Zhang C L, *et al.* Genetic epidemiological survey of esophageal cancer in one-tenth of the population of Yangquan City. *Chin Med J*, 2000, **113** (4): 309~309
- Zhang W H, Bailey-Wilson J E, Li W D, *et al.* Segregation analysis of esophageal cancer in a moderately high-incidence area of northern china. *Am J Hum Genet*, 2000, **67** (1): 110~119

The Genetic Mapping of Complex Diseases and The Identification of Tumors' Susceptible Genes*

SUN Yu-Lin, ZHAO Xiao-Hang**

(National Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Institute,

Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract Complex diseases are the any ones that there is no classical mendelian dominant or recessive inheritance model for a single locus. And cancers are a kind of common complex diseases. Based on the linkage analysis and association analysis, many genetic mapping approaches of complex diseases had been grown up such as functional cloning, candidate cloning, positional cloning, positional candidate cloning and systems biology approach and so on. Among them, systems biology approach is in the ascendant now. Because it integrates all of the informations from DNA to proteins, it gives a better commentary of the complicated gene- regulatory network. This advantage makes it become one of the most potential methods in the 21 century. Nearly one hundred of cancers had been mapped so far. Furthermore, the genetic mappings of complex diseases still shoulder heavy responsibility.

Key words complex disease, gene mapping, the susceptible genes of tumors

*This work was supported by grants from The National Natural Sciences Foundation of China (30370713, 30225045) and National High Tech R & D Program of China (2004AA227060).

**Corresponding author . Tel: 86-10-67709015, Fax: 86-10-87778360, E-mail: zhaoxh@pubem.cicams.ac.cn

Received: February 4, 2005 Accepted: May 31, 2005