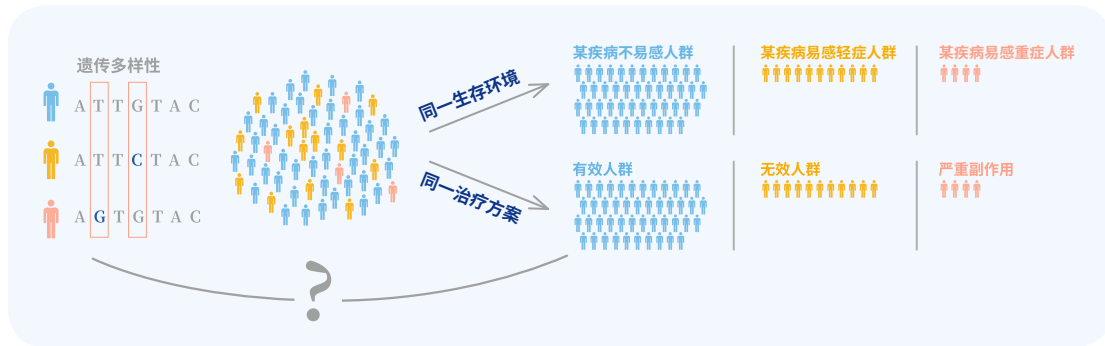


疾病易感性和疗效研究解决方案



一、不同个体疾病易感性和疗效有差异

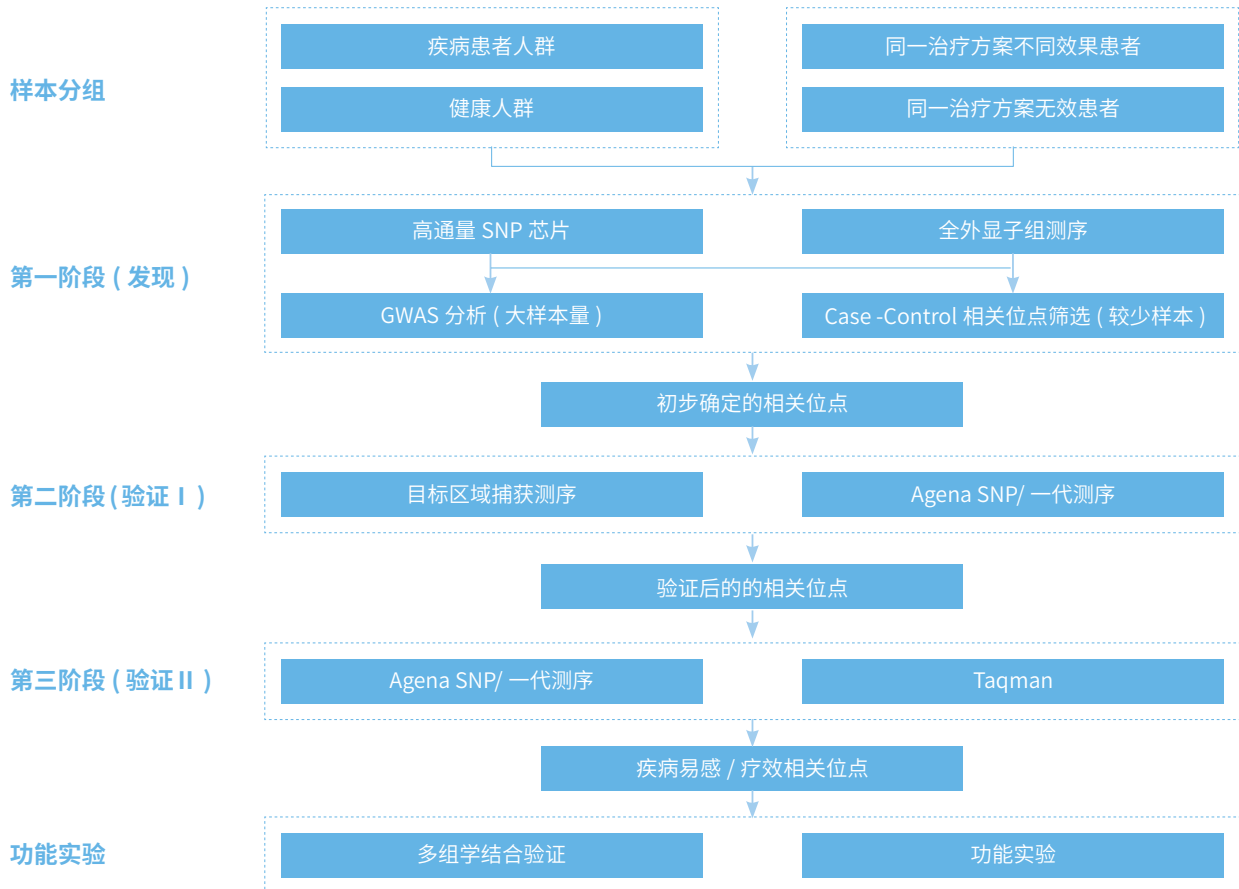
疾病的发生是环境因素和遗传因素共同作用的结果，其中遗传因素起到了很重要的作用。因此，不同遗传背景的个体患某种疾病的可能性不同。另外，不同遗传背景的个体对于同一治疗方案 / 药物的疗效也不尽相同。目前主要依赖于临床特征和医生的经验判断进行治疗，那如何鉴定到与疾病易感性以及疗效相关的位点或基因呢？



不同遗传背景个体对相同治疗方案反应不同

二、疾病易感性和疗效研究解决思路

收集一定数量不同症状（患病和健康）/ 不同疗效（有效和无效）的个体样本，记录相关临床信息，并进行全血样品采集，利用全外显子组测序或高通量 SNP 芯片（CBT_PMRA）进行 SNP 位点信息挖掘，通过生物信息数据分析寻找与不同症状 / 不同疗效相关的潜在 SNP 位点，确认是否基因型差异引起了不同症状 / 不同疗效的表型差异。后续对潜在 SNP 位点采用不同的技术在大样本人群中验证，从而鉴定到该疾病易感 / 疗效相关位点及候选基因。



疾病易感性和疗效研究思路

推荐工具一：中国人群精准医学芯片 CBT_PMRA

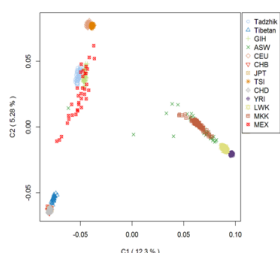
博奥晶典精准医学芯片（CBT_PMRA, CapitalBio Technology Precision Medicine Research Array）是一款专注中国人群的 SNP 芯片，最广泛的覆盖了包含多民族、多地区中国人群疾病和人类健康状况的变异位点，并加入了中国人群的 GWAS 骨架位点，可用于中国地区疾病相关易感位点的精准医学研究。

名称	平台	位点数	格式
CBT_PMRA 芯片	Thermo GeneTitan 芯片平台	约 800K 位点	24 或 96 样本 / 芯片

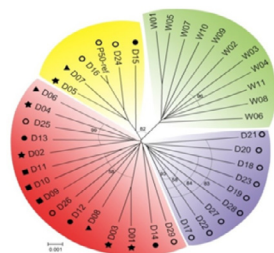
推荐理由

更适合中国人群 GWAS 研究	含 800K 个 SNP 位点，其中东亚人群位点 630K
更容易寻找疾病易感相关位点	广泛覆盖 1,000 余种疾病相关位点
更容易寻找疗效相关位点	芯片含 >2 万个药物基因组位点，涉及药物 500 余种

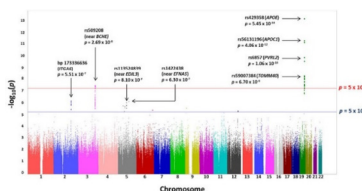
数据分析展示



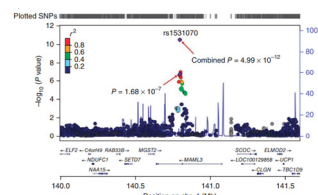
主成分分析



系统进化分析



全基因组关联分析曼哈顿图



目标区域范围的位点关联

推荐工具二：全外显子组测序

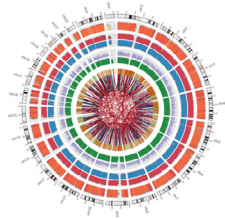
全外显子组测序（Whole Exome Sequencing）是指利用序列捕获技术将基因组外显子区域 DNA 进行捕获并富集后进行高通量测序，能够直接发现与蛋白功能变异相关的遗传变异，且外显子只占基因组的 1%，测序深度更高，数据更有效。因此外显子测序广泛应用于单基因遗传病、肿瘤及其他复杂疾病的研究。

名称	平台	捕获试剂	测序数据量	测序深度	测序策略
全外显子组测序 (WES)	Illumina NovaSeq 6000 测序仪	Agilent V6 捕获	12G/ 样	> 100X	PE150

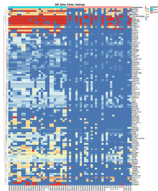
推荐理由

更高性价比的同时获得更重要的遗传信息	外显子区域仅占全基因组序列的 1% 左右，但约 80% 与疾病相关的变异位于此区域
全面挖掘外显子区域所有变异信息	对外显子区域内部和边界区域的 DNA 进行测序，覆盖度更深，数据准确性更高，能高效地发现与疾病或表型相关的个体遗传变异及罕见突变
可广泛应用各种疾病的易感和疗效研究	可用于遗传病、罕见综合征、复杂疾病和肿瘤等研究领域

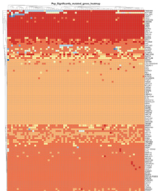
数据分析展示



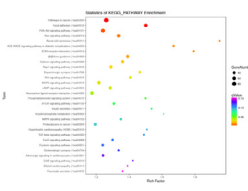
Circos 变异
全局统览



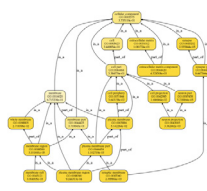
差异基因
聚类热图



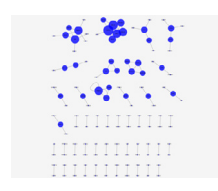
有义高频突变
基因聚类热图



KEGG PATHWAY 中 q-value
排名前 30 的通路气泡图



GO 功能富
集层次图



蛋白互作
网络图

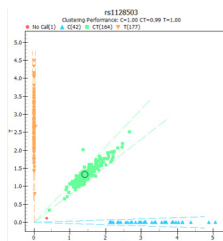
推荐工具三：Agena MassARRAY® SNP 及 Taqman 技术

对于在全基因组水平上发现的突变位点，通常需要进行独立大样本量的验证工作，因而需要一种能够满足同时对大量样本进行经济、高效、多位点检测的技术平台。MassARRAY® 核酸质谱技术和 Taqman 检测技术能够对高通量筛选得到的 SNP、InDel 等遗传标记进行简便、快速、低成本检测，为高通量筛选后的遗传标记验证以及基因分型提供强有力的解决方案。

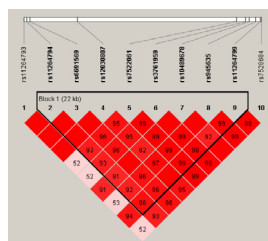
推荐理由

准确性高	MassARRAY® 质谱可直接检测待测物分子量，具有极高的准确性，并且可有效区分三等位基因；Taqman 作为 SNP 检测的金标准，具有非常高的准确性
定制灵活	MassARRAY® 质谱可自由选择感兴趣的 SNP 位点和需要检测的样品；Taqman 具有超过 450 万种商品化的分型试剂盒供选择
性价比高	MassARRAY® 质谱引物无需荧光标记，降低每次分型检测成本，适合于 300 个以内 SNP 位点的大样本量验证项目；Taqman 适合单个位点大样本量的验证工作

结果展示



SNP 分型结果聚类图



LD 单体型分析

三、博奥晶典优势

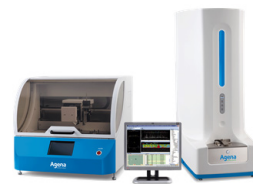
平台稳定	博奥拥有 Thermo GeneTitan 芯片平台，Illumina NovaSeq 测序平台和 Agena MassARRAY® 质谱检测平台，能够更好的保证数据产出质量和产品性价比
背景雄厚	博奥为中国首家生物芯片研发、生产、服务提供商，拥有认证芯片实验体系
经验丰富	博奥具有二十载基因组科研服务经验，能够提供稳定可靠的结果
文章产出	支持发表文章 1,600 余篇，累计影响因子超过 7,200 分，共支持客户发表基因组类文章 320 篇，其中 17 篇发表在 <i>Nature Genetics</i> 上



Thermo GeneTitan 芯片平台



Illumina Novaseq 6000 测序平台



Agena MassARRAY® 质谱检测平台

四、应用案例

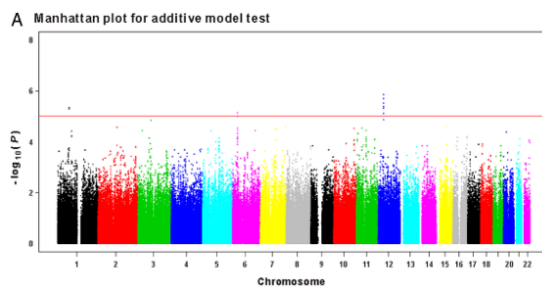
4.1 中国人群慢加急肝功能衰竭易感位点 GWAS 研究（博奥晶典支持发表）

发表杂志: *Gut* (IF: 17.016)

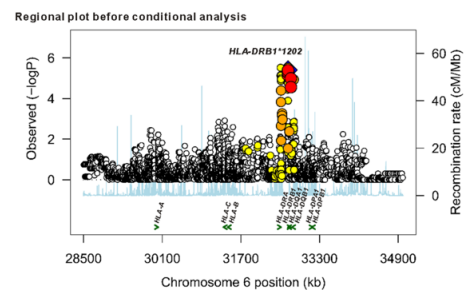
发表时间: 2018 年 4 月

应用技术: 基于 Affymetrix SNP 6.0 芯片做 GWAS, 分别利用 Agena SNP 和 TaqMan 技术进行验证。

主要结论: 本研究对 1,300 例 HBV 相关慢加急肝衰竭患者 (HBV-ACLF) 和 2,087 例 HBV 无症状携带者进行三阶段 GWAS 研究, 从全基因组范围内鉴定出 HLA-DR 是 HBV-ACLF 的主要遗传易感位点, 且关联的风险等位与 HBV-ACLF 临床进程显著相关, 风险等位 rs3129859*C 和 HLA-DRB1*12:02 可作为 HBV-ACLF 临床预警预后的 marker。另外, 研究提示 HLA-DR 等位限制性 CD4+T 细胞途径在 HBV-ACLF 的发病机制中发挥驱动作用, 也从 Germline 基因组角度证实 ACLF 是一种新的独特的肝病类型, 其遗传特征显著不同于肝硬化基础上发生的急性或慢性代偿。



HBV-ACLF 全基因组关联图



在 HLA 区域内 HLA-DRB1*12:02 与 ACLF 强关联

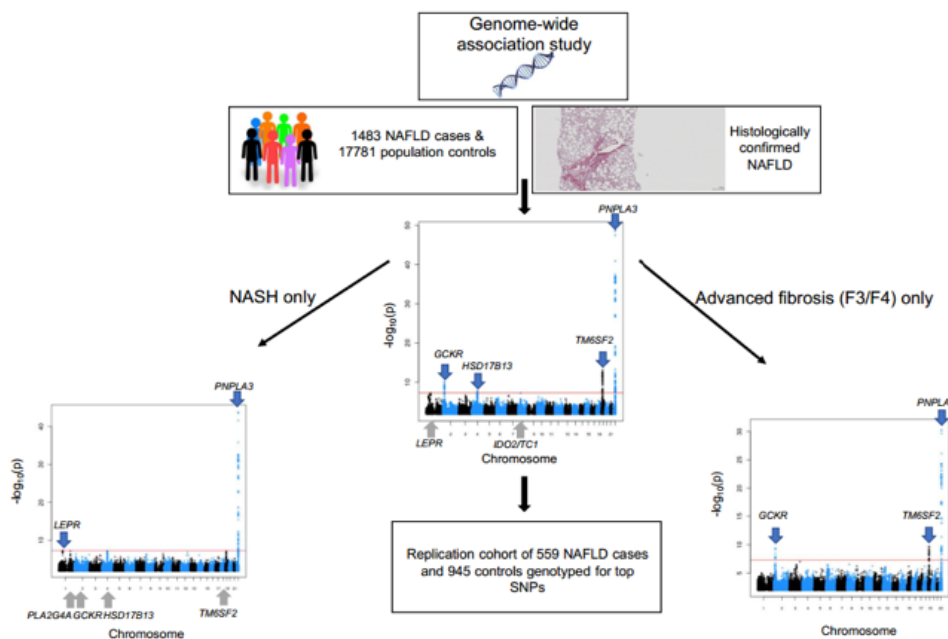
4.2 非酒精性脂肪肝易感位点 GWAS 研究

发表杂志: *Journal of Hepatology* (IF: 18.946)

发表时间: 2020 年 4 月

应用技术: 基于 Illumina OmniExpress 和 CoreExome 芯片数据做 GWAS, 分别用 Omni ExpressExome 芯片和 TaqMan 技术进行验证。

主要结论: 本研究选取 1,483 例欧洲人群非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 患者和 17,781 例健康对照, 利用高通量 SNP 芯片进行基因分型, 然后进行全基因组关联分析 (GWAS), 并在 559 例 NAFLD 和 945 例健康人群中验证。结果表明 *PNPLA3* 是 NAFLD 的一个风险因子, 另外 *TM6SF2* 和 *HSD17B13* 也起到了重要作用。鉴定到一个新基因 *PYGO1* 作为脂肪变性调节剂, 表明 Wnt 信号通路与 NAFLD 发病机制的相关性。



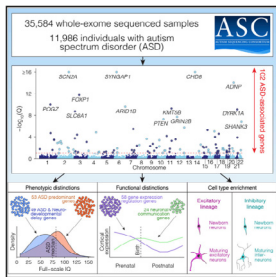
非酒精性脂肪肝易感位点 GWAS 研究流程图

4.3 全外显子组测序探究自闭症相关的神经发育和功能变化

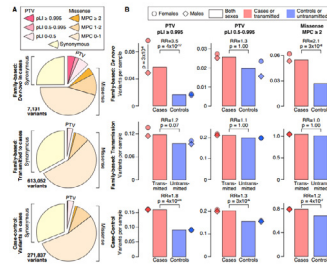
发表杂志: *Cell* (IF: 36.216) 发表时间: 2020 年 2 月

应用技术: 全外显子组测序。

主要结论: 本研究分析了 35,584 例样本的全外显子数据: 21,219 例基于家庭的样本 (6,430 例 ASD 患者, 2,179 个未受影响的兄弟姐妹, 以及父母双方) 和 14,365 例患者和对照样本 (5,556 例 ASD 患者, 8,809 例对照), 共识别出 102 个与自闭症谱系障碍 (ASD) 相关的高风险基因, 并通过分析人类皮层细胞转录组数据中这 102 个基因表明, 从胚胎发育开始, 这 102 个基因在兴奋性和抑制性神经元中富集表达。本研究更深入了解了自闭症高风险基因的分子机制, 也有助于发现治疗和减轻自闭症某些严重症状的方法。



全外显子测序研究 ASD 发病机制路线图



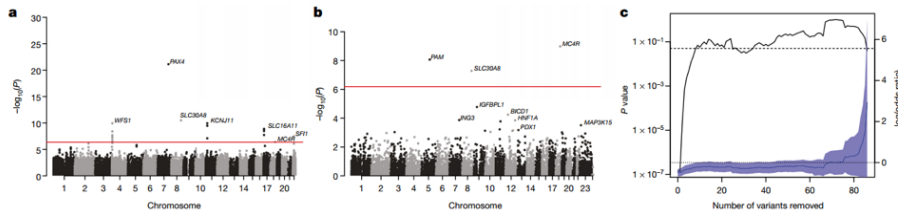
罕见常染色体蛋白编码变异在 ASD 患者和对照组中的分布

4.4 II 型糖尿病关联位点鉴定研究

发表杂志: *Nature* (IF: 43.07) 发表时间: 2019 年 6 月

应用技术: 全外显子组测序。

主要结论: 本研究对 20,791 例 II 型糖尿病患者及 24,440 例正常人群进行外显子组测序, 研究鉴定出了与糖尿病相关的新型罕见变异。在 II 型糖尿病患者中, 7 个基因上的 15 个变异位点的显著性达到外显子组效应阈值, 其中 10 个位点为非同义变异。15 个变异位点中有两个变异: *SFI1* 基因变异和 *MC4R* 基因变异与 II 型糖尿病的关联此前未被 GWAS 研究发现。全外显子测序对 II 型糖尿病基因突变的检测分析具有重要意义, 是较为简便、高效的筛选复杂疾病易感基因的方法, 可与 GWAS 互补。



全外显子组范围的关联分析

参考文献

- [1]Tan W, Xia J, Dan Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-DR variants conferring risk of HBV-related acute-on-chronic liver failure. *Gut*, 2018; 67: 757-766.
- [2]Anstee Q M, Darlay R, Cockell S, et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically-characterised cohort[J]. *Journal of Hepatology*, 2020.
- [3]Satterstrom F K, Kosmicki J A, Wang J, et al. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism[J]. *Cell*, 2020, 180(3): 568-584. e23.
- [4]Flannick J, Mercader J M.; Fuchsberger, C, et al. Exome sequencing of 20,791 cases of type 2 diabetes and 24,440 controls[J]. *Nature*, 2019, 570(7759):71-76.

博奥晶典控股成员



北京博奥晶典生物技术有限公司

地址: 北京市经济技术开发区科创六街生物医药园 C 座 邮编: 101111 电话: 010-69002900 传真: 010-69002988 客服: 400-9968-999 <http://www.capitalbiotech.com>

