

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.00823

## 肺结核全基因组关联研究进展

郑伟, 季林丹, 邢文华, 涂巍巍, 徐进

宁波大学医学院, 宁波 315211

**摘要:** 肺结核是由结核分枝杆菌感染引起的一类古老但仍对人类造成巨大影响的传染性疾病。到目前为止, 肺结核依然是由单一病原菌导致死亡人数最多的疾病, 并且随着耐药菌株的出现而呈现死灰复燃之势。近几年, 肺结核全基因组关联研究在世界范围内取得了阶段性成果, 发现了与肺结核相关联的遗传易感位点和区域, 使肺结核的遗传学研究进入了一个崭新的阶段, 为后续肺结核的早期和综合防治提供了重要线索。然而, 由于人群遗传结构差异和宿主/病原体相互作用, 与其他复杂疾病相比, 肺结核全基因组关联研究依旧面临重重困难, 进展缓慢。文章对不同人群肺结核全基因组关联研究及其验证进行综述, 并系统阐述了目前研究中存在的困难及可能的应对策略。

**关键词:** 肺结核; 全基因组关联研究; 易感基因

## Advances in genome-wide association study of tuberculosis

ZHENG Wei, JI Lin-Dan, XING Wen-Hua, TU Wei-Wei, XU Jin

School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China

**Abstract:** Tuberculosis, caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), is one of the oldest and most influential diseases in the history due to its devastating effect on health and high mortality rate worldwide. Tuberculosis causes more human deaths than any other single infectious disease and the incidence of the tuberculosis is increasing dramatically in recent years. Genome-wide association study (GWAS) has been used to delineate the genetic basis of tuberculosis, and several susceptibility genes and loci were found, which provides important clues to the early intervention and treatment of tuberculosis. However, due to difference in the population structure and host-pathogen interactions, GWAS on tuberculosis faces great challenges. In this review, we introduced the achievements of GWAS on tuberculosis, and illustrated challenges and strategies in the future study.

**Keywords:** tuberculosis; genome-wide association study; susceptibility gene

全基因组关联研究(Genome-wide association study, GWAS)是一种在全基因组水平上探索遗传因

素与表型(或疾病)关联性的研究<sup>[1]</sup>。GWAS通过对大样本全基因组高密度遗传标记的分型, 利用连锁不

收稿日期: 2013-01-12; 修回日期: 2013-03-06

基金项目: 宁波市自然科学基金项目(编号: 2012A610237, 2010A610040)和浙江省教育厅科研项目(编号: Y201224146)资助

作者简介: 郑伟, 硕士研究生, 专业方向: 分子流行病学。E-mail: zhengwei19870804@163.com

通讯作者: 徐进, 博士, 副教授, 研究方向: 医学遗传学。E-mail: xujin1@nbu.edu.cn

网络出版时间: 2013-3-21 14:42:02

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20130321.1442.001.html>

平衡来确定影响疾病或性状的区域,从而寻找与疾病发生相关的易感基因或区间,对疾病早期诊断、个性化治疗以及新药开发等具有重要的指导意义和参考价值<sup>[2]</sup>。GWAS 没有预设的研究假设,采用多阶段设计的病例对照研究,样本量较大,并通常采用多个独立研究进行后期的验证。近年来通过 GWAS 发现了一系列与常见疾病相关的基因,为发病机理研究提供了新的思路<sup>[3]</sup>。2005 年, *Science* 杂志报道了年龄相关性视网膜黄斑变性的 GWAS, 并发现补体因子 H(Complement factor H, *CFH*)基因与这一疾病相关<sup>[4]</sup>。2007 年, 威康信托基金会(Wellcome Trust Case Control Consortium, WTCCC)对 7 种常见复杂疾病(双向性情感障碍、冠心病、克隆病、高血压、类风湿性关节炎、1 型糖尿病、2 型糖尿病)共计 17 000 个样本进行了大规模的 GWAS, 发现了上述疾病的数个易感位点<sup>[5]</sup>。这在医学遗传学领域具有里程碑意义。随后, 大量复杂疾病 GWAS 相继开展, 并取得了一系列的成果<sup>[6]</sup>。

肺结核是一种古老的传染病, 虽然对其研究长达几个世纪之久, 但仍是当今单一致病菌引起死亡率最高的疾病。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2011 年全球肺结核控制报告显示 2010 年全球新发肺结核患者 880 万, 共有肺结核患者 1 400 万, 死于肺结核者 110 万。亚洲的肺结核发病率约占全世界发病率的 60%, 我国肺结核病人总数居全球第 2 位, 是全球 22 个肺结核高负担国家之一, 同时也是全球 27 个耐多药肺结核流行严重的国家之一<sup>[7]</sup>。

大量研究表明, 暴露于结核分枝杆菌的人群只有 1/3 会被感染, 在感染人群中, 不到 10% 的感染者发展为肺结核<sup>[8]</sup>, 这说明个体对于肺结核具有不同的易感性。寻找人类肺结核易感基因也是国内外研究的热点<sup>[9]</sup>。近年来, 世界各国在肺结核易感性方面的研究越来越多。连锁分析和候选基因关联研究已发现多个可能的肺结核易感基因, 可分为人类白细胞相关抗原(Human leukocyte antigen, *HLA*)基因及非 *HLA* 基因两类。*HLA* 是最具多态性的基因, *HLA-I* 类和 *HLA-II* 类基因在抗原提呈和免疫应答过程中起着重要的作用<sup>[10]</sup>。在非 *HLA* 基因中, 人类自然抵抗相关巨噬细胞蛋白 1 基因 *NRAMP1* 通过调节铁锰离子含量影响结核分枝杆菌生长<sup>[11]</sup>; 维生素 D 受

体基因 *VDR* 通过影响维生素 D 活性代谢产物 1,25 二羟维生素 D<sub>3</sub> 的活化进而影响针对结核分枝杆菌的免疫反应<sup>[12]</sup>; 甘露糖结合凝集素基因 *MBL* 编码产物可通过调理吞噬作用清除致病原以及通过凝集素补体途径活化补体参与机体免疫反应<sup>[13]</sup>。其余的还有 Toll 样受体家族基因 *TLR*、嘌呤核苷酸受体 7 基因 *P2X7*、诱导型一氧化氮合酶基因 *NOS2A*、*SPI10* 基因、细胞因子基因(如 *IFN* 和 *TNF*)、趋化因子基因(如 *CCL2* 和 *MCP*)、抗原肽运载体基因 *TAP* 和巨噬细胞移动抑制因子基因 *MIF* 等<sup>[10, 14-17]</sup>。国内也有相关研究报道, 其中主要集中在 *HLA* 基因、*NRAMP1* 基因和 *VDR* 基因<sup>[18-20]</sup>。候选基因关联研究虽然开展很多, 但其结果往往得不到重复验证<sup>[16, 21, 22]</sup>。近年来, GWAS 已逐步取代候选基因法对肺结核的遗传病因展开系统研究。

## 1 肺结核 GWAS 现状

### 1.1 WTCCC 研究

GWAS 虽然已成功地发现大量常见变异与许多常见疾病相关, 但对于传染性疾病的研究依旧十分有限。2010 年 WTCCC 和德国汉堡市热带医学研究院<sup>[23]</sup>合作, 首次对肺结核进行 GWAS。研究者合并了加纳和冈比亚的两个肺结核 GWAS(3 699 例肺结核患者和 7 726 例对照), 发现位于 18 号染色体上的 rs4331426 位点与肺结核密切相关( $P = 6.8 \times 10^{-9}$ )。由于 rs4331426 位于被称为“基因荒漠”的无基因区域, 它虽然不改变氨基酸序列, 但有可能参与基因调控。非洲人群 GWAS 受广泛的遗传多样性和较短的连锁不平衡域影响限制了更多全基因组水平显著位点的检出。在一项冈比亚疟疾 GWAS 研究中发现冈比亚人群中具有非常高的多样性, 说明在对非洲人群进行遗传研究时需要更加仔细地进行人口结构校正和群体分层<sup>[24]</sup>。WTCCC 的研究还分析了位于之前报道的肺结核易感候选基因的多态性, 发现了几个 SNP 与肺结核有较低的统计学关联, 其中包括 *HLA-DQ* 区域(rs9469220,  $P = 0.0017$ )。因此需要更多研究来重复验证此项研究结果。

2012 年该研究小组利用千人基因组计划的测序数据, 对加纳的肺结核 GWAS 结果进行基因填补<sup>[25]</sup>。千人基因组计划由中英美三国共同发起, 在全球范围内对超过 2 000 人进行全基因组序列测定, 描述

人群中频率大于 1% 的遗传变异<sup>[26]</sup>。基因填补后发现 11 号染色体短臂 13 号带(11p13)的肾母细胞瘤 1 基因 *WT1* 的 rs 2057178( $P = 2.63 \times 10^{-9}$ )、rs11031728( $P = 5.25 \times 10^{-9}$ )和 rs11031731( $P = 7.01 \times 10^{-9}$ )在全基因组水平存在统计学意义。其中关联性最强的 rs2057178 位点在冈比亚, 印度尼西亚和俄罗斯的肺结核病例对照研究队列中也得到验证, 合并  $P$  值为  $2.57 \times 10^{-11}$ 。*WT1* 基因在活化的 VDR 和抑制白细胞介素 10(IL-10)的表达中起作用<sup>[27]</sup>, 而已往研究已发现 VDR 和 IL-10 多态性与肺结核相关<sup>[28, 29]</sup>。千人基因组计划已报告超过 10 万的非洲人群的共同变异, 通过基因填补归集分析使得 SNP 的数量扩大可有效地发现新的肺结核易感基因。

### 1.2 印度尼西亚人群肺结核 GWAS 研究

为了发现不同人群中结核易感基因, Png 等<sup>[30]</sup>进行了印尼人群的一次多阶段 GWAS。首先, 研究者采用 Affymetrix 100K 芯片对 259 个印尼人进行基因分型, 经质量控制筛选后, 对 108 例病例和 115 名对照者的 95 207 个 SNPs 进行分析。第二阶段在 1 189 个样本的印尼队列中再次对一阶段中与肺结核可能存在关联 2 453 个 SNPs 进行验证, 最后选择了 251 个 SNPs 在一个来自俄罗斯的高加索人群队列中进行肺结核易感性分析。经过 Meta 分析发现 9 个位于免疫相关基因上或其周围的 SNPs 与肺结核的患病有关( $P = 0.0004 \sim 0.0067$ )。尽管研究没有得到全基因组水平上与肺结核显著相关的 SNP, 但提示了几个免疫相关基因的位点, 这也与 Abul 等<sup>[31]</sup>报道的肺结核天然免疫多态性的研究结果相一致, 为肺结核机制研究提供了依据。

### 1.3 日本和泰国人群肺结核 GWAS 研究

Mahasirimongkol 等<sup>[32]</sup>在日本和泰国人群进行了肺结核 GWAS, 分别用 Illumina Hapmap 610 和 550 芯片对泰国人和日本人进行全基因组基因分型, 分别 Meta 分析后均未发现肺结核高遗传风险的 SNP。对年龄进行分层后发现在年轻人组位于 20q12 的 rs6071980 会增加肺结核患病风险。虽然此位点位于基因间区, 但离它最近的基因 *HSPEPI-MAFB* 可能是肺结核的易感性候选基因<sup>[33]</sup>。另外, Meta 分析还显示老年组的 8 个 SNPs 及青年组的 6 个 SNPs 与肺结核易感性相关, 但在原始的 GWAS 中不存在显

著性。这项研究提示肺结核遗传风险可能受发病年龄的影响, 分层 Meta 分析有助于解决人群异质所带来的混杂。

### 1.4 中国人群肺结核易感基因研究

为了验证 18q11.2 的 rs4331426 在非洲以外人群中是否有肺结核易感性, Dai 等<sup>[34]</sup>在中国人群中对该基因进行了病例-对照研究。研究包括 578 例病例和 756 名对照者, 利用人类基因组单体型图中国汉族人群(HapMap-CHB)数据库的数据找到染色体 18q11.2 上的 rs4331426 以及其上下游 100 kb 范围内的 6 个标签 SNPs 进行基因分型。在调整了年龄、性别、教育程度、吸烟和饮酒史等混杂因素后, 病例和对照之间的基因型或等位基因频率均无显著差异。虽然研究没有发现单个位点与肺结核易感性的关系, 但是单倍型研究发现, 与单倍型  $A_{rs8087945}A_{rs12456774}$  相比, 单倍型  $A_{rs8087945}G_{rs12456774}$  和  $G_{rs8087945}A_{rs12456774}$  减少患肺结核的风险, 其调整后的比值比(95%置信区间)分别为 0.34(0.27-0.42)和 0.22(0.16-0.29)。

我们研究小组在中国人群中也对肺结核 GWAS 结果进行了验证, 对 600 个病例及 618 个对照的 rs4331426 和 rs2057178 位点进行基因分型后发现这两个位点均与肺结核无关(rs4331426,  $P = 0.73$  和 rs2057178,  $P = 0.15$ ), 即使排除年龄、性别、涂片等混杂因素, 这两个位点仍与肺结核无关。这与 Dai 等结果十分接近, 两个研究 rs4331426 的联合  $P = 0.82$ , 合并比值比为 1.04(95% 可信区间为 0.75~1.43),  $I^2 = 0.0\%$ , 证明中国人群中 rs4331426 与肺结核无相关性<sup>[35]</sup>。

## 2 肺结核 GWAS 面临的挑战

GWAS 时代的到来为肺结核遗传学研究带来了新契机, 推动了人类对传染性疾病更深层次的认识。目前肺结核 GWAS 仍然处于发展阶段, 仅有少量研究结果能符合全基因组水平的研究标准, 而且不同人群之间往往得不到一致的结论, 以至于还没有一个基因的多态性能够被完全确认在肺结核发病中产生真正的作用。这可能与人群遗传结构差异、研究设计缺陷(如匹配不当或样本量不足等)或宿主-病原体交互作用有关<sup>[36]</sup>。因此, 肺结核 GWAS 仍面



面临着巨大的挑战。

## 2.1 人群差异与遗传信息覆盖面不足

GWAS 发现的非洲人群结核易感位点在亚洲人群中得不到验证可能是由人群异质性造成的,因为这 2 个 SNPs 位点的等位基因频率在亚洲和非洲人群之间是截然相反的。然而,根据首个肺结核 GWAS [23] 的研究结果,rs4331426 与肺结核易感性的关系在加纳和冈比亚人群中均未达到全基因组水平显著。在二阶段验证中,加纳和马拉维人群中也无统计学显著性。rs2057178 在印尼人口以及俄罗斯的人口均显示与肺结核无显著关联 [25]。因此,还远不能肯定这两个位点和肺结核相关。连锁不平衡也能解释不同人群研究差异。由于性状相关的多态性位点和无关位点一起存在于同一个连锁不平衡域中,连锁不平衡的差异可能会造成性状相关的位点在不同人群中无法被重复观察到 [37]。而且在非洲人群中进行肺结核 GWAS 是否合适尚存争议,因为现有的基因芯片分型平台仅能覆盖不到一半的非洲人群多态性。Thye 等研究中用于基因分型的 Affymetrix 500K 芯片仅捕获 HapMap-YRI 中约 46% 的 SNPs,因此,有必要在其他具有较高的肺结核患病率人群中进行肺结核的 GWAS,如中国和印度人群,因为中国和印度肺结核病例占全球肺结核病例的 38% [7]。最近 GWAS 在中国人群的成功应用(如强直性脊柱炎 [38]、麻风病 [39]、牛皮癣 [40] 和白癜风 [41] 等)证明中国人群是适合复杂疾病的全基因组关联分析的,如果能在中国和印度人群中进行新的 GWAS,更多的易感基因将被发现。

## 2.2 宿主与病原体相互作用及结核临床复杂性

与其他复杂疾病相比,肺结核遗传易感性研究要复杂的多,因为病原体对于疾病发展的影响不容小视。结核分枝杆菌和人类宿主协同进化多代,以达到稳定平衡的状态。它能够驻留在巨噬细胞处于休眠状态,并发展了许多方法来避免宿主免疫应答。宿主无法像对待天花等传染病一样根除病原体感染,并维持长期免疫 [42]。宿主对肺结核易感性除了与宿主基因型相关之外,宿主基因和细菌菌株基因之间相互作用也与疾病进程相关。越南人群的一个研究发现 *TLR2* T597C 的 C 等位基因更易感染东亚/北京型结核分枝杆菌 [43]。另有研究表明在一个

印度尼西亚人群中北京型结核分枝杆菌感染与 *NRAMP1* 基因多态性相关,而 *NRAMP1* 是重要的免疫相关基因 [44]。特异性的结核分枝杆菌菌株,能为结核发病机制研究提供线索。例如仅在欧美结核谱系产生的一种特异的分枝杆菌酚糖脂受宿主体内免疫相关 *GTP* 酶家族基因产生的保护性物质影响进而影响肺结核发展 [45]。然而肺结核 GWAS 在病原体方面的研究是缺乏的。此外,较其他复杂疾病不同,结核临床症状多样化,可能涉及不同的病理过程。这提示不同的临床表型可能有各自的易感基因,因此开展基于疾病表型的独立遗传分析有助于解决临床分型不同产生的遗传信息研究的偏倚 [46]。

## 2.3 基因-基因、基因-环境交互作用

复杂疾病往往受基因-基因和基因-环境相互作用影响。Velez 等 [47] 发现 *NOS2A* 可能与 *TLR4* 和 *IFNGR1* 相互作用影响肺结核发病。同时发现 *NRAMP1* 和 *NOS2A* 在高加索人群以及 *NRAMP1* 和 *TLR2* 在非洲美国人群中的交互作用对肺结核的影响要大于单一基因对疾病的影响 [48]。遗传变异在不同的环境会产生不同的影响,这也可能混淆遗传研究。艾滋病对肺结核的影响已有充分研究,因为艾滋病毒是一个强大的结核免疫反应干扰因素,因此大多数的研究需要剔除艾滋病感染者。此外,也有研究表明艾滋病感染状况和 *TNF* 受体基因之间存在相互作用 [49]。未来的研究需要进一步探索艾滋病毒对哪些肺结核易感基因产生影响,并明确相关机理。其他环境因素,如微量元素缺乏、机体免疫力下降、大气污染等都可能对肺结核的易感性产生影响 [50]。因此在后续的肺结核遗传学研究中,需要把这些因素都考虑在内。

## 3 展望

尽管肺结核遗传易感性的研究已经开展很多,但由于肺结核是一类受多因素影响的复杂传染病,对于肺结核遗传易感性及其机制的了解尚显不足。后续肺结核遗传学的研究应该对相关的影响因素(结核杆菌多态性、艾滋病毒感染和其他环境因素)进行综合分析。此外,新的肺结核 GWAS 在研究设计阶段,对样本量的大小、研究对象的选择和诊断方法等应予以高度重视。

常见疾病的 GWAS 多在欧美发达国家开展, 像肺结核这类传染类疾病则适合在发展中国家进行。在非洲, 由于医疗水平的限制, 结核分枝杆菌谱系变化以及连锁不平衡水平变化使得研究面临各种各样的挑战<sup>[51]</sup>。2011 年 Illumina 公司推出了一款“中华”芯片, 这款“中华”芯片特别包含了在中国人群中发现的常见和稀有变异, 经过优化的标签 SNP 内容来自 HapMap 所有 3 个阶段以及千人基因组计划, 经过策略性选择而创建出聚焦中国人群的芯片, 可用于在中国人群中探索全新的疾病和性状关联。这一芯片为肺结核 GWAS 在中国人群的开展带来了新的契机。

开展肺结核遗传学研究的最终目的是为了明确哪些因素使个体更容易患上肺结核, 以便于开发更好的疫苗和治疗方案。从目前的研究结果来看, 人类基因多态性与肺结核有一定的关联。但是与其他复杂疾病 GWAS 相比肺结核的研究远没有那么成功。对人类基因组的研究只是了解结核发病机制的一部分。我们建议遗传学家、流行病学家和微生物学家联合起来, 在不同人群中开展研究, 并考虑更多的影响因素——宿主、环境、病原体以及他们之间的相互作用, 这样才可能找到最终的答案。

#### 参考文献(References):

- [1] Ku CS, Loy EY, Pawitan Y, Chia KS. The pursuit of genome-wide association studies: where are we now? *J Hum Genet*, 2010, 55(4): 195–206. [DOI](#)
- [2] McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JPA, Hirschhorn JN. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(5): 356–369. [DOI](#)
- [3] Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(1): 7–24. [DOI](#)
- [4] Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 2005, 308(5720): 385–389. [DOI](#)
- [5] The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14, 000 cases of seven common diseases and 3, 000 shared controls. *Nature*, 2007, 447(7145): 661–678. [DOI](#)
- [6] 韩建文, 张学军. 全基因组关联研究现状. *遗传*, 2011, 33(1): 25–35. [DOI](#)
- [7] World Health Organization. Global tuberculosis control 2011. Geneva, Switzerland: WHO, 2011. [DOI](#)
- [8] Qu HQ, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. Knowledge gaining by human genetic studies on tuberculosis susceptibility. *J Hum Genet*, 2011, 56(3): 177–182. [DOI](#)
- [9] Stein CM. Genetic epidemiology of tuberculosis susceptibility: impact of study design. *PLoS Pathog*, 2011, 7(1): e1001189. [DOI](#)
- [10] Yim JJ, Selvaraj P. Genetic susceptibility in tuberculosis. *Respirology*, 2010, 15(2): 241–256. [DOI](#)
- [11] Ben-Selma W, Harizi H, Letaief M, Boukadida J. Age- and gender-specific effects on NRAMP1 gene polymorphisms and risk of the development of active tuberculosis in Tunisian populations. *Int J Infect Dis*, 2012, 16(7): e543–e550. [DOI](#)
- [12] Ates O, Dolek B, Dalyan L, Musellim B, Ongen G, Topal-Sarikaya A. The association between BsmI variant of vitamin D receptor gene and susceptibility to tuberculosis. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(4): 2633–2636. [DOI](#)
- [13] Bonar A, Chmiela M, Rozalska B. Level of mannose-binding lectin (MBL) in patients with tuberculosis. *Pneumonol Alergol Pol*, 2004, 72(5–6): 201–205. [DOI](#)
- [14] Moller M, Hoal EG. Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis. *Tuberculosis*, 2010, 90(2): 71–83. [DOI](#)
- [15] Keicho N, Hijikata M, Sakurada S. Human genetic susceptibility to tuberculosis. *Nihon Rinsho*, 2011, 69(8): 1363–1367. [DOI](#)
- [16] Miao R, Li JQ, Sun ZP, Xu F, Shen HB. Meta-analysis on the association of TIRAP S180L variant and tuberculosis susceptibility. *Tuberculosis*, 2011, 91(3): 268–272. [DOI](#)
- [17] Feng WX, Flores-Villanueva PO, Mokrousov I, Wu XR, Xiao J, Jiao WW, Sun L, Miao Q, Shen C, Shen D, Liu F, Jia ZW, Shen A. CCL2-2518 (A/G) polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(2): 150–156. [DOI](#)
- [18] 石彦杰, 蒋海山, 王群. 常见结核易感基因的研究现状. *中华传染病杂志*, 2012, 30(3): 189–192. [DOI](#)
- [19] 王丹妹, 何佟, 虞道锐, 吉丽敏, 莫燕娜. 基因多态性与结核病关系的研究进展. *现代预防医学*, 2011, 38(13): 2570–2571, 2574. [DOI](#)
- [20] 马麦卷, 刘玮, 曹务春. 结核病易感基因研究进展. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(7): 650–656. [DOI](#)
- [21] Cao S, Luo PF, Li W, Tang WQ, Cong XN, Wei PM. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis among Chinese Han ethnic group. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(5): 920–925. [DOI](#)
- [22] Zhang J, Chen Y, Nie XB, Wu WH, Zhang H, Zhang M, He XM, Lu JX. Interleukin-10 polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. *Int J Tuberc*

- Lung Dis*, 2011, 15(5): 594–601. [DOI](#)
- [23] Thye T, Vannberg FO, Wong SH, Owusu-Dabo E, Osei I, Gyapong J, Sirugo G, Sisay-Joof F, Enimil A, Chinbuah MA, Floyd S, Warndorff DK, Sichali L, Malema S, Crampin AC, Ngwira B, Teo YY, Small K, Rockett K, Kwiatkowski D, Fine PE, Hill PC, Newport M, Lienhardt C, Adegbola RA, Corrah T, Ziegler A, Morris AP, Meyer CG, Horstmann RD, Hill AVS. Genome-wide association analyses identifies a susceptibility locus for tuberculosis on chromosome 18q11.2. *Nat Genet*, 2010, 42(9): 739–741. [DOI](#)
- [24] Jallow M, Teo YY, Small KS, Rockett KA, Deloukas P, Clark TG, Kivinen K, Bojang KA, Conway DJ, Pinder M, Sirugo G, Sisay-Joof F, Usen S, Auburn S, Bumpstead SJ, Campino S, Coffey A, Dunham A, Fry AE, Green A, Gwilliam R, Hunt SE, Inouye M, Jeffreys AE, Mendy A, Palotie A, Potter S, Ragoussis J, Rogers J, Rowlands K, Somaskantharajah E, Whittaker P, Widdens C, Donnelly P, Howie B, Marchini J, Morris A, SanJoaquin M, Achidi EA, Agbenyega T, Allen A, Amodu O, Corran P, Djimde A, Dolo A, Doumbo OK, Drakeley C, Dunstan S, Evans J, Farrar J, Fernando D, Hien TT, Horstmann RD, Ibrahim M, Karunaweera N, Kokwaro G, Koram KA, Lemnge M, Makani J, Marsh K, Michon P, Modiano D, Molyneux ME, Mueller I, Parker M, Peshu N, Plowe CV, Puijalon O, Reeder J, Reyburn H, Riley EM, Sakuntabhai A, Singhasivanon P, Sirima S, Tall A, Taylor TE, Thera M, Troye-Blomberg M, Williams TN, Wilson M, Kwiatkowski DP, Wellcome Trust Case Control Consortium, Malaria Genomic Epidemiology Network. Genome-wide and fine-resolution association analysis of malaria in West Africa. *Nat Genet*, 2009, 41(6): 657–665. [DOI](#)
- [25] Thye T, Owusu-Dabo E, Vannberg FO, van Crevel R, Curtis J, Sahiratmadja E, Balabanova Y, Ehmen C, Muntau B, Ruge G, Sievertsen J, Gyapong J, Nikolayevskyy V, Hill PC, Sirugo G, Drobniowski F, van de Vosse E, Newport M, Alisjahbana B, Nejentsev S, Ottenhoff TH, Hill AVS, Horstmann RD, Meyer CG. Common variants at 11p13 are associated with susceptibility to tuberculosis. *Nat Genet*, 2012, 44(3): 257–259. [DOI](#)
- [26] Clarke L, Zheng-Bradley XQ, Smith R, Kulesha E, Xiao CL, Toneva I, Vaughan B, Preuss D, Leinonen R, Shumway M, Sherry S, Flicek P. The 1000 Genomes Project: data management and community access. *Nat Methods*, 2012, 9(5): 459–462. [DOI](#)
- [27] Sciesielski LK, Kirschner KM, Scholz H, Persson AB. Wilms' tumor protein Wt1 regulates the Interleukin-10 (IL-10) gene. *FEBS Lett*, 2010, 584(22): 4665–4671. [DOI](#)
- [28] Lewis SJ, Baker I, Davey Smith G. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and pulmonary tuberculosis risk. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(10): 1174–1177. [DOI](#)
- [29] Ottenhoff TH, Verreck FA, Hoeve MA, van de Vosse E. Control of human host immunity to mycobacteria. *Tuberculosis*, 2005, 85(1–2): 53–64. [DOI](#)
- [30] Png E, Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Marzuki S, Nelwan R, Balabanova Y, Nikolayevskyy V, Drobniowski F, Nejentsev S, Adnan I, van de Vosse E, Hibberd ML, van Crevel R, Ottenhoff TH, Seielstad M. A genome wide association study of pulmonary tuberculosis susceptibility in Indonesians. *BMC Med Genet*, 2012, 13: 5. [DOI](#)
- [31] Azad AK, Sadee W, Schlesinger LS. Innate immune gene polymorphisms in tuberculosis. *Infect Immun*, 2012, 80(10): 3343–3359. [DOI](#)
- [32] Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, Promphittayarat W, Wattanapokayakit S, Phromjai J, Yuliwulandari R, Wichukchinda N, Yowang A, Yamada N, Kantipong P, Takahashi A, Kubo M, Sawanpanyalert P, Kamatani N, Nakamura Y, Tokunaga K. Genome-wide association studies of tuberculosis in Asians identify distinct at-risk locus for young tuberculosis. *J Hum Genet*, 2012, 57(6): 363–367. [DOI](#)
- [33] Berry MP, Graham CM, McNab FW, Xu ZH, Bloch SA, Oni T, Wilkinson KA, Banchereau R, Skinner J, Wilkinson RJ, Quinn C, Blankenship D, Dhawan R, Cush JJ, Mejias A, Ramilo O, Kon OM, Pascual V, Banchereau J, Chaussabel D, O'Garra A. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis. *Nature*, 2010, 466(7309): 973–977. [DOI](#)
- [34] Dai YY, Zhang X, Pan HQ, Tang SW, Shen HB, Wang JM. Fine mapping of genetic polymorphisms of pulmonary tuberculosis within chromosome 18q11.2 in the Chinese population: a case-control study. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 282. [DOI](#)
- [35] Ji LD, Chai PF, Zhou BB, Tang NL, Xing WH, Yuan F, Fei LJ, Zhang LN, Xu J. Lack of association between polymorphisms from genome-wide association studies and tuberculosis in the Chinese population. *Scand J Infect Dis*, 2013, 45(4): 310–314. [DOI](#)
- [36] Colhoun HM, McKeigue PM, Davey Smith G. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet*, 2003, 361(9360): 865–872. [DOI](#)
- [37] Stein CM, Baker AR. Tuberculosis as a complex trait: impact of genetic epidemiological study design. *Mamm Genome*, 2011, 22(1–2): 91–99. [DOI](#)
- [38] Lin ZM, Bei JX, Shen MX, Li QX, Liao ZT, Zhang YL, Lv Q, Wei QJ, Low HQ, Guo YM, Cao SY, Yang MC, Hu ZY, Xu ML, Wang XW, Wei YL, Li L, Li C, Li TW, Huang JL, Pan YF, Jin O, Wu YQ, Wu J, Guo ZS, He PG, Hu SX, Wu HS, Song H, Zhan F, Liu SY, Gao GM, Liu ZS, Li YN,

- Xiao CH, Li J, Ye ZZ, He WZ, Liu DZ, Shen LX, Huang AB, Wu HL, Tao Y, Pan XP, Yu BY, Tai ES, Zeng YX, Ren EC, Shen Y, Liu JJ, Gu JR. A genome-wide association study in Han Chinese identifies new susceptibility loci for ankylosing spondylitis. *Nat Genet*, 2011, 44(1): 73–77. [DOI](#)
- [39] Zhang FR, Liu H, Chen SM, Low HQ, Sun LD, Cui Y, Chu TS, Li Y, Fu XA, Yu YX, Yu GQ, Shi BQ, Tian HQ, Liu DC, Yu XL, Li JH, Lu N, Bao FF, Yuan CY, Liu J, Liu HX, Lin Zhang L, Yonghu Sun YH, Chen MF, Yang Q, Yang HT, Yang RD, Zhang LH, Wang Q, Liu H, Zuo FG, Zhang HZ, Khor CC, Hibberd ML, Yang SY, Liu JJ, Zhang XJ. Identification of two new loci at IL23R and RAB32 that influence susceptibility to leprosy. *Nat Genet*, 2011, 43(12): 1247–1251. [DOI](#)
- [40] Sun LD, Cheng H, Wang ZX, Zhang AP, Wang PG, Xu JH, Zhu QX, Zhou HS, Ellinghaus E, Zhang FR, Pu XM, Yang XQ, Zhang JZ, Xu AE, Wu RN, Xu LM, Peng L, Helms CA, Ren YQ, Zhang C, Zhang SM, Nair RP, Wang HY, Lin GS, Stuart PE, Fan X, Chen G, Tejasvi T, Li P, Zhu J, Li ZM, Ge HM, Weichenthal M, Ye WZ, Zhang C, Shen SK, Yang BQ, Sun YY, Li SS, Lin Y, Jiang JH, Li CT, Chen RX, Cheng J, Jiang X, Zhang P, Song WM, Tang J, Zhang HQ, Sun L, Cui J, Zhang LJ, Tang B, Huang F, Qin Q, Pei XP, Zhou AM, Shao LM, Liu JL, Zhang FY, Du WD, Franke A, Bowcock AM, Elder JT, Liu JJ, Yang S, Zhang XJ. Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population. *Nat Genet*, 2010, 42(11): 1005–1009. [DOI](#)
- [41] Quan C, Ren YQ, Xiang LH, Sun LD, Xu AE, Gao XH, Chen HD, Pu XM, Wu RN, Liang CZ, Li JB, Gao TW, Zhang JZ, Wang XL, Wang J, Yang RY, Liang L, Yu JB, Zuo XB, Zhang SQ, Zhang SM, Chen G, Zheng XD, Li P, Zhu J, Li YW, Wei XD, Hong WS, Ye Y, Zhang Y, Wu WS, Cheng H, Dong PL, Hu DY, Li Y, Li M, Zhang X, Tang HY, Tang XF, Xu SX, He SM, Lv YM, Shen M, Jiang HQ, Wang Y, Li K, Kang XJ, Liu YQ, Sun L, Liu ZF, Xie SQ, Zhu CY, Xu Q, Gao JP, Hu WL, Ni C, Pan TM, Li Y, Yao S, He CF, Liu YS, Yu ZY, Yin XY, Zhang FY, Yang S, Zhou YW, Zhang XJ. Genome-wide association study for vitiligo identifies susceptibility loci at 6q27 and the MHC. *Nat Genet*, 2010, 42(7): 614–618. [DOI](#)
- [42] Russell DG. Mycobacterium tuberculosis: here today, and here tomorrow. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(8): 569–577. [DOI](#)
- [43] Caws M, Thwaites G, Dunstan S, Hawn TR, Lan NTN, Thuong NTT, Stepniwska K, Huyen MNT, Bang ND, Loc TH, Gagneux S, van Soolingen D, Kremer K, van der Sande M, Small P, Anh PT, Chinh NT, Quy HT, Duyen NTH, Tho DQ, Hieu NT, Torok E, Hien TT, Dung NH, Nhu NTQ, Duy PM, van Chau NV, Farrar J. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*, 2008, 4(3): e1000034. [DOI](#)
- [44] van Crevel R, Parwati I, Sahiratmadja E, Marzuki S, Ottenhoff TH, Netea MG, van der Ven A, Nelwan RH, van der Meer JW, Alisjahbana B, van de Vosse E. Infection with *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains is associated with polymorphisms in *SLC11A1/NTM1* in Indonesian patients with tuberculosis. *J Infect Dis*, 2009, 200(11): 1671–1674. [DOI](#)
- [45] Intemann CD, Thye T, Niemann S, Browne EN, Amanua Chinbuah M, Enimil A, Gyapong J, Osei I, Owusu-Dabo E, Helm S, Rüsç-Gerdes S, Horstmann RD, Meyer CG. Autophagy gene variant *IRGM* -261T contributes to protection from tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* but not by *M. africanum* strains. *PLoS Pathog*, 2009, 5(9): e1000577. [DOI](#)
- [46] Newport MJ. Why hasn't human genetics told us more about tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(9): 1049–1050. [DOI](#)
- [47] Velez DR, Hulme WF, Myers JL, Weinberg JB, Levesque MC, Stryjewski ME, Abbate E, Estevan R, Patillo SG, Gilbert JR, Hamilton CD, Scott WK. *NOS2A*, *TLR4*, and *IFNGR1* interactions influence pulmonary tuberculosis susceptibility in African-Americans. *Hum Genet*, 2009, 126(5): 643–653. [DOI](#)
- [48] Velez DR, Hulme WF, Myers JL, Stryjewski ME, Abbate E, Estevan R, Patillo SG, Gilbert JR, Hamilton CD, Scott WK. Association of *SLC11A1* with tuberculosis and interactions with *NOS2A* and *TLR2* in African-Americans and Caucasians. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(9): 1068–1076. [DOI](#)
- [49] Stein CM, Zalwango S, Chiunda AB, Millard C, Leontiev DV, Horvath AL, Cartier KC, Chervenak K, Boom WH, Elston RC, Mugerwa RD, Whalen CC, Iyengar SK. Linkage and association analysis of candidate genes for TB and TNF $\alpha$  cytokine expression: evidence for association with *IFNGR1*, *IL-10*, and TNF receptor 1 genes. *Hum Genet*, 2007, 121(6): 663–673. [DOI](#)
- [50] Nicol MP, Wilkinson RJ. The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2008, 102(10): 955–965. [DOI](#)
- [51] Sirugo G, Hennig BJ, Adeyemo AA, Matimba A, Newport MJ, Ibrahim ME, Ryckman KK, Tacconelli A, Mariani-Costantini R, Novelli G, Soodyall H, Rotimi CN, Ramesar RS, Tishkoff SA, Williams SM. Genetic studies of African populations: an overview on disease susceptibility and response to vaccines and therapeutics. *Hum Genet*, 2008, 123(6): 557–598. [DOI](#)