

单核苷酸多态性在恶性肿瘤精准医学研究中的意义

李 婉, 马 荣

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘 要: 精准医学是应用现代医学前沿技术结合患者生活环境和临床数据, 实现疾病的精准分类及诊断, 制定个性化的疾病预防和治疗方案的新型医学概念和医疗模式。单核苷酸多态性(SNP)是导致人类基因组变化的最根本原因。SNP研究是人类基因组计划应用的重要步骤, 用于高危群体的发现、疾病相关基因的鉴定、药物的设计和测试以及生物学的基础研究等。本文就SNP在恶性肿瘤精准医学中的意义作简要综述。

主题词: 单核苷酸多态性; 精准医学; 恶性肿瘤

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)02-0134-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.02.B012

Significance of Single Nucleotide Polymorphisms in Precision Medicine of Malignancy

LI Wan, MA Rong

(The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract: Precision medicine is a new medical concept and model, which applies the cutting-edge technology integrated with the environmental factors and clinical data of patients, to make accurate classification and diagnosis of disease, and to develop a personalized prevention and treatment strategy. Single nucleotide polymorphism(SNP) is the fundamental cause of the change of the human genome. SNP research is an important approach to identify disease genes, discover high-risk groups, and to design and test the effective drugs, as well as to undertake the basic biological research. In this article, the significance of SNP in precision medicine of malignant tumor is reviewed.

Subject words: single nucleotide polymorphisms; precision medicine; malignancy

精准医学是应用基因测序技术、生物信息技术、分子影像技术等现代尖端医疗技术, 结合患者的生活环境和临床资料, 对该病进行准确分类与诊断, 预防和治疗个体疾病的新的医学概念和模型。2015年1月, 美国总统奥巴马在国情咨文演讲中“精准医学计划”的提出^[1], 使人们清晰地认识到实施准确、精密、个性化医疗的可行性及必要性。精准医疗本质上是通过基因及蛋白组学等当代前沿技术, 对于大数据人群与特定疾病类型进行生物学标志物的剖析与鉴定、验证与应用, 从而确切找出疾病的病因

和治疗的靶点, 并对同一疾病在不同的形态和进程中进行精确亚分类, 实现对疾病和患者进行个性化治疗的最终目标, 提高预防和诊治疾病的效益^[2]。

1 肿瘤异质性与癌症精准医学

目前癌症是人类最主要的死亡原因, 肿瘤的发病率随全球老龄化进展、环境污染的日趋加重仍不断增加。精准医学计划的提出, 为恶性肿瘤的预防、诊断、治疗提供了新的思路。癌症是由基因—环境交互作用引发的复杂性疾病, 肿瘤细胞遗传学和表观遗传学改变、肿瘤细胞或肿瘤干细胞(CSC)的起源、肿瘤微环境的选择作用^[3]等均可导致肿瘤特异性的产生, 即同种恶性肿瘤在不同患者间或同一患者不

基金项目: 黑龙江省留学归国科学基金项目(LC2012C14)

通讯作者: 马 荣, 主任医师, 博士; 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院妇科, 黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路150号(150001); E-mail: maronghai@163.com

收稿日期: 2016-07-21; **修回日期:** 2016-09-10

同部位(原发灶与转移灶)间产生基因型及表型差异,表现为病理类型、免疫特性、生长速度、分化程度、侵袭能力、对化放疗的敏感性等差异。肿瘤异质性已在乳腺癌^[4,5]、卵巢癌、食管癌、结肠癌^[6]、肾癌^[7]、前列腺癌^[8]等恶性肿瘤中得到证实。肿瘤异质性使癌症的个体化预防、检测、治疗成为必须。

癌症精准医学即是希望通过基因测序技术、信息分析技术等,联合患者的症状、体征及自然信息,了解不同个体的基因组异质性,并进行整合分析,对疾病进行精准分类,在分子层面寻找出可直接作用于靶点的药物或治疗手段,最终实现个体化精准治疗。

2 SNP与肿瘤特异性

肿瘤特异性的本质是基因组的差异,大多表现为单个碱基的变异,即单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)。SNP是指发生在基因组水平上的,由单个核酸变异引起的DNA序列多态性。SNP虽然有4种不同的变化形式(转换、颠换、缺失、插入),实际发生的仅有转换和颠换(2:1),且发生在CG上(多为C-T)最为常见。SNP是人类最常见可遗传变异之一,占有已知多态性的90%以上^[9],是人类基因组变化的最根本原因。在人类基因组中,每500~1000个碱基里可包含1个SNP,预计其总量约为 3×10^6 个。SNP分布广泛、变异多态性丰富,使之成为第三代遗传标志。

2.1 SNP与GWAS

癌症的易感基因既可为单基因突变,也可以是多基因遗传变异与环境因素协同作用,如BRCA1基因变异与卵巢癌有关;PLCE1和C20orf54基因突变与食管癌发病有关,后者多见。目前研究基因或变异位点最常使用的方法即全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)。GWAS是通过生物芯片技术,筛选并检验病例与对照人群的全部基因组DNA,进行统计学验证,找出发生频率与疾病发生发展最相关的基因或SNP。GWAS使SNP能够进行快速、规模化筛查,为疾病的预防及提前干预提供了理论基础。据美国国家人类基因组研究所统计,仅2005~2012年间,应用GWAS对肿瘤、糖尿病、心血管系统等疾病以及身高、体质指数、血脂水

平等复杂性状展开的研究共1751篇,报道了11912个与疾病及性状相关的SNP^[10,11]。

2.2 作用与成果

SNP研究是人类基因组计划实现的重要环节。用于提示高危人群、判定疾病的易感基因、设计和测试药物及生物学的基础研究等。基因组中广泛分布、大量存在的SNP位点,使人们发现各种疾病,包括肿瘤相关的易感基因成为可能。有些SNP并不直接引起与疾病相关的基因表达,而通过与某些疾病基因相邻间接表达,进而成为重要的研究靶点。不同SNP联合可导致同种疾病发生,相同SNP也可导致多种癌症发生,如C12orf51基因的两个SNP(rs11066280和rs2074356)与食管鳞状细胞癌易感性及肠型胃癌的预后均明显相关^[12],为多种癌症的关联性提供了理论依据。在实际操作上,通过生物芯片技术能够快速、稳定、规模化筛选SNP,发现与疾病相关的基因位点及突变。通过对Y染色体SNP的分析,使人们在人类进化、物种的演变和迁移领域取得重要进展^[13]。

2.3 SNP与恶性肿瘤

2.3.1 SNP与肺癌

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,居男性恶性肿瘤发病率、死亡率首位,严重威胁人群健康和生命安全。Wang等^[14]发现6p21.1(rs7741164)、9p21.3(rs72658409)和12q13.13(rs11610143)与亚洲非吸烟女性肺癌易感性相关。Lan等^[15]发现10q25.2、6q22.2和6p21.32与非吸烟女性肺癌易感性相关,并证明15q25呈明显基因—吸烟交互作用。Wang等^[16]发现LOX基因G473A多态性与吸烟交互作用可明显增加中国北部人群的肺癌发生风险。Liu等^[17]发现MIRLET7BHG基因多态性与石棉环境下肺癌患病率相关。Hu等^[18]分析了全基因组SNP与非小细胞肺癌患者应用铂类药化疗的疗效,发现3p22.1(rs7629386)、5p14.1(rs969088)、14q24.3(rs3850370)突变可导致生存期缩短,7q31.31(rs41997)和9p21.3(12000445)可使生存期明显延长;其中3p22.1和14q24.3与欧美国家的非小细胞肺癌患者生存期相关。

2.3.2 SNP与胃癌

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤,发病呈明显的地域性差别,在我国西北与东部沿海地区的发病

率明显高于南方地区。Li 等^[19]发现 miRNA196a2 的 rs11614913 突变与中国人胃癌发生率相关,且 CC 基因型人群饮酒患胃癌风险较 TT+TC 型明显增高。Bao 等^[20]研究发现 *HMGB1* 基因 rs1045411 多态性表达与中国胃癌患者预后相关,尤其对侵袭性胃癌患者手术后的预后有明显指导作用。AG/AA 基因型突变患者的总生存期较 GG 型延长,且患者高危因素越多,AG/AA 基因型的保护作用越明显。Lu 等^[21]发现 *COX-2* 基因的多态性变异(1195G/A 和 8473T/C)与胃癌的易感性相关。Shahhoseini 等^[22]发现 *OCT4* 基因的 rs3130932 变异与伊朗北部胃癌发病率相关。Mou 等^[23]发现 *BCL2* 基因(rs2279115)、*NEIL2* 基因(rs804270)、*LTA* 基因(rs909253)及 *PLCE1* 基因(rs3765524)与胃癌发生相关。

2.3.3 SNP 与食管癌

食管鳞状细胞癌是常见的消化道恶性肿瘤,位居中国肿瘤死亡的第 4 位,起病隐匿,治疗效果差,5 年生存率仅约 20%。Wang 等^[24]和 Abnet 等^[25]同时独立发现位于 *PLCE1* 和 *C20orf54* 的 2 个 SNP 与食管癌易感性相关。Qu 等^[26]发现 *PLCE1* 的 3 个 SNP 与食管鳞状细胞癌的发生风险相关,且呈基因—基因、基因—环境交互作用。Ji 等^[27]发现 *C20orf54* 基因的 rs3746804 突变与食管癌相关。Li 等^[28]发现 9p21 (CDKN2A/2B 区域) 的 rs1063192 和 rs2157719 变异与食管癌相关。Wu 等^[29]发现 12q24 的 3 个 SNP 与吸烟和饮酒有明显的交互作用,4q23、16q12.1、22q12、3q27 与食管癌患病风险呈明显的边际效应,2q22 和 13q33 与食管癌呈基因—饮酒交互作用。并发现 *SLC39A6* 基因的 rs7242481(G>A)变异与食管癌患者生存期相关^[30],是潜在的治疗靶点。

2.3.4 SNP 与肝癌

肝脏恶性肿瘤,是我国常见的恶性肿瘤之一,高发于东南沿海地区。我国肝癌患者多在 40~50 岁,男性多见。Wang 等^[31]发现 *GLB1* 基因 rs4678680 突变与乙型肝炎病毒(HBV)感染相关肝癌的易感性有关,并且 TG/GG 基因型可明显减少 *GLB1* mRNA 表达,促进细胞衰老。Zhang 等^[32]通过 Meta 分析证实 *STAT4* 基因 rs7574865(G)突变可明显增加患肝癌的风险。Wang 等^[33]通过研究 *HMGB1* 基因的 4 个 SNPs(rs1412125、rs2249825、rs1045411、rs1360485)发现,rs1045411 突变为 CT 或至少含有一个等位基因

T 与 CC 基因型相比,能够明显降低肝癌罹患风险;rs1412125 突变为 TT 基因型远处转移风险明显高于含有一个等位基因 C 的患者。

2.3.5 SNP 与胰腺癌

胰腺癌恶性程度极高,生长迅速,极易侵袭和转移,对放化疗均不敏感,预后差,5 年生存率仅约 5%。医科院肿瘤医院病因及癌变研究室证实^[34] 21q21.3、5p13.1、21q22.3、22q13.32 和 10q26.11 位点多态性与胰腺癌易感性相关。并且分析发现,携带 5 个易感基因型的个体,患胰腺癌的风险为不携带易感基因型个体的 6 倍,为胰腺癌的早期发现提供了可靠分子依据。Wu 等^[35]发现 *SBF2* 基因的多态性变异与胰腺癌患者生存期相关。Schirmer 等^[36]发现 *WWOX*(rs11644322)基因多态性与胰腺癌对吉西他滨的化疗敏感性有关。Ueno 等^[37]发现 *NR5A2* 基因的 2 个 SNP(rs3790844 和 rs3790843)与日本人群患胰腺癌的易感性相关。

2.3.6 SNP 与乳腺癌

乳腺癌为发生在乳腺上皮组织的恶性肿瘤,是女性最常见的恶性肿瘤,多见于成年女性。Horne 等^[38]发现 1p11.2 位点(rs11249433)与雌激素受体(ER)阳性乳腺癌的易感性相关。Hou 等^[39]通过全基因组测序研究发现,在非洲女性中,3q26.21(*TNFSF10* 基因)rs13074711 与 ER 阴性的乳腺癌易感性相关;5p15.33 位点 rs10069690 对 ER 阴性、2q35 位点 rs12998806 对 ER 阳性乳腺癌患者均有较强的指示作用。Ding 等^[40]发现 8p22 位点(*DLCL1* 基因)rs621554 与乳腺癌的易感性相关(CC/CT 患病风险增加)。CC/CT 基因型与肿瘤大小、淋巴结转移及孕激素受体状态有关,与 TT 型相比,无病生存期和总生存期均明显缩短。

2.3.7 SNP 与泌尿及男性生殖系统肿瘤

泌尿及男性生殖系统肿瘤主要包括膀胱癌、肾癌、前列腺癌、阴茎癌和睾丸癌等,其中膀胱癌最常见,肿瘤发病率和死亡率有明显增长趋势。Wu 等^[41]研究发现 8q24.3(*PSCA* 基因)是膀胱癌遗传易感区。Purdue 等^[42]发现 2p21(*EPAS1* 基因)、12q24.31(*SCARB1* 基因)和 11q13.3(基因间隔区)变异与肾细胞癌遗传易感性相关联。Wu 等^[43]发现 12p11.23(*ITPR2* 基因)与肾细胞癌易感性相关。Murabito 等^[44]发现 3p22(*CTDSPL* 基因)、6p12(*PKHD1* 基因)、5q14(*HAPLN1*

基因)、3q24(基因间隔区)和 13q33(基因间隔区)SNP 为前列腺癌5 个遗传易感位点。Kanetsky 等^[45]研究发现 9p24 区域 (*DMRT1* 基因) 和 12q21.3 区域 (*KITLG* 基因)^[46]与睾丸癌遗传易感性相关。

2.3.8 SNP 与女性生殖道恶性肿瘤

女性生殖道恶性肿瘤主要包括宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌。Shi 等^[47]发现位于 4q12、17q12 和 6p21.32 (2 个 HLA 位点) 的 4 个 SNP 与宫颈癌易感性相关。Ratner 等^[48]发现 *KRAS* 基因 rs61764370 突变引起上皮性卵巢癌的多药耐药性与残存瘤大小相关。目前,经临床组织标本证实共有 32 个基因,其中 35 个 SNP 与上皮性卵巢癌的多种药物化疗反应相关^[49]。Cheng 等^[50]发现 *SH2B3* 和 *TSHZ1* 的多态性与子宫内膜癌易感性相关。

2.3.9 SNP 与白血病

白血病为一类造血干细胞恶性克隆性疾病。Nadimi 等^[51]发现 *BAALC* 基因 rs62527607(GT)突变与急性淋巴细胞白血病(ALL)预后相关,T-ALL 患者复发风险明显增加,此突变可作为评价儿童 ALL 预后的不利因素。Zhang 等^[52]发现 *DCK* 基因rs4643786 (CT)完全缓解率、无复发生存率明显高于 TT 型,可作为预测急性髓细胞白血病 (AML) 预后的独立指标。Cingeetham 等^[53]发现 *MDM2-309T>G* 多态性与 AML 易感性相关,且是预后的有利因素。

3 展 望

SNP 作为第三代遗传标记,具有分布广泛、数量多、遗传特性稳定和易于快速、规模化筛查等特点,既是阐明癌症易感性的分子基础,揭示肿瘤异质性的根本原因,也可作为鉴别易感人群、个体化预防和靶向治疗的生物标志。SNP 研究是机制性研究,研究并确定癌症相关基因的多态性,可从分子水平上了解细胞癌变机制,用于肿瘤的基因诊断,并为肿瘤靶向药物治疗提供有效靶点。精准医学要求既要了解疾病的本质,即易感基因排序与变异,又要在结合不同个体生活环境、自然属性的基础上,实现个体化及疾病针对性的治疗。这一切都依赖于 SNP 的研究。在过去的十年间,SNP 研究的重要性越来越受到人们重视,相信在未来,对于 SNP 的研究一定能为医学提供更好的预防、诊断、治疗依据。

参考文献:

- [1] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine[J]. N Engl J Med, 2015, 372(9):793-795.
- [2] Ashley EA. The precision medicine initiative: a new national effort[J]. JAMA, 2015, 313 (21):2119-2120.
- [3] De Sousa E Melo F, Vermeulen L, Fessler E, et al. Cancer heterogeneity—a multifaceted view[J]. EMBO Rep, 2013, 14(8):686-695.
- [4] Almendro V, Kim HJ, Cheng YK, et al. Genetic and phenotypic diversity in breast tumor metastases [J]. Cancer Res, 2014, 74(5):1338-1348.
- [5] Yates LR, Gerstung M, Knappskog S, et al. Subclonal diversification of primary breast cancer revealed by multiregion sequencing[J]. Nat Med, 2015, 21(7):751-759.
- [6] Buob D, Fauvel H, Buisine MP, et al. The complex intratumoral heterogeneity of colon cancer highlighted by laser microdissection[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(5):1271-1280.
- [7] Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing[J]. N Engl J Med, 2012, 366(10):883-892.
- [8] Brocks D, Assenov Y, Minner S, et al. Intratumor DNA methylation heterogeneity reflects clonal evolution in aggressive prostate cancer[J]. Cell Rep, 2014, 8(3):798-806.
- [9] Collins FS, Brooks LD, Chakravarti A. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation[J]. Genome Res, 1998, 8(12):1229-1231.
- [10] Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration[J]. Science, 2005, 308(5720):385-389.
- [11] Welter D, MacArthur J, Morales J, et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations[J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42 (Database issue): D1001-D1006.
- [12] Zhang G, Gu D, Zhao Q, et al. Genetic variation in C12orf51 is associated with prognosis of intestinal-type gastric cancer in a Chinese population [J]. Biomed Pharmacother, 2015, 69:133-138.
- [13] Medina LS, Muzzio M, Schwab M, et al. Human Y-chromosome SNP characterization by multiplex amplified product-length polymorphism analysis[J]. Electrophoresis, 2014, 35(17):2524-2527.
- [14] Wang Z, Seow WJ, Shiraishi K, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple lung cancer susceptibility loci in never-smoking Asian women [J]. Hum Mol Genet, 2016, 25(3):620-629.
- [15] Lan Q, Hsiung C A, Matsuo K, et al. Genome-wide associ-

- ation analysis identifies new lung cancer susceptibility loci in never-smoking women in Asia[J]. *Nat Genet*,2012, 44(12):1330–1335.
- [16] Wang G,Shen Y,Cheng G,et al. Lysyl oxidase gene g473a polymorphism and cigarette smoking in association with a high risk of lung and colorectal cancers in a north Chinese population [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016,13(7):pii E635.
- [17] Liu CY,Stucker I,Chen C,et al.Genome-wide gene-asbestos exposure interaction association study identifies a common susceptibility variant on 22q13.31 associated with lung cancer risk [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2015,24(10):1564–1573.
- [18] 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[J]. *Clin Cancer Res*,2012,18(19):5507–5514.
- [19] Li M,Li RJ,Bai H,et al. Association between the pre-miR-196a2 rs11614913 polymorphism and gastric cancer susceptibility in a Chinese population [J]. *Genet Mol Res*, 2016,15(2). doi:10.4238/gmr.15027516.
- [20] Bao G,Qu F,He L,et al. Prognostic significance of Tag SNP rs1045411 in HMGB1 of the aggressive gastric cancer in a Chinese population [J]. *PLoS One*,2016,11(4): e0154378.
- [21] Lu X,Chen F,Liu X,et al. Detection and clinical significance of COX-2 gene SNPs in gastric cancer [J]. *Cell Biochem Biophys*,2015,72(3):657–660.
- [22] Shahhoseini Z,Jeivad F,Ahangar N,et al. Different genotype of rs3130932 single nucleotide polymorphism between gastric cancer patients and normal subjects [J]. *J Gastrointest Cancer*,2016. [Epub ahead of print]
- [23] Mou X,Li T,Wang J,Genetic,et al. Variation of BCL2 (rs2279115),NEIL2 (rs804270),LTA (rs909253),PSCA (rs2294008) and PLCE1 (rs3765524,rs10509670) genes and their correlation to gastric cancer risk based on universal tagged arrays and Fe3O4 magnetic nanoparticles[J]. *J Biomed Nanotechnol*,2015,11(11):2057–2066.
- [24] Wang LD,Zhou FY,Li XM,et al. Genome-wide association study of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese subjects identifies susceptibility loci at PLCE1 and C20orf54[J]. *Nat Genet*,2010,42(9):759–763.
- [25] Abnet CC,Freedman ND,Hu N,et al. A shared susceptibility locus in PLCE1 at 10q23 for gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2010,42(9):764–767.
- [26] Qu Y,Zhang S,Cui L,et al. Two novel polymorphisms in PLCE1 are associated with the susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma in Chinese population [J]. *Dis Esophagus*,2016. [Epub ahead of print]
- [27] Ji A,Ma L,Yang J,et al. The functional SNP rs3746804 in C20orf54 modifies susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Res Treat*,2014,37(11): 654–657.
- [28] Li WQ,Pfeiffer RM,Hylang PL,et al.Genetic polymorphisms in the 9p21 region associated with risk of multiple cancers[J]. *Carcinogenesis*,2014,35(12):2698–2705.
- [29] 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 [J]. *Nat Genet*,2011,43(7):679–684.
- [30] 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 [J]. *Nat Genet*,2013,45(6):632–638.
- [31] Wang WT,Li Z,Shi M,et al. Association of the GLB1 rs4678680 genetic variant with risk of HBV-related hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*,2016. [Epub ahead of print]
- [32] Zhang L,Xu K,Liu C,et al. Meta-analysis reveals an association of STAT4 polymorphism with hepatocellular carcinoma risk[J]. *Hepatol Res*,2016.[Epub ahead of print]
- [33] Wang B,Yeh CB,Lein MY,et al. Effects of HMGB1 polymorphisms on the susceptibility and progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Med Sci*,2016,13(4):304–309.
- [34] Wu C,Miao X,Huang L,et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with susceptibility to pancreatic cancer in Chinese populations [J]. *Nat Genet*, 2011,44(1):62–66.
- [35] Wu C,Kraft P,Stolzenberg-Solomon R,et al. Genome-wide association study of survival in patients with pancreatic adenocarcinoma[J]. *Gut*,2014,63(1):152–160.
- [36] Schirmer MA,Luske CM,Roppel S,et al. Relevance of Sp binding site polymorphism in WWOX for treatment outcome in pancreatic cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*,2016,108(5):pii: djv387.
- [37] Ueno M,Ohkawa S,Morimoto M,et al.Genome-wide association study-identified SNPs(rs3790844,rs3790843)in the NR5A2 gene and risk of pancreatic cancer in Japanese[J]. *Sci Rep*,2015,23(5):17018.
- [38] Horne HN,Chung CC,Zhang H,et al. Fine-mapping of

- the 1p11.2 breast cancer susceptibility locus [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0160316.
- [39] Huo D, Feng Y, Haddad S, et al. Genome-wide association studies in women of african ancestry identified 3q26.21 as a novel susceptibility locus for estrogen receptor negative breast cancer [J]. *Hum Mol Genet*, 2016. [Epub ahead of print]
- [40] Ding X, Gao S, Yang Q. rs621554 single nucleotide polymorphism of *DLC1* is associated with breast cancer susceptibility and prognosis [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(5): 4095–4100.
- [41] Wu X, Ye Y, Kiemeny LA, et al. Genetic variation in the prostate stem cell antigen gene *PSCA* confers susceptibility to urinary bladder cancer [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(9): 991–995.
- [42] Purdue MP, Johansson M, Zelenika D, et al. Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci on 2p21 and 11q13.3 [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(1): 60–65.
- [43] Wu X, Scelo G, Purdue MP, et al. A genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus for renal cell carcinoma on 12p11.23 [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(2): 456–462.
- [44] Murabito JM, Rosenberg CL, Finger D, et al. A genome-wide association study of breast and prostate cancer in the NHLBI's Framingham Heart Study [J]. *BMC Med Genet*, 2007, 8 Suppl 1: S6.
- [45] Kanetsky PA, Mitra N, Vardhanabhuti S, et al. Common variation in *KITLG* and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(7): 811–815.
- [46] Kanetsky PA, Mitra N, Vardhanabhuti S, et al. A second independent locus within *DMRT1* is associated with testicular germ cell tumor susceptibility [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(15): 3109–3117.
- [47] Shi Y, Li L, Hu Z, et al. A genome-wide association study identifies two new cervical cancer susceptibility loci at 4q12 and 17q12 [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(8): 918–922.
- [48] Ratner ES, Keane FK, Lindner R, et al. A *KRAS* variant is a biomarker of poor outcome, platinum chemotherapy resistance and a potential target for therapy in ovarian cancer [J]. *Oncogene*, 2012, 31(42): 4559–4566.
- [49] Cai ZA. Gene single nucleotide polymorphisms (SNPs) and ovarian cancer multi-resistant relations research [D]. Guangxi: Guangxi Medical University, 2014. [蔡祖艾. 基因单核苷酸多态性 (SNP) 与卵巢癌多药耐药关系的研究 [D]. 广西: 广西医科大学, 2014.]
- [50] Cheng TH, Thompson D, Painter J, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common susceptibility polymorphisms for colorectal and endometrial cancer near *SH2B3* and *TSHZ1* [J]. *Sci Rep*, 2015, 1(5): 17369.
- [51] Nadimi M, Rahgozar S, Moafi A, et al. Evaluation of rs62527607 [GT] single nucleotide polymorphism located in *BAALC* gene in children with acute leukemia using mismatch PCR-RFLP [J]. *Cancer Genet*, 2016, 209(7–8): 348–353.
- [52] Zhang DY, Yuan XQ, Yan H, et al. Association between *DCK* 35708 T>C variation and clinical outcomes of acute myeloid leukemia in South Chinese patients [J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(14): 1519–1531.
- [53] Cingeetham A, Vuree S, Jiwatani S, et al. Role of the *MDM2* promoter polymorphism (–309T >G) in acute myeloid leukemia development [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(7): 2707–2712.

《肿瘤学杂志》关于提交“作者投稿无学术不端行为承诺书”的申明

本刊已开通网上在线投稿系统 (<http://www.chinaoncology.cn>), 作者登录网站后, 请在左上角选择《肿瘤学杂志》, 选中后进入首页, 首次投稿作者请先注册, 在完成稿件上传、作者信息填写等程序后, 请您在网站首页 (<http://www.chinaoncology.cn>) “下载中心”栏中下载《肿瘤学杂志》的“作者投稿无学术不端行为承诺书文档”, 填写后 1 周内连同单位介绍信、基金证明复印件快递寄至本刊编辑部, 本刊确认收到上述材料后, 该文稿才能进入审稿编辑流程。