



23MOFANG WHITE PAPER 2-2

23 魔方检测项目 SNP 位点选用标准 2

Created by
23Mofang Research Team

© 23mofang 2018

Last updated: 2018-5-29

1. 简介

SNP (Single Nucleotide Polymorphism) 是指在基因组水平上的单个核苷酸多态。SNP 可能会影响其在基因或关联基因的功能与表达，从而导致个体间的差异。

报告中使用的 SNP 位点主要来自于已经过审核发表的 GWAS (Genome-wide Association Study, 基因组关联性分析) 研究，因此规范文献选取标准对于报告结果的科学性及准确性至关重要。

对于不同类别的项目，由于研究数量和深度、是否有国家或学界统一标准，位点的筛选标准需要有不同的规范准则。本文将就此进行详述，以标准化报告。

2. 遗传风险

遗传风险板块报告给用户是否携带有与疾病相关的特定位点，涉及疾病一般为后天发生的复杂疾病。

该板块中 SNP 位点必须满足其频率不为 1、至少一篇文献中 p 值在 Bonferroni 校正后仍然保持显著相关性，且其出处必须满足至少以下中的两点：

- i. 一篇文献样本人群为中国人；
- ii. 一篇文献来自中国人之外的东亚人种；
- iii. 两篇以上独立文献支持；
- iv. 一篇文献对位点所在基因提供生理功能支持；
- v. 在医疗机构或 CFDA 等相关国家机构有建议辅助诊断检测。

并且，位点在中国人种为样本的已发表可靠研究中不能存在相悖结论，否则不予采用。

另一方面，在评估位点时，OR (Odds Ratio, 优势比)、LR (Likelihood Ratio, 似然比) 等也会纳入考虑，并优先采用样本量大且最新的研究文献。一般 LR 在 GWAS 研究中不会提供，若原始数据允许，可通过原始数据计算 LR，但需同时计算 95% 置信区间。

虽然以上规则能够尽可能降低 Winner's curse，保证给出位点的严谨性；但是由于 Bonferroni 校正在多重检验中可能会过于严苛，以致于部分位点被筛选掉。因此如果 SNP 位点在学界广泛认可、在多人种中可重复，且其直接相关基因在疾病通路中有明确生理功能支撑，则可在谨慎审核后采用。

但即便如此，依然不能将所有可能的位点包含在选用位点之中，且疾病的发生受到环境因素以及基因 - 环境共同作用影响；因此，即便检测结果具有一个位点或位点组合与增加某疾病风险相关，也不能代表个体一定会受到该疾病侵扰，反之亦然。在所有项目中均是如此。

此外，由于一个疾病的位点可能来自多篇独立研究，相互之间连锁不平衡的 SNP 位点 ($LD > 0.5$) 应去重，并根据 p 值、样本人种、样本量等保留最优位点。在关于同一疾病的多篇文献中，患者的诊断方法差异可能会导致偏差，因此应审核不同文献的测序方法和患者筛选标准，尽可能保证多篇文献患者的判定条件具有相近的效果。

3. 遗传特质

与遗传风险相似，遗传特质板块给出对于携带特定位点或位点组合的情况下，个体具有某一性状的倾向性。这些性状主要与个体外貌、习性、代谢能力等体质特征相关。

由于遗传特质相关文章较少，且很少有使用中国人群作样本的大规模研究，因此无法像遗传风险中的位点选择标准那么严格。每个项目中使用的 SNP 位点或位点组合需满足至少以下中的一点：

- i. 在中国人群中有验证；
- ii. 有重复研究；
- iii. 生理功能上有支持。

另外，在项目和位点的选取中，我们也会着重参考 23 魔方自建的用户基因型 - 表型数据库。通过该数据库，可以对位点或位点组合进行以中国人为样本进行重复性研究及验证，同时挖掘新的基因型 - 表型关联，建立及修正预测模型以提供用户经过验证且准确的表型结果。

4. 遗传变异携带

遗传变异携带针对与生育决策相关的低频隐性疾病，辅助提供个体携带低频隐性疾病相关位点的情况。但受限于检测手段无法检测与这些病相关的所有位点，因此仅作粗筛用途。

由于现阶段的检测专注于 SNP 位点且芯片上可检测位点数量有限，而非常规低频隐性疾病检测中的整段基因序列，因此低频隐性疾病中的项目选点专注于公认、功能方面已验证的 SNP 变异；对于非常见变异，则视芯片设计所能覆盖的位点质量、数量决定。

位点选取也必须满足以下任意一点：

- i. 医疗机构或 CFDA 等相关国家机构有建议辅助诊断检测；
- ii. 有至少两篇独立文献提供支持，其中一篇必须在中国人中有验证，另外还需要相应的生理功能验证；
- iii. Clinvar 数据库与疾病相关位点中属于 Pathogenic 和 Multiple submitter 分类下的位点，验证文献可靠性和相应生理功能后选择使用。

5. 药物反应

药物反应板块通过与个体对特定药物代谢能力相关的位点对用药给出建议，同时辅助用户规避药物副作用。但实际用药仍需以实际情况为主，谨遵医嘱。

由于药物反应可能对人体健康产生重大影响，该板块的项目及位点必须严格出自国家卫生和计划生育委员会医政医管局公布的《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南》，结合中国精准医学临床研究与应用联盟发布的《精准医学：药物治疗纲要》，且每个药物中所涉及位点必须与指南纲要一致。

此外，虽然指南由国家卫生计生委医政医管局发布，经过学界检验，但在使用每个药物项目的位点组合前仍需追溯文献，以确认位点、各基因型产生的效应以及生理功能。

Created by 23Mofang Research Team

Author:

SUN Xinghan

SONG Xiaojun

ZHANG Yiwen

ZHANG Wei

LIU Sihang

© 23mofang 2017

No reuse allowed without permission