

后全基因组关联研究时代的肿瘤风险预测

靳光付 沈洪兵

【关键词】 肿瘤; 风险预测; 全基因组关联研究; 遗传风险评分

Cancer risk prediction in post-genome-wide association study era Jin Guangfu, Shen Hongbing.

Department of Epidemiology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

Corresponding author: Shen Hongbing, Email: hbshen@njmu.edu.cn

【Key words】 Cancer; Risk prediction; Genome-wide association study; Genetic risk score

全基因组关联研究(GWAS)是基因组流行病学研究中最成功的研究策略之一。迄今GWAS已经用于200余种疾病和400余类性状研究,鉴定了1.5万余个遗传位点^[1]。GWAS在肿瘤遗传易感位点研究中应用广泛,在乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌、肺癌等常见肿瘤中均已报道了几十个遗传易感位点^[2-5],这些位点解析了各种肿瘤的遗传基础,具有重要的病因学意义。同时,这些位点大部分位于一些功能未知区域和基因,为进一步阐明肿瘤发生机制提供了新思路,并为开发新的肿瘤药物靶标提供了候选^[6]。重要的是,这些发现在肿瘤预防方面具有重要的公共卫生学意义。

GWAS发现的肿瘤遗传位点是一类易感性生物标志物,其重要的公共卫生价值之一是可以透过肿瘤风险评估鉴定肿瘤高危人群^[7]。由于单个易感位点的效应一般较弱,将已发现位点的效应进行组合,并计算遗传风险评分(genetic risk score),是目前用于个体肿瘤风险评估的常用策略。在本期发表的重点号论文中,王铖等^[8]介绍了5种遗传风险评分计算的原理和方法,可为研究者构建风险模型提供参考。尽管欧美人群已经应用遗传风险评分在前列腺癌、乳腺癌、结直肠癌等肿瘤中进行了遗传风险模型评价^[7],但相关的研究在我国人群中尚较少报道。鉴于种族遗传背景的差异,肿瘤遗传易感位点的频率与效应均存在差异,欧美人群的研究结果不能直接应用于我国人群。黄育北等^[9]以乳腺癌为例介绍了风险模型预测现状,并提出了在我国人群中进行乳腺癌遗传风险评价的研究思路和实施流程,同时

指出筛查效果和覆盖率对遗传风险模型评价均具有重要价值。

基于上述的研究方法与策略,朱猛等^[10]和李娇元等^[11]应用GWAS鉴定的遗传易感位点以大样本人群分别计算了我国人群肺癌和结直肠癌的遗传风险评分,不仅确认了遗传风险评分与两种肿瘤风险的关系,并评估了其在两种肿瘤风险预测中的价值。在肺癌的研究中,研究者利用两个独立的研究人群分别作为训练集和测试集,前者进行参数的估计和模型的构建,后者对模型进行评估。研究结果显示,基于14个中国人群肺癌易感位点构建的遗传风险评分与吸烟量对肺癌风险预测的能力相当,模型曲线下面积(AUC)均为0.61,二者合并后AUC可达到0.65,较单纯依据吸烟量可显著提高肺癌预测能力^[10]。在结直肠癌的研究中,研究者也发现遗传风险评分可以提高结直肠癌的风险预测能力。这些研究结论与欧美人群中的研究类似。但研究者常质疑AUC的值较低,或者遗传风险评分对总体模型的提升在数值上不明显。需要强调的是,风险预测不同于诊断,后者是以区分病例与非病例为目的,原则上需要较高的AUC值,否则应用价值有限;而前者是根据风险高低用于人群分层,仅仅是一类风险因素,是肿瘤众多病因中的一种,不应该也不可能将病例与非病例完全分开,因此对于肿瘤这一类复杂性疾病而言,遗传风险评分从本质上不可能具有很高的AUC值。此外,还应特别关注遗传风险评分在不同特征人群中作为风险因素进行人群分层的重要价值。例如,我国女性人群吸烟率较低,因而在女性中吸烟作为高危人群分层的公共卫生学意义并不大,此时遗传风险评分将具有更为重要的价值,这在朱猛等^[10]研究结果中也有体现,即女性人群吸烟的AUC仅为

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.10.001

作者单位:211166 南京医科大学公共卫生学院流行病学系

通信作者:沈洪兵, Email: hbshen@njmu.edu.cn

0.54, 而遗传风险评分的 AUC 为 0.61。

遗传风险评分是将 GWAS 发现的遗传易感位点进行整合的一个工具指标, 其对肿瘤风险预测的归宿是进行人群分层。首先, 人群分层在肿瘤预防中的一个重要应用是鉴定高危人群, 随着基因组检测价格的迅速下降, 遗传风险评分因其稳定以及可以早期检测的特征较传统的因素更为可行, 在发病前对高风险的目标人群采取有针对性的干预措施降低其发病风险, 促进病因预防, 降低发病率。例如, 针对肺癌高危人群, 可以采取有针对性的加强督促减少烟草等环境危险因素暴露等措施; 其次, 在肿瘤早发现、早诊断和早治疗的二级预防中, 可针对不同风险人群采取差异化的防治策略, 高风险者适用频率更高且更加细致的体检与筛查方案, 而低风险者则可采用相对宽松的体检方案, 以提高成本效益, 增加医疗资源配置效率。例如, Kader 等^[12]依据遗传风险评分进行前列腺穿刺可较单纯依据传统临床因素降低 15% 的过度穿刺。再者, 在肿瘤预防中基于遗传风险评分的不同人群药物干预也具有重要的应用前景。例如, 来自哈佛大学的大样本队列研究发现, 携带染色体 12p12.3 区域 rs2965667-TT 基因型的人群, 长期规律服用阿司匹林后可显著降低结直肠癌患病风险 ($OR=0.66, 95\% CI: 0.61 \sim 0.70$), 而携带 rs2965667-TA/AA 基因型的人群则增加结直肠癌风险 ($OR=1.89, 95\% CI: 1.27 \sim 2.81$); 同时还发现携带染色体 15q25.2 区域 rs16973225-AA 基因型者降低结直肠癌风险, 而携带 rs16973225-AC/CC 者并不降低风险^[13]。该研究实现了基于遗传易感位点信息进行目标效应人群的选择, 开展个体化干预, 从而实现肿瘤精准预防, 提高其防治水平。

参 考 文 献

- [1] Hindorf LA, MacArthur J, Morales J, et al. A catalog of published genome-wide association studies [EB/OL]. (2012-01-22) [2015-05-12]. <http://www.genome.gov/gwastudies>.
- [2] Michailidou K, Beesley J, Lindstrom S, et al. Genome-wide association analysis of more than 120 000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer[J]. Nat Genet, 2015, 47(4):373-380.
- [3] Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, et al. A meta-analysis of 87 040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer[J]. Nat Genet, 2014, 46(10):1103-1109.
- [4] Zhang B, Jia WH, Matsuda K, et al. Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk[J]. Nat Genet, 2014, 46(6):533-542.
- [5] Wang YF, McKay JD, Rafnar T, et al. Rare variants of large effect in BRCA2 and CHEK2 affect risk of lung cancer[J]. Nat Genet, 2014, 46(7):736-741.
- [6] Jin GF, Du JB, Hu ZB, et al. Strategies for elucidating functional significance of complex disease related loci [J]. Chin J Prev Med, 2015, 49(4):301-304. (in Chinese)
靳光付, 杜江波, 胡志斌, 等. 复杂性疾病遗传位点生物学功能研究策略[J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(4):301-304.
- [7] Shen HB, Jin GF. Genome-wide association study (GWAS) and risk prediction of complex disease: advances and prospects [J]. Chin J Epidemiol, 2011, 32(7):643-649. (in Chinese)
沈洪兵, 靳光付. 全基因组关联研究与复杂疾病风险预测的现状与展望[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(7):643-649.
- [8] Wang C, Dai JC, Hu ZB, et al. Genetic risk score: principle, methods, and application [J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36(10):1062-1064. (in Chinese)
王斌, 戴俊程, 胡志斌, 等. 遗传风险评分的原理与方法[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(10):1062-1064.
- [9] Huang YB, Song FJ, Chen KX. Current status of genome-wide association studies (GWAS) on breast cancer and application values of single nucleotide polymorphisms identified from GWAS [J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36(10):1058-1061. (in Chinese)
黄育北, 宋丰举, 陈可欣. 乳腺癌全基因组关联研究的现状及其应用价值的分析方法[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(10):1058-1061.
- [10] Zhu M, Cheng Y, Dai JC, et al. Genome-wide association based risk prediction model in predicting lung cancer risk in Chinese [J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36(10):1047-1052. (in Chinese)
朱猛, 程阳, 戴俊程, 等. 基于全基因组关联研究的中国人肺癌风险预测模型[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(10):1047-1052.
- [11] Li JY, Chang J, Zhu Y, et al. Risk prediction of colorectal cancer with common genetic variants and conventional non-genetic factors in a Chinese Han population[J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36(10):1053-1057. (in Chinese)
李娇元, 常江, 朱颖, 等. 基于常见遗传变异和传统风险因素的南方汉族人群结直肠癌风险预测模型研究[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(10):1053-1057.
- [12] Kader AK, Sun JL, Reck BH, et al. Potential impact of adding genetic markers to clinical parameters in predicting prostate biopsy outcomes in men following an initial negative biopsy: findings from the REDUCE trial [J]. Eur Urol, 2012, 62(6):953-961.
- [13] Nan HM, Hutter CM, Lin Y, et al. Association of aspirin and NSAID use with risk of colorectal cancer according to genetic variants[J]. JAMA, 2015, 313(11):1133-1142.

(收稿日期: 2015-07-14)

(本文编辑: 张林东)