(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116134152 A
(43)申请公布日 2023.05.16

(21)申请号 202180048201.7

(22)申请日 2021.05.26

(30)优先权数据
2020901739 2020.05.27 AU
2020902052 2020.06.19 AU
2020903536 2020.09.30 AU
2021900392 2021.02.17 AU

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.01.04

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/AU2021/050507 2021.05.26

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/237292 EN 2021.12.02

(71)申请人 基因技术有限公司
地址 澳大利亚维多利亚

(72)发明人 吉莉安·休·迪特
尼古拉斯·马克·墨菲
理查德·奥尔曼

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司 11332
专利代理师 刘明海 胡彬

(51)Int.Cl.
C12Q 1/6827(2006.01)

权利要求书8页 说明书146页
序列表5页 附图5页

(54)发明名称

评估对冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法

(57)摘要

本公开涉及用于评估人类受试者对如严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)病毒感染等冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法和系统。

CN 116134152 A

1.一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法，所述方法包括对所述人类受试者进行遗传风险评估，其中所述遗传风险评估涉及在源自所述人类受试者的生物样品中检测至少两个与对冠状病毒感染的严重反应相关的多态性的存在。

2.根据权利要求1所述的方法，其包括检测至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少20个、至少30个、至少40个、至少50个、至少60个、至少70个、至少80个、至少100个、至少120个、至少140个、至少160个、至少180个、至少200个、至少250个、至少300个或至少306个与对冠状病毒感染的严重反应相关的多态性的存在。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的方法，其中所述多态性选自表1至6、8、19或22中的任一个或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的方法，其至少包括检测rs10755709、rs112317747、rs112641600、rs118072448、rs2034831、rs7027911和rs71481792中的一个或多个或全部处的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

5.根据权利要求1至3中任一项所述的方法，其至少包括检测rs10755709、rs112317747、rs112641600、rs115492982、rs118072448、rs1984162、rs2034831、rs7027911和rs71481792中的一个或多个或全部处的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

6.根据权利要求1或权利要求2所述的方法，其中所述多态性选自表1和/或表6或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

7.根据权利要求1或权利要求2所述的方法，其中所述多态性选自表4或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

8.根据权利要求7所述的方法，其中所述方法包括以下或由以下组成：检测表4中提供的多态性中的至少60个或每个多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性的存在。

9.根据权利要求1或权利要求2所述的方法，其中所述多态性选自表2或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

10.根据权利要求1或权利要求2所述的方法，其中所述多态性选自表3和/或表8或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

11.根据权利要求1或权利要求2所述的方法，其中所述多态性选自表3或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

12.根据权利要求11所述的方法，其包括检测表3中提供的多态性中的每个多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性的存在。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的方法，其进一步包括

对所述人类受试者进行临床风险评估；以及

将所述临床风险评估和所述遗传风险评估组合以获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

14.根据权利要求13所述的方法，其中所述临床风险评估包含从所述受试者获得关于以下中的一项或多项或全部的信息：年龄、性别、人种/种族、血型、身高、体重、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患

有高血压、所述人类是否患有或曾患有免疫功能受损疾病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有肝脏疾病、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)、以及所述人类是否患有或曾患有自身免疫性疾病。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的方法,其中将所述临床风险评估和所述遗传风险评估组合包括将所述风险评估相加或相乘。

16.一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法,所述方法包括在源自所述人类受试者的生物样品中检测在表1至6、8、19或22中的任一个中提供的多态性或与其连锁不平衡的多态性的存在。

17.根据权利要求16所述的方法,其中所述多态性提供于表19和/或22中,或是与其连锁不平衡的多态性。

18.根据权利要求16所述的方法,其中所述多态性提供于表3、表6中,是rs2274122,是rs1868132,是rs11729561,是rs1984162,是rs8105499,或是与其连锁不平衡的多态性。

19.根据权利要求146所述的方法,其中所述多态性提供于表3中,是rs2274122,是rs1868132,是rs11729561,是rs1984162,是rs8105499,或是与其连锁不平衡的多态性。

20.一种确定少于100,000个多态性的等位基因在人类受试者中的同一性以产生所述受试者的多态性简档的方法,所述人类受试者选自由需要评估对冠状病毒感染产生严重反应的风险的人类组成的受试者组,所述方法包括

(i)选择至少两个在表1至6、8、19或22中的任一个中提供的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性进行等位基因同一性分析;

(ii)在源自所述人类受试者的生物样品中检测所述多态性;以及

(iii)基于在步骤(ii)中分析的等位基因的同一性产生所述受试者筛选的所述多态性简档,其中在步骤(i)中选择少于100,000个多态性进行等位基因同一性分析,并且在步骤(ii)中分析相同的少于100,000个多态性。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的方法,其中连锁不平衡的所述多态性的连锁不平衡高于0.9。

22.根据权利要求1至21中任一项所述的方法,其中连锁不平衡的所述多态性的连锁不平衡为1。

23.一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法,所述方法包括对所述人类受试者进行临床风险评估,其中所述临床风险评估包括从所述受试者获得关于以下中的两项、三项、四项、五项或更多项或全部的信息:年龄、性别、人种/种族、身高、体重、血型、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有自身免疫性疾病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有免疫功能受损疾病、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有肝脏疾病、所述人类是否患有或曾患有高血压、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。

24.根据权利要求23所述的方法,其包括从所述受试者获得关于年龄和性别的信息。

25.根据权利要求23所述的方法,其包括从所述受试者获得关于以下的信息:年龄、性

别、人种/种族、身高、体重、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有高血压、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。

26.根据权利要求23所述的方法,其包括从所述受试者获得关于以下的信息:年龄、性别、人种/种族、血型、身高、体重、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有高血压、所述人类是否患有或曾患有免疫功能受损疾病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有肝脏疾病、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。

27.一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法,所述方法包括

i)对所述人类受试者进行遗传风险评估,其中所述遗传风险评估涉及在源自所述人类受试者的生物样品中检测rs10755709、rs112317747、

rs112641600、rs118072448、rs2034831、rs7027911和rs71481792处的多态性;

ii)对所述人类受试者进行临床风险评估,其中所述临床风险评估包括从所述受试者获得关于以下的信息:年龄、性别、人种/种族、身高、体重、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有高血压、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外);以及

iii)将所述遗传风险评估与所述临床风险评估组合以确定人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

28.根据权利要求27所述的方法,其中

a)为rs10755709处的每个G等位基因分配0.124239的β系数;

b)为rs112317747处的每个C等位基因分配0.2737487的β系数;

c)为rs112641600处的每个T等位基因分配-0.2362513的β系数;

d)为rs118072448处的每个C等位基因分配-0.1995879的β系数;

e)为rs2034831处的每个C等位基因分配0.2371955的β系数;

f)为rs7027911处的每个A等位基因分配0.1019074的β系数;并且

g)为rs71481792处的每个T等位基因分配-0.1058025的β系数。

29.根据权利要求27或权利要求28所述的方法,其中所述受试者的年龄介于50岁与84岁之间,并且

a)如果所述受试者的年龄介于70岁与74岁之间,则分配0.5747727的β系数;

b)如果所述受试者的年龄介于75岁与79岁之间,则分配0.8243711的β系数;

c)如果所述受试者的年龄介于80岁与84岁之间,则分配1.013973的β系数;

d)如果所述受试者是男性,则分配0.2444891的β系数;

e)如果所述受试者是除了白种人之外的种族,则分配0.29311的β系数;

f)所述受试者的身高(以米(m)为单位)和体重(以千克(kg)为单位)应用于下式:[(10x m^2)/kg]x-1.602056,以提供要分配的β系数;

g)如果所述受试者曾经被诊断为患有脑血管疾病,则分配0.4041337的β系数;

h)如果所述受试者曾经被诊断为患有慢性肾脏疾病,则分配0.6938494的β系数;

i)如果所述受试者曾经被诊断为患有糖尿病,则分配0.4297612的β系数;

j)如果所述受试者曾经被诊断为患有血液系统癌症,则分配1.003877的β系数;

k)如果所述受试者曾经被诊断为患有高血压,则分配0.2922307的β系数;

l)如果所述受试者曾经被诊断为患有非血液系统癌症,则分配0.2558464的β系数;并且

m)如果所述受试者曾经被诊断为患有呼吸系统疾病(除哮喘之外),则分配1.173753的β系数。

30.根据权利要求27或权利要求28所述的方法,其中所述受试者的年龄介于18岁与84岁之间,并且

a)如果所述受试者的年龄介于18岁与29岁之间,则分配-1.3111的β系数;

b)如果所述受试者的年龄介于30岁与39岁之间,则分配-0.8348的β系数;

c)如果所述受试者的年龄介于40岁与49岁之间,则分配-0.4038的β系数;

d)如果所述受试者的年龄介于70岁与74岁之间,则分配0.5747727的β系数;

e)如果所述受试者的年龄介于75岁与79岁之间,则分配0.8243711的β系数;

f)如果所述受试者的年龄介于80岁与84岁之间,则分配1.013973的β系数;

g)如果所述受试者是男性,则分配0.2444891的β系数;

h)如果所述受试者是除了白种人之外的种族,则分配0.29311的β系数;

i)所述受试者的身高(以米(m)为单位)和体重(以千克(kg)为单位)应用于下式:[(10x m^2)/kg]x-1.602056,以提供要分配的β系数;

j)如果所述受试者曾经被诊断为患有脑血管疾病,则分配0.4041337的β系数;

k)如果所述受试者曾经被诊断为患有慢性肾脏疾病,则分配0.6938494的β系数;

l)如果所述受试者曾经被诊断为患有糖尿病,则分配0.4297612的β系数;

m)如果所述受试者曾经被诊断为患有血液系统癌症,则分配1.003877的β系数;

n)如果所述受试者曾经被诊断为患有高血压,则分配0.2922307的β系数;

o)如果所述受试者曾经被诊断为患有非血液系统癌症,则分配0.2558464的β系数;并且

p)如果所述受试者曾经被诊断为患有呼吸系统疾病(除哮喘之外),则分配1.173753的β系数。

31.根据权利要求27至30中任一项所述的方法,其中在步骤iii)中,使用下式将所述遗传风险评估与所述临床风险评估组合:

对数几率(LO)＝-1.36523+SRF+Σ临床β系数,

并且其中SRF是使用下式确定的SNP风险因子:

Σ(风险等位基因的数量x SNPβ系数)。

32.一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法,所述方法包括

i)对所述人类受试者进行遗传风险评估,其中所述遗传风险评估涉及在源自所述人类受试者的生物样品中检测rs10755709、rs112317747、

rs112641600、rs115492982、rs118072448、rs1984162、rs2034831、rs7027911和rs71481792处的多态性;

ii)对所述人类受试者进行临床风险评估,其中所述临床风险评估包括从所述受试者获得关于以下的信息:年龄、性别、人种/种族、血型、身高、体重、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有高血压、所述人类是否患有或曾患有免疫功能受损疾病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有肝脏疾病、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外);以及

iii)将所述遗传风险评估与所述临床风险评估组合以确定人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

33.根据权利要求32所述的方法,其中

a)为rs10755709处的每个G等位基因分配0.1231766的β系数;

b)为rs112317747处的每个C等位基因分配0.2576692的β系数;

c)为rs112641600处的每个T等位基因分配-0.2384001的β系数;

d)为rs118072448处的每个C等位基因分配-0.1965609的β系数;

e)为rs2034831处的每个C等位基因分配0.2414792的β系数;

f)为rs7027911处的每个A等位基因分配0.0998459的β系数;并且

g)为rs71481792处的每个T等位基因分配-0.1032044的β系数;

h)为rs115492982处的每个A等位基因分配0.4163575的β系数;并且

i)为rs1984162处的每个A等位基因分配0.1034362的β系数。

34.根据权利要求32或权利要求33所述的方法,其中所述受试者的年龄介于50岁与84岁之间,并且

a)如果所述受试者的年龄介于65岁与69岁之间,则分配0.1677566的β系数;

b)如果所述受试者的年龄介于70岁与74岁之间,则分配0.6352682的β系数;

c)如果所述受试者的年龄介于75岁与79岁之间,则分配0.8940548的β系数;

d)如果所述受试者的年龄介于80岁与84岁之间,则分配1.082477的β系数;

e)如果所述受试者是男性,则分配0.2418454的β系数;

f)如果所述受试者是除了白种人之外的种族,则分配0.2967777的β系数;

g)所述受试者的身高(以米(m)为单位)和体重(以千克(kg)为单位)应用于下式:[(10x m^2)/kg]x-1.560943,以提供要分配的β系数;

h)如果所述受试者曾经被诊断为患有脑血管疾病,则分配0.3950113的β系数;

i)如果所述受试者曾经被诊断为患有慢性肾脏疾病,则分配0.6650257的β系数;

j)如果所述受试者曾经被诊断为患有糖尿病,则分配0.4126633的β系数;

k)如果所述受试者曾经被诊断为患有血液系统癌症,则分配1.001079的β系数;

l)如果所述受试者曾经被诊断为患有高血压,则分配0.2640989的β系数;

m)如果所述受试者曾经被诊断为患有非血液系统癌症,则分配0.2381579的β系数;

n)如果所述受试者曾经被诊断为患有呼吸系统疾病(除哮喘之外),则分配1.148496的β系数;

o)如果所述受试者是ABO血型,则分配-0.229737的β系数;

p)如果所述受试者曾经被诊断为患有免疫功能受损疾病,则分配0.6033541的β系数;

q)如果所述受试者曾经被诊断为患有肝脏疾病,则分配0.2301902的β系数。

35.根据权利要求32至34中任一项所述的方法,其中在步骤iii)中,使用下式将所述遗传风险评估与所述临床风险评估组合:

对数几率(LO)=1.469939+SRF+Σ临床β系数,

并且其中SRF是使用下式确定的SNP风险因子:

Σ(风险等位基因的数量x SNPβ系数)。

36.根据权利要求27至35中任一项所述的方法,其进一步包括使用下式确定所述受试者在感染冠状病毒的情况下需要住院的概率:

$[e^{LO}/(1+e^{LO})]$x 100,

以获得需要住院的可能性百分比。

37.根据权利要求1至36中任一项所述的方法,其中所述风险评估产生评分,并且所述方法进一步包括将所述评分与预定阈值进行比较,其中如果所述评分等于或高于所述阈值,则评估所述受试者为有对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

38.根据权利要求1至37中任一项所述的方法,其中所述冠状病毒是β冠状病毒。

39.根据权利要求38所述的方法,其中所述冠状病毒(β冠状病毒)是严重急性呼吸综合征相关冠状病毒2(SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征相关冠状病毒(MERS)、人类冠状病毒OC43或人类冠状病毒HKU1。

40.根据权利要求38或权利要求39所述的方法,其中所述冠状病毒(β冠状病毒)是严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)。

41.一种用于确定人类受试者需要针对冠状病毒感染的例行诊断测试的方法,所述方法包括使用根据权利要求1至40中任一项所述的方法评估所述受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

42.一种筛选人类受试者对冠状病毒感染的严重反应的方法,所述方法包括使用根据权利要求1至40中任一项所述的方法来评估所述受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险,并且如果所述受试者被评估为有对冠状病毒感染产生严重反应的风险,则例行筛选所述受试者的冠状病毒感染。

43.根据权利要求41或权利要求42所述的方法,其中所述筛选涉及分析所述受试者的所述病毒或其症状。

44.一种用于确定人类受试者需要预防性抗冠状病毒疗法的方法,所述方法包括使用根据权利要求1至40中任一项所述的方法来评估所述受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

45.一种用于预防或降低人类受试者对冠状病毒感染的严重反应的风险的方法,所述方法包括使用根据权利要求1至40中任一项所述的方法来评估所述受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险,并且如果所述受试者被评估为有对冠状病毒感染产生严重反应的风险,则

1)施用抗冠状病毒疗法,和/或

2)隔离所述受试者。

46.一种抗冠状病毒感染疗法,其用于预防有风险的人类受试者对冠状病毒感染的严重反应,其中所述受试者使用根据权利要求1至40中任一项所述的方法被评估为有对冠状感染产生严重反应的风险。

47.根据权利要求44至46中任一项所述的方法,其中所述疗法选自:插管以辅助呼吸、抗冠状病毒疫苗、康复者血浆、氯喹(chloroquine)、羟氯喹(hydroxychloroquine)、法匹拉韦(Favipiravir)、瑞德西韦(Remdesivir)、伊维菌素(Ivermectin)、槲皮素(Quercetin)、克力芝(Kaletra)(洛匹那韦(lopinavir)/利托那韦(ritonavir))、阿比多尔(Arbidol)、巴瑞替尼(Baricitinib)、IL-6抑制剂CM4620-IE、托珠单抗(Tocilizumab)和如间充质干细胞等干细胞。

48.一种用于针对候选疗法的临床试验对一组人类受试者进行分层的方法,所述方法包括使用根据权利要求1至40中任一项所述的方法来评估所述受试者对冠状病毒感染产生严重反应的个体风险,并且使用所述评估的结果来选择更可能对所述疗法有反应的受试者。

49.一种试剂盒,其包括至少两组用于扩增两种或更多种核酸的引物,其中所述两种或更多种核酸包括选自表1至6、8、19或22中的任一个的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

50.一种遗传阵列,其包括至少两组用于与两种或更多种核酸杂交的探针,其中所述两种或更多种核酸包括选自表1至6、8、19或22中的任一个的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

51.一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的计算机实施的方法,所述方法能够在包括处理器和存储器的计算系统中操作,所述方法包括:

接收所述人类受试者的遗传风险数据,其中所述遗传风险数据是通过根据权利要求1至40中任一项所述的方法来获得的;

处理所述数据以获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险;以及

输出人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

52.一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的计算机实施的方法,所述方法能够在包括处理器和存储器的计算系统中操作,所述方法包括:

接收所述人类受试者的临床风险数据和遗传风险数据,其中所述临床风险数据和所述遗传风险数据是通过根据权利要求13至15或27至40中任一项所述的方法来获得的;

处理所述数据以将所述临床风险数据与所述遗传风险数据组合,从而获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险;以及

输出人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

53.一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的计算机实施的方法,所述方法能够在包括处理器和存储器的计算系统中操作,所述方法包括:

接收与所述人类受试者相关的至少一个临床变量,其中至少一个临床变量是使用根据权利要求20至26或36至40中任一项所述的方法来获得的;

处理所述数据以获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险;以及

输出人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

54.一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的系统,所述系统包括:

用于使用根据权利要求1至40中任一项所述的方法来对所述人类受试者进行遗传风险评估的系统指令;以及

用于获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的系统指令。

55.一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的系统,所述系统包括:

用于使用根据权利要求13至15或27至40中任一项所述的方法来对所述人类受试者进行临床风险评估和遗传风险评估的系统指令;以及

用于将所述临床风险评估和所述遗传风险评估结合以获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的系统指令。

56.一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的系统,所述系统包括:

用于使用根据权利要求20至26或36至40中任一项所述的方法来对人类受试者进行临床风险评估的系统指令;以及

用于获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的系统指令。

评估对冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法

技术领域

[0001] 本公开涉及用于评估人类受试者对如严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)病毒感染等冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法和系统。

背景技术

[0002] 近年来,世界卫生组织(WHO)报道了一系列不明原因的肺炎病例,并将一种新病毒命名为2019新型冠状病毒(2019-nCoV)。2020年2月11日,WHO正式将由2019-nCoV引发的疾病命名为冠状病毒病2019(COVID-19)。国际病毒分类委员会(the International Committee on Taxonomy of Viruses)的冠状病毒研究小组将2019-nCoV命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)。WHO于2020年1月30日宣布所述病毒为国际公共卫生紧急事件(Public Health Emergency of International Concern)。WHO最终于2020年3月11日宣布大流行病。

[0003] 与许多复杂的疾病一样,一旦感染病毒,就会有影响疾病的严重程度的许多宿主因素。这意味着病毒感染是复杂的多因素疾病,如许多癌症、心血管疾病和糖尿病。

[0004] 由于全球卫生系统试图管理资源并且政府试图管理各自的经济,因此需要鉴定哪些人处于发展为最可能响应于病毒感染的严重症状的风险。此类工具将能够实现较早的住院和靶向治疗,这可以挽救生命。对于经济非常重要的是,如果较低风险的个体感染如SARS-Cov-2病毒感染等冠状病毒感染,考虑到发展危及生命的疾病的风险较低,则有可能建议所述个体继续正常就业。

发明内容

[0005] 诸位发明人已经发现,对冠状病毒感染风险模型的严重反应提供了用于评估受试者对如SARS-CoV-2感染等冠状病毒感染产生严重反应的风险的有用风险判别。

[0006] 在一方面,本发明提供了一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法,所述方法包括对所述人类受试者进行遗传风险评估,其中所述遗传风险评估涉及在源自所述人类受试者的生物样品中检测至少两个与对冠状病毒感染的严重反应相关的多态性的存在。

[0007] 在一实施例中,所述冠状病毒是α冠状病毒、β冠状病毒、γ冠状病毒或δ冠状病毒。

[0008] 在一实施例中,所述冠状病毒是α冠状病毒1、人类冠状病毒229E、人类冠状病毒NL63、长翼蝠蝙蝠冠状病毒1(Miniopterus bat coronavirus 1)、长翼蝠蝙蝠冠状病毒HKU8、猪流行性腹泻病毒(Porcine epidemic diarrhea virus)、菊头蝠蝙蝠冠状病毒HKU2(hinolophus bat coronavirus HKU2)、黄蝠蝙蝠冠状病毒512(Scotophilus bat coronavirus 512)、β冠状病毒1(牛冠状病毒、人类冠状病毒OC43)、刺猬冠状病毒1、人类冠状病毒HKU1、中东呼吸综合征相关冠状病毒(MERS)、鼠冠状病毒、伏翼蝠蝙蝠冠状病毒HKU5(Pipistrellus bat coronavirus HKU5)、果蝠蝙蝠冠状病毒HKU9(Rousettus bat coronavirus HKU9)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV或SARS-CoV-2)、扁颅蝠

蝙蝠冠状病毒HKU4(Tylonycteris bat coronavirus HKU4)、禽冠状病毒、白鲸冠状病毒SW1、夜莺冠状病毒HKU11或猪冠状病毒港HKU15。

[0009] 在一实施例中,所述冠状病毒是严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV或SARS-CoV-2)、中东呼吸综合征相关冠状病毒(MERS)、人类冠状病毒OC43、人类冠状病毒HKU1、人类冠状病毒229E或人类冠状病毒NL63。

[0010] 在一实施例中,所述冠状病毒是β冠状病毒。

[0011] 在一实施例中,所述β冠状病毒是严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV或SARS-CoV-2)、中东呼吸综合征相关冠状病毒(MERS)、人类冠状病毒OC43或人类冠状病毒HKU1。

[0012] 在一实施例中,所述冠状病毒(β冠状病毒)是严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV或SARS-CoV-2)、中东呼吸综合征相关冠状病毒(MERS)、人类冠状病毒OC43或人类冠状病毒HKU1。

[0013] 在一实施例中,所述冠状病毒(β冠状病毒)是严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV或SARS-CoV-2)或中东呼吸综合征相关冠状病毒(MERS)。

[0014] 在优选的实施例中,所述冠状病毒(β冠状病毒)是严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)。

[0015] 在一实施例中,所述方法包括检测至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少20个、至少30个、至少40个、至少50个、至少60个、至少70个、至少80个、至少100个、至少120个、至少140个、至少160个、至少180个、至少200个、至少250个、至少300个或至少306个与对冠状病毒感染的严重反应相关的多态性的存在。

[0016] 在一实施例中,所述多态性选自表1至6、8、19或22或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

[0017] 在一实施例中,所述方法至少包括检测rs10755709、rs112317747、rs112641600、rs118072448、rs2034831、rs7027911和rs71481792中的一个或多个或全部处的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

[0018] 在一实施例中,所述方法至少包括检测rs10755709、rs112317747、rs112641600、rs115492982、rs118072448、rs1984162、rs2034831、rs7027911和rs71481792中的一个或多个或全部处的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

[0019] 在一实施例中,所述多态性选自表1、表6a、表6b或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

[0020] 在一实施例中,所述多态性选自表1至6、8、19或22中的任一个或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

[0021] 在一实施例中,所述多态性选自表3或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。在一实施例中,分析至少三个多态性。

[0022] 在一实施例中,所述方法包括以下或由以下组成:检测表4中提供的多态性中的至少60个或每个多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性的存在。

[0023] 在另一实施例中,所述多态性选自表2或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

[0024] 在另外一实施例中,所述多态性选自表3和/或表8或与其中一个或多个连锁不平

衡的多态性。

[0025] 在一实施例中，所述多态性选自表3或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

[0026] 在一实施例中，所述方法包括以下或由以下组成：检测表3中提供的多态性中的每个多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性的存在。

[0027] 所述遗传风险评估可以与临床风险因子组合以进一步改进风险分析。因此，在一实施例中，所述方法进一步包括：

[0028] 对所述人类受试者进行临床风险评估；以及

[0029] 将所述临床风险评估和所述遗传风险评估组合以获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

[0030] 在一实施例中，所述临床风险评估包含从所述受试者获得关于但不一定限于以下中的一项或多项的信息：年龄、对冠状病毒感染的严重反应的家族史、人种/种族、性别、身体质量指数、总胆固醇水平、收缩压和/或舒张压、吸烟状况、所述人类是否患有糖尿病、所述人类是否患有心血管疾病、所述受试者是否正在服用高血压药物、味觉丧失、嗅觉丧失和白细胞计数。

[0031] 在另一实施例中，所述临床风险评估仅基于以下中的一项或多项或全部：年龄、身体质量指数、味觉丧失、嗅觉丧失和吸烟状况。

[0032] 在另外一实施例中，所述临床风险评估仅基于以下中的一项或多项或全部：年龄、味觉丧失、嗅觉丧失和吸烟状况。

[0033] 在一实施例中，所述临床风险评估包含从所述受试者获得关于以下中的一项或多项或全部的信息：年龄、性别、人种/种族、血型、所述人类是否患有或曾患有自身免疫性疾病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有高血压、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。在一实施例中，所述自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、狼疮或牛皮癣。

[0034] 在一实施例中，所述临床风险评估包含从所述受试者获得关于以下中的一项或多项或全部的信息：年龄、性别、人种/种族、血型、身高、体重、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有高血压、所述人类是否患有或曾患有免疫功能受损疾病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有肝脏疾病、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。

[0035] 技术人员将理解的是，可以遵循许多不同的程序来将临床风险评估和遗传风险评估组合。在一实施例中，将所述临床风险评估和所述遗传风险评估组合包括将所述风险评估相乘。在一实施例中，将所述临床风险评估和所述遗传风险评估组合包括将所述风险评估相加。

[0036] 本发明人首次鉴定了多种与受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险相关的多态性。因此，在另一方面，本发明提供了一种用于评估人类受试者对冠状病毒产生严重反应的风险的方法，所述方法包括在源自所述人类受试者的生物样品中检测在表1至6、8、19或22中的任一个中提供的多态性或与其连锁不平衡的多态性的存在。

[0037] 在一实施例中，所述多态性提供于表19和/或22中，或是与其连锁不平衡的多态性。

[0038] 在一实施例中，所述多态性提供于表1和表6a中，或是与其连锁不平衡的多态性。

[0039] 在一实施例中，所述多态性提供于表3和表6a中，或是与其连锁不平衡的多态性。

[0040] 在一实施例中，所述多态性提供于表3、表6中，是rs2274122，是rs1868132，是rs11729561，是rs1984162，是rs8105499，或是与其连锁不平衡的多态性。

[0041] 在一实施例中，所述多态性提供于表3中，是rs2274122，是rs1868132，是rs11729561，是rs1984162，是rs8105499，或是与其连锁不平衡的多态性。

[0042] 在另一方面，本发明提供了一种确定少于100,000个多态性的等位基因在人类受试者中的同一性以产生所述受试者的多态性简档的方法，所述人类受试者选自由需要评估对冠状病毒感染产生严重反应的风险的人类组成的受试者组，所述方法包括

[0043] (i)选择至少两个在表1至6、8、19或22中的任一个中提供的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性进行等位基因同一性分析；

[0044] (ii)在源自所述人类受试者的生物样品中检测所述多态性；以及

[0045] (iii)基于在步骤(ii)中分析的等位基因的同一性产生所述受试者筛选的所述多态性简档，其中在步骤(i)中选择少于100,000个多态性进行等位基因同一性分析，并且在步骤(ii)中分析相同的少于100,000个多态性。

[0046] 在上述方面的一实施例中，选择以下用于等位基因同一性：少于100,000个多态性、少于50,000个多态性、少于40,000个多态性、少于30,000个多态性、少于20,000个多态性、少于10,000个多态性、少于7,500个多态性、少于5,000个多态性、少于4,000个多态性、少于3,000个多态性、少于2,000个多态性、少于1,000个多态性、少于900个多态性、少于800个多态性、少于700个多态性、少于600个多态性、少于500个多态性、少于400个多态性、少于300个多态性、少于200个多态性或少于100个多态性。

[0047] 在上述方面中的每个方面的实施例中，所述人类受试者可以是白种人、非洲裔美国人、西班牙裔、亚洲人、印度人或拉丁裔。在优选的实施例中，所述人类受试者是白种人。

[0048] 在上述方面中的每个方面的实施例中，所述方法进一步包括获得所述生物样品。

[0049] 在一实施例中，所述连锁不平衡的多态性的连锁不平衡高于0.9。在另一实施例中，所述连锁不平衡的多态性的连锁不平衡为1。

[0050] 诸位发明人还已经发现，对仅依赖于临床因素的冠状病毒感染风险模型的严重反应提供了用于评估受试者对如SARS-CoV-2感染等冠状病毒感染产生严重反应的风险的有用风险判别。在需要快速做出决定的情况下和/或当遗传测试不容易获得时，此类测试可能特别有用。因此，在另一方面，本发明提供了一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法，所述方法包括对所述人类受试者进行临床风险评估，其中所述临床风险评估包括从所述受试者获得关于以下中的两项、三项、四项、五项或更多项或全部的信息：年龄、性别、人种/种族、身高、体重、血型、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有自身免疫性疾病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有免疫功能受损疾病、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有肝脏疾病、所述人类是否患有或曾患有高血压、以及所述人类是否患

有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。

[0051] 在一实施例中,所述方法包括从所述受试者获得关于年龄和性别的信息。

[0052] 在一实施例中,所述方法包括从所述受试者获得关于以下的信息:年龄、性别、人种/种族、身高、体重、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有高血压、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。

[0053] 在一实施例中,所述方法包括从所述受试者获得关于以下的信息:年龄、性别、人种/种族、血型、身高、体重、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有高血压、所述人类是否患有或曾患有免疫功能受损疾病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有肝脏疾病、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。

[0054] 在一实施例中,所述方法包括从所述受试者获得关于以下中的一项或多项或全部的信息:年龄、性别、人种/种族、血型、所述人类是否患有或曾患有自身免疫性疾病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有高血压、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。

[0055] 在另一方面,本发明提供了一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法,所述方法包括

[0056] i)对所述人类受试者进行遗传风险评估,其中所述遗传风险评估涉及在源自所述人类受试者的生物样品中检测rs10755709、rs112317747、rs112641600、rs118072448、rs2034831、rs7027911和rs71481792处的多态性;

[0057] ii)对所述人类受试者进行临床风险评估,其中所述临床风险评估包括从所述受试者获得关于以下的信息:年龄、性别、人种/种族、身高、体重、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有高血压、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外);以及

[0058] iii)将所述遗传风险评估与所述临床风险评估组合以确定人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

[0059] 在一个实施例中,

[0060] a)为rs10755709处的每个G等位基因分配0.124239的β系数;

[0061] b)为rs112317747处的每个C等位基因分配0.2737487的β系数;

[0062] c)为rs112641600处的每个T等位基因分配-0.2362513的β系数;

[0063] d)为rs118072448处的每个C等位基因分配-0.1995879的β系数;

[0064] e)为rs2034831处的每个C等位基因分配0.2371955的β系数;

[0065] f)为rs7027911处的每个A等位基因分配0.1019074的β系数;并且

[0066] g)为rs71481792处的每个T等位基因分配-0.1058025的β系数。

[0067] 在一实施例中,所述受试者的年龄介于50岁与84岁之间,并且

[0068] a)如果所述受试者的年龄介于70岁与74岁之间,则分配0.5747727的β系数;

[0069] b)如果所述受试者的年龄介于75岁与79岁之间,则分配0.8243711的β系数;

[0070] c)如果所述受试者的年龄介于80岁与84岁之间,则分配1.013973的β系数;

[0071] d)如果所述受试者是男性,则分配0.2444891的β系数;

[0072] e)如果所述受试者是除了白种人之外的种族,则分配0.29311的β系数;

[0073] f)所述受试者的身高(以米(m)为单位)和体重(以千克(kg)为单位)应用于下式:[(10x m^2)/kg]x-1.602056,以提供要分配的β系数;

[0074] g)如果所述受试者曾经被诊断为患有脑血管疾病,则分配0.4041337的β系数;

[0075] h)如果所述受试者曾经被诊断为患有慢性肾脏疾病,则分配0.6938494的β系数;

[0076] i)如果所述受试者曾经被诊断为患有糖尿病,则分配0.4297612的β系数;

[0077] j)如果所述受试者曾经被诊断为患有血液系统癌症,则分配1.003877的β系数;

[0078] k)如果所述受试者曾经被诊断为患有高血压,则分配0.2922307的β系数;

[0079] l)如果所述受试者曾经被诊断为患有非血液系统癌症,则分配0.2558464的β系数;并且

[0080] m)如果所述受试者曾经被诊断为患有呼吸系统疾病(除哮喘之外),则分配1.173753的β系数。

[0081] 在一实施例中,所述受试者的年龄介于18岁与49岁之间,并且

[0082] a)如果所述受试者的年龄介于18岁与29岁之间,则分配-1.3111的β系数;

[0083] b)如果所述受试者的年龄介于30岁与39岁之间,则分配-0.8348的β系数;

[0084] c)如果所述受试者的年龄介于40岁与49岁之间,则分配-0.4038的β系数;

[0085] d)如果所述受试者是男性,则分配0.2444891的β系数;

[0086] e)如果所述受试者是除了白种人之外的种族,则分配0.29311的β系数;

[0087] f)所述受试者的身高(以米(m)为单位)和体重(以千克(kg)为单位)应用于下式:[(10x m^2)/kg]x-1.602056,以提供要分配的β系数;

[0088] g)如果所述受试者曾经被诊断为患有脑血管疾病,则分配0.4041337的β系数;

[0089] h)如果所述受试者曾经被诊断为患有慢性肾脏疾病,则分配0.6938494的β系数;

[0090] i)如果所述受试者曾经被诊断为患有糖尿病,则分配0.4297612的β系数;

[0091] j)如果所述受试者曾经被诊断为患有血液系统癌症,则分配1.003877的β系数;

[0092] k)如果所述受试者曾经被诊断为患有高血压,则分配0.2922307的β系数;

[0093] l)如果所述受试者曾经被诊断为患有非血液系统癌症,则分配0.2558464的β系数;并且

[0094] m)如果所述受试者曾经被诊断为患有呼吸系统疾病(除哮喘之外),则分配1.173753的β系数。

[0095] 在一实施例中,所述受试者的年龄介于18岁与84岁之间,并且

[0096] a)如果所述受试者的年龄介于18岁与29岁之间,则分配-1.3111的β系数;

[0097] b)如果所述受试者的年龄介于30岁与39岁之间,则分配-0.8348的β系数;

[0098] c)如果所述受试者的年龄介于40岁与49岁之间,则分配-0.4038的β系数;

[0099] d)如果所述受试者的年龄介于70岁与74岁之间,则分配0.5747727的β系数;

[0100] e)如果所述受试者的年龄介于75岁与79岁之间,则分配0.8243711的β系数;

[0101] f)如果所述受试者的年龄介于80岁与84岁之间,则分配1.013973的β系数;

[0102] g)如果所述受试者是男性,则分配0.2444891的β系数;

[0103] h)如果所述受试者是除了白种人之外的种族,则分配0.29311的β系数;

[0104] i)所述受试者的身高(以米(m)为单位)和体重(以千克(kg)为单位)应用于下式:[(10x m^2)/kg]x-1.602056,以提供要分配的β系数;

[0105] j)如果所述受试者曾经被诊断为患有脑血管疾病,则分配0.4041337的β系数;

[0106] k)如果所述受试者曾经被诊断为患有慢性肾脏疾病,则分配0.6938494的β系数;

[0107] l)如果所述受试者曾经被诊断为患有糖尿病,则分配0.4297612的β系数;

[0108] m)如果所述受试者曾经被诊断为患有血液系统癌症,则分配1.003877的β系数;

[0109] n)如果所述受试者曾经被诊断为患有高血压,则分配0.2922307的β系数;

[0110] o)如果所述受试者曾经被诊断为患有非血液系统癌症,则分配0.2558464的β系数;并且

[0111] p)如果所述受试者曾经被诊断为患有呼吸系统疾病(除哮喘之外),则分配1.173753的β系数。

[0112] 在一实施例中,在步骤iii)中,使用下式将所述遗传风险评估与所述临床风险评估组合:

[0113] 对数几率(LO)＝-1.36523+SRF+∑临床β系数,

[0114] 并且其中SRF是使用下式确定的SNP风险因子:

[0115] ∑(风险等位基因的数量x SNPβ系数)。

[0116] 在另一方面,本发明提供了一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法,所述方法包括

[0117] i)对所述人类受试者进行遗传风险评估,其中所述遗传风险评估涉及在源自所述人类受试者的生物样品中检测rs10755709、rs112317747、rs112641600、rs115492982、rs118072448、rs1984162、rs2034831、rs7027911和rs71481792处的多态性;

[0118] ii)对所述人类受试者进行临床风险评估,其中所述临床风险评估包括从所述受试者获得关于以下的信息:年龄、性别、人种/种族、血型、身高、体重、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有高血压、所述人类是否患有或曾患有免疫功能受损疾病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有肝脏疾病、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外);以及

[0119] iii)将所述遗传风险评估与所述临床风险评估组合以确定人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

[0120] 在一个实施例中,

[0121] a)为rs10755709处的每个G等位基因分配0.1231766的β系数;

[0122] b)为rs112317747处的每个C等位基因分配0.2576692的β系数;

[0123] c)为rs112641600处的每个T等位基因分配-0.2384001的β系数;

[0124] d)为rs118072448处的每个C等位基因分配-0.1965609的β系数；

[0125] e)为rs2034831处的每个C等位基因分配0.2414792的β系数；

[0126] f)为rs7027911处的每个A等位基因分配0.0998459的β系数；并且

[0127] g)为rs71481792处的每个T等位基因分配-0.1032044的β系数；

[0128] h)为rs115492982处的每个A等位基因分配0.4163575的β系数；并且

[0129] i)为rs1984162处的每个A等位基因分配0.1034362的β系数。

[0130] 在另外一实施例中，所述受试者的年龄介于50岁与84岁之间，并且

[0131] a)如果所述受试者的年龄介于65岁与69岁之间，则分配0.1677566的β系数；

[0132] b)如果所述受试者的年龄介于70岁与74岁之间，则分配0.6352682的β系数；

[0133] c)如果所述受试者的年龄介于75岁与79岁之间，则分配0.8940548的β系数；

[0134] d)如果所述受试者的年龄介于80岁与84岁之间，则分配1.082477的β系数；

[0135] e)如果所述受试者是男性，则分配0.2418454的β系数；

[0136] f)如果所述受试者是除了白种人之外的种族，则分配0.2967777的β系数；

[0137] g)所述受试者的身高(以米(m)为单位)和体重(以千克(kg)为单位)应用于下式：[(10x m^2)/kg]x-1.560943，以提供要分配的β系数；

[0138] h)如果所述受试者曾经被诊断为患有脑血管疾病，则分配0.3950113的β系数；

[0139] i)如果所述受试者曾经被诊断为患有慢性肾脏疾病，则分配0.6650257的β系数；

[0140] j)如果所述受试者曾经被诊断为患有糖尿病，则分配0.4126633的β系数；

[0141] k)如果所述受试者曾经被诊断为患有血液系统癌症，则分配1.001079的β系数；

[0142] l)如果所述受试者曾经被诊断为患有高血压，则分配0.2640989的β系数；

[0143] m)如果所述受试者曾经被诊断为患有非血液系统癌症，则分配0.2381579的β系数；

[0144] n)如果所述受试者曾经被诊断为患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)，则分配1.148496的β系数；

[0145] o)如果所述受试者是ABO血型，则分配-0.229737的β系数；

[0146] p)如果所述受试者曾经被诊断为患有免疫功能受损疾病，则分配0.6033541的β系数；

[0147] q)如果所述受试者曾经被诊断为患有肝脏疾病，则分配0.2301902的β系数。

[0148] 在一实施例中，在步骤iii)中，使用下式将所述遗传风险评估与所述临床风险评估组合：

[0149] 对数几率(LO)＝1.469939+SRF+Σ临床β系数，

[0150] 并且其中SRF是使用下式确定的SNP风险因子：

[0151] Σ(风险等位基因的数量x SNPβ系数)。

[0152] 在一实施例中，本发明的方法进一步包括使用下式确定所述受试者在感染冠状病毒的情况下需要住院的概率：

[0153] $[e^{LO}/(1+e^{LO})]$x 100，

[0154] 以获得需要住院的可能性百分比。

[0155] 在上述方面中的每个方面的实施例中，所述风险评估产生评分，并且所述方法进一步包括将所述评分与预定阈值进行比较，其中如果所述评分等于或高于所述阈值，则评

估所述受试者为有对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

[0156] 在一实施例中，如果确定所述受试者具有对冠状病毒感染产生严重反应的风险，则所述受试者比被评估为低风险的某人或与群体中的平均风险相比更有可能入院接受重症监护。

[0157] 在另外一方面，本发明提供了一种用于确定人类受试者需要针对冠状病毒感染的例行诊断测试的方法，所述方法包括使用本发明的方法评估所述受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

[0158] 在另一方面，本发明提供了一种筛选人类受试者对冠状病毒感染的严重反应的方法，所述方法包括使用本发明的方法评估所述受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险，并且如果所述受试者被评估为有对冠状病毒感染产生严重反应的风险，则例行筛选所述受试者冠状病毒感染。

[0159] 在上述两个方面的实施例中，所述筛选涉及分析所述受试者的所述病毒或其症状。

[0160] 在另外一方面，本发明提供了一种用于确定人类受试者需要预防性抗冠状病毒疗法的方法，所述方法包括使用本发明的方法来评估所述受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

[0161] 在又另一方面，本发明提供了一种用于预防或降低人类受试者对冠状病毒感染的严重反应的风险的方法，所述方法包括使用本发明的方法来评估所述受试者有对冠状病毒感染产生严重反应的风险，并且如果所述受试者被评估为有对冠状病毒感染产生严重反应的风险，则

[0162] 1)施用抗冠状病毒疗法，和/或

[0163] 2)隔离所述受试者。

[0164] 在一方面，本发明提供了一种抗冠状病毒感染疗法，所述抗冠状病毒感染疗法用于预防有风险的人类受试者对冠状病毒感染的严重反应，其中所述受试者使用本发明的方法被评估有对冠状感染产生严重反应的风险。

[0165] 如抗SARS-CoV-2病毒疗法等许多抗冠状病毒疗法正在开发中。本领域技术人员将理解的是，在上述方法中可以使用显示成功的任何疗法。可能的实例包含但不限于:插管以辅助呼吸、如抗SARS-CoV-2病毒疫苗等抗冠状病毒疫苗、康复者血浆(来自已经感染、产生病毒的抗体并且然后康复的人的血浆)、氯喹(chloroquine)、羟氯喹(hydroxychloroquine)(含有或不含有锌)、法匹拉韦(Favipiravir)、瑞德西韦(Remdesivir)、伊维菌素(Ivermectin)、槲皮素(Quercetin)、克力芝(Kaletra)(洛匹那韦(lopinavir)/利托那韦(ritonavir))、阿比多尔(Arbidol)、巴瑞替尼(Baricitinib)、IL-6抑制剂CM4620-IE、托珠单抗(Tocilizumab)和如间充质干细胞等干细胞。在另一实施例中，所述疗法是维生素D。疗法的其它实例包含地塞米松(Dexamethasone)(或其它皮质类固醇，如强的松(prednisone)、甲基强的松龙(methylprednisolone)或氢化可的松(hydrocortisone))、巴瑞替尼与瑞德西韦的组合、抗凝药物(“血液稀释剂”)、巴尼韦单抗(bamlanivimab)和埃特司韦单抗(etesevimab)、康复者血浆、托珠单抗与皮质类固醇、卡西瑞单抗(Casirivimab)和伊德单抗(Imdevimab)、阿托伐他汀(Atorvastatin)、GRP78和siRNA纳米颗粒调配物。

[0166] 一旦研发出疫苗(或实际上可能许多不同的抗冠状病毒疗法),很可能将存在供应问题,并且需要做出关于为什么一个人与另一个人相比将首先接受疫苗的决定。因此,本发明可以用于确定谁处于最大风险中,并且首先向被评估为可能对冠状病毒感染产生严重反应的人施用抗冠状病毒疗法(如疫苗)。

[0167] 在一实施例中,所述疫苗是mRNA疫苗。在一实施例中,所述疫苗是蛋白质疫苗。可以施用的疫苗的实例包含但不限于辉瑞生物科技公司(Pfizer-BioNTech)疫苗、莫德纳公司(Moderna)疫苗、强生公司(Johnson&Johnson)疫苗、牛津-阿斯利康公司(Oxford-AstraZeneca)疫苗和诺瓦瓦克斯公司(Novavax)疫苗(例如,参见Katella,2021)。

[0168] 在另一实施例中,本发明提供了一种用于针对候选疗法的临床试验对一组人类受试者进行分层的方法,所述方法包括使用本发明的方法来评估所述受试者对冠状病毒感染产生严重反应的个体风险,并且使用所述评估的结果来选择更可能对所述疗法有反应的受试者。

[0169] 还提供了一种试剂盒,所述试剂盒包括至少两组用于扩增两种或更多种核酸的引物,其中所述两种或更多种核酸包括选自表1至6、8、19或22中的任一个的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0170] 在一实施例中,所述试剂盒包括用于扩增核酸的引物组,所述核酸包括表4中提供的多态性中的每个多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0171] 在另一方面,本发明提供了一种遗传阵列,所述遗传阵列包括至少两组用于与两种或更多种核酸杂交的探针,其中所述两种或更多种核酸包括选自表1至6、8、19或22中的任一个的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0172] 在一实施例中,所述阵列包括与包括表4中提供的多态性中的每个多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性的核酸杂交的探针。

[0173] 在一方面,本发明提供了一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的计算机实施的方法,所述方法能够在包括处理器和存储器的计算系统中操作,所述方法包括:

[0174] 接收所述人类受试者的遗传风险数据,其中所述遗传风险数据是通过本发明的方法来获得的;

[0175] 处理所述数据以获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险;以及

[0176] 输出人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

[0177] 在一方面,本发明提供了一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的计算机实施的方法,所述方法能够在包括处理器和存储器的计算系统中操作,所述方法包括:

[0178] 接收所述人类受试者的临床风险数据和遗传风险数据,其中所述临床风险数据或所述遗传风险数据是通过本发明的方法来获得的;

[0179] 处理所述数据以将所述临床风险数据与所述遗传风险数据组合,从而获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险;以及

[0180] 输出人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

[0181] 在另外一方面,本发明提供了一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的计算机实施的方法,所述方法能够在包括处理器和存储器的计算系统中操

作,所述方法包括:

[0182] 接收与所述人类受试者相关的至少一个临床变量,其中至少一个临床变量是通过本发明的方法来获得的;

[0183] 处理所述数据以获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险;以及

[0184] 输出人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

[0185] 在上述三个方面的实施例中,使用风险评估模型来对数据进行处理,其中所述风险评估模型已经使用训练数据集进行训练,所述训练数据集包括与冠状病毒感染反应严重程度相关的数据以及遗传数据和/或临床数据。在另一实施例中,所述方法进一步包括向用户显示或传达风险。

[0186] 在一方面,本发明提供了一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的系统,所述系统包括:

[0187] 用于根据本发明的方法对所述人类受试者进行遗传风险评估的系统指令;以及

[0188] 用于获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的系统指令。

[0189] 在一方面,本发明提供了一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的系统,所述系统包括:

[0190] 用于根据本发明的方法对所述人类受试者进行临床风险评估和遗传风险评估的系统指令;以及

[0191] 用于将所述临床风险评估和所述遗传风险评估组合以获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的系统指令。

[0192] 在一方面,本发明提供了一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的系统,所述系统包括:

[0193] 用于使用根据权利要求20至26或36至39中任一项所述的方法对人类受试者进行临床风险评估的系统指令;以及

[0194] 用于获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的系统指令。

[0195] 在一实施例中,从耦合到所述计算系统的用户接口接收所述受试者的所述风险数据。在另一实施例中,通过无线通信网络从远程装置接收所述受试者的所述风险数据。在另一实施例中,所述用户接口或远程装置是SNP阵列平台。在另一实施例中,输出包括向耦合到所述计算系统的用户接口输出信息。在另一实施例中,输出包括通过无线通信网络向远程装置发送信息。

[0196] 除非另有明确说明,否则本文中的任何实施例在进行必要的修改后应被视为适用于任何其它实施例。

[0197] 本发明的范围不受本文所述的具体实施例的限制,所述具体实施例旨在仅用于例示的目的。如本文所述,功能等效的产物、组合物和方法显然在本发明的范围内。

[0198] 贯穿本说明书,除非另有明确说明或上下文另有要求,否则对单个步骤、物质组合物、步骤组或物质组合物组的提及应被视为涵盖这些步骤、物质组合物、步骤组或物质组合物组中的一个和多个(即,一个和多个)。

[0199] 在下文中通过以下非限制性实例并参考附图来描述本发明。

附图说明

[0200] 图1:具有不同信息量的模型的接受者工作特性曲线。组合模型的接受者工作特性曲线下面积为0.786,临床模型的接受者工作特性曲线下面积为0.723,SNP评分的接受者工作特性曲线下面积为0.680,并且年龄和性别模型的接受者工作特性曲线下面积为0.635。

[0201] 图2:(a)病例和(b)对照的COVID风险评分的分布。注意,已经省略了130个(13%)病例和6个(1%)评分超过15的对照,以便于分布的显示。

[0202] 图3:在英国生物样本库(UK Biobank)中COVID-19风险评分的分布。注意,已经省略了7,769个(1.8%)超过15的评分,以便于分布的显示。

[0203] 图4:30%验证数据集中的年龄和性别模型以及"全模型"的接受者工作特性曲线。新模型的曲线下面积(AUC)为0.732(95%CI=0.708,0.756),并且年龄和性别模型的AUC为0.671(95%CI=0.646,0.696)。

[0204] 图5:验证数据集中的(A)年龄和性别模型以及(B)"全模型"的校准图。

[0205] 图6:在所有英国生物样本库中,(A)年龄和性别模型以及(B)全模型的严重COVID-19的概率的分布。

具体实施方式

[0206] 一般技术和定义

[0207] 除非另外特别说明,否则本文所使用的所有技术和科学术语应被视为具有与本领域(例如,流行病学分析、分子遗传学、风险评估和临床研究)的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。

[0208] 除非另有说明,否则本发明中使用的重组蛋白、细胞培养和免疫学技术是本领域技术人员熟知的标准程序。此类技术在以下来源的文献中进行了描述和解释:如J.Perbal,《分子克隆实用指南(A Practical Guide to Molecular Cloning)》,约翰威利父子出版公司(John Wiley and Sons)(1984);J.Sambrook等人,《分子克隆:实验室手册(Molecular Cloning:A Laboratory Manual)》,冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbour Laboratory Press)(1989);T.A.Brown(编辑),《基本分子生物学:实用方法(Essential Molecular Biology:A Practical Approach)》,第1卷和第2卷,IRL出版社(IRL Press)(1991);D.M.Glover和B.D.Hames(编辑),《DNA克隆:实用方法(DNA Cloning:A Practical Approach)》,第1-4卷,IRL出版社(1995和1996);以及F.M.Ausubel等人(编辑),《当代分子生物学实验指南(Current Protocols in Molecular Biology)》,格林出版协会(Greene Pub.Associates)和威利国际科学出版公司(Wiley-Interscience)(1988,包含迄今为止的所有更新);Ed Harlow和David Lane(编辑)《抗体:实验室手册(Antibodies:A Laboratory Manual)》,冷泉港实验室,(1988);以及J.E.Coligan等人(编辑),《当代免疫学指南(Current Protocols in Immunology)》,约翰威利父子出版公司(包含迄今为止的所有更新)。

[0209] 应当理解,本公开不限于特定实施例,所述实施例当然可以变化。还应当理解,本文所使用的术语仅出于描述特定实施例的目的,而并非旨在进行限制。如在本说明书和所附权利要求书中所使用的,除非内容另外明确指明,否则单数和单数形式的术语"一个(a)"、"一种(an)"和"所述(the)"例如任选地包含复数指示物。因此,例如,提及"探针"任选

地包含多个探针分子;类似地,根据上下文,术语“核酸”的使用任选地包含,作为实际问题,所述核酸分子的许多拷贝。

[0210] 术语“和/或”,例如,“X和/或Y”应被理解为意指“X和Y”或“X或Y”,并且应被视为对两个含义或任一含义提供明确支持。

[0211] 如本文所使用的,除非相反地说明,否则术语“约”是指指定值的+/-10%,更优选地+/-5%,更优选地+/-1%。

[0212] 贯穿本说明书,词语“包括(comprise)”或如“包括(comprises)”或“包括(comprising)”等变体将被理解为暗示包含所陈述的要素、整数或步骤、或要素组、整数组或步骤组,但不排除任何其它要素、整数或步骤、或要素组、整数组或步骤组。

[0213] “冠状病毒”是一组相关的RNA病毒,其通常会引起哺乳动物和鸟类的疾病,如人类的呼吸道感染。冠状病毒构成冠状病毒科(family Coronaviridae)中的正冠状病毒亚科(subfamily Orthocoronavirinae)。冠状病毒是具有正义单链RNA基因组和螺旋对称的核衣壳的包膜病毒。冠状病毒具有从其表面突出的特征性棒状刺突。引起人类疾病的冠状病毒的实例包含但不限于严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV或SARS-CoV-2)、中东呼吸综合征相关冠状病毒(MERS)、人类冠状病毒OC43、人类冠状病毒HKU1、人类冠状病毒229E和人类冠状病毒NL63。在一些实施例中,所述SARS-CoV-2菌株选自但不限于L菌株、S菌株、V菌株、G菌株、GR菌株、GH菌株、hCoV-19/澳大利亚/VIC01/2020、βCoV/武汉/WIV04/2019、B.1.1.7变体、B.1.351变体、B.1.427变体、B.1.429变体和P.1变体。

[0214] 如本文所使用的,“风险评估”是指可以评估受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的过程。风险评估将通常涉及获得与受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险相关的信息,评估所述信息,并且例如通过产生风险评分对所述受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险进行定量。

[0215] 如本文所使用的,术语“对冠状病毒感染的严重反应”涵盖医生认为的将保证受试者住院治疗、受试者的生命处于风险中或受试者需要辅助呼吸的任何因素或其症状。对冠状病毒感染的严重反应的症状的实例包含但不限于呼吸困难或呼吸短促、胸痛或胸闷、言语丧失或运动丧失。在给定的一组环境条件(饮食、身体活动方案、地理位置等)下,显示对冠状病毒感染的严重反应的倾向的表型可以例如示出对冠状病毒感染的严重反应将在具有所述表型的个体中比在相关一般群体的成员中发展的可能性更高。

[0216] 如本文所使用的,“生物样品”是指来自或源自人类患者的包括核酸(尤其是DNA)的任何样品,例如来自患者的体液(血液、唾液、尿液等)、活检、组织和/或废物。因此,可以容易地筛选组织活检、粪便、痰、唾液、血液、淋巴等的多态性,正如基本上含有适当核酸的任何所关注组织一样。在一个实施例中,生物样品是颊上皮细胞样品。在知情同意之后,通常通过标准医学实验室方法从患者取得这些样品。样品可以呈直接从患者取得的形式,或可以至少部分地处理(纯化)以去除至少一些非核酸物质。

[0217] 如本文所使用的,“性别(gender)”和“性别(sex)”是可互换地使用的并且是指个体的生物生殖解剖结构。在一实施例中,个体的性别/性别是自我鉴定的。

[0218] 如本文所使用的,“人类受试者”、“人类”和“受试者”是可互换使用的,并且是指被评估对冠状病毒感染产生严重反应的风险的个体。

[0219] “多态性”是可变的基因座;即,在群体内,多态性处的核苷酸序列具有多于一种型

式或等位基因。多态性的一个实例是“单核苷酸多态性”(SNP),其是基因组中单核苷酸位置处的多态性(特定位置处的核苷酸在个体或群体之间变化)。其它实例包含在多态性基因座处缺失或插入一个或多个碱基对。

[0220] 如本文所使用的,术语“SNP”或“单核苷酸多态性”是指个体之间的遗传变异;例如,在生物体的DNA中可变的单个含氮碱基位置。如本文所使用的,“SNPs”是SNP的复数形式。当然,当在本文中提及DNA时,这样的提及可以包含DNA的衍生物,如扩增子、其RNA转录物等。

[0221] 术语“等位基因”是指以下之一:存在于或编码于特定基因座的两个或更多个不同的核苷酸序列或者由此类基因座编码的两个或更多个不同的多肽序列。例如,第一等位基因可以存在于一个染色体上,而第二等位基因存在于第二同源染色体上,例如,如存在于杂合个体的不同染色体上,或存在于群体中的不同纯合或杂合个体之间。当等位基因与性状连锁时并且当等位基因的存在是性状或性状形式将出现在包括等位基因的个体中的指示时,等位基因与性状呈“正”相关。当等位基因与性状连锁时并且当等位基因的存在是性状或性状形式将不会出现在包括等位基因的个体中的指示时,等位基因与性状呈“负”相关。

[0222] 当标志物多态性或等位基因可以与特定表型(对冠状病毒感染易感性的严重反应等)统计学上连锁(正或负)时,所述标志物多态性或等位基因与所述表型“相关(correlated)”或“相关(associated)”。用于确定多态性或等位基因是否是统计学上连锁的方法是本领域技术人员已知的。也就是说,与对照群体(例如,对冠状病毒感染不具有严重反应的个体)相比,特定多态性在病例群体(例如,对冠状病毒感染患者具有严重反应)中更常见地发生。这种相关性通常被推断为本质上是因果关系,但是所述相关性不必是,与构成表型基础的性状的基因座的简单遗传连锁(相关)就足以发生相关性/关联。

[0223] 短语“连锁不平衡”(LD)用于描述两个相邻多态基因型之间的统计相关性。通常,LD是指在两个基因座处的随机配子的等位基因之间的相关性,假定配子之间的哈迪-温伯格平衡(Hardy-Weinberg equilibrium)(统计独立性)。LD用Lewontin的关联参数(D')或Pearson相关性系数(r)进行定量(Devlin和Risch,1995)。LD值为1的两个基因座被称为完全LD。在另一个极端,LD值为0的两个基因座被称为连锁平衡。连锁不平衡是在应用期望最大化算法(EM)用于估计单体型频率后计算的(Slatkin和Excoffier,1996)。根据本公开的相邻基因型/基因座的LD(r^2)值被选择为高于0.1,优选地高于0.2,更优选地高于0.5,更优选地高于0.6,仍更优选地高于0.7,优选地高于0.8,更优选地高于0.9,理想地为约1.0。

[0224] 本领域技术人员可以容易地鉴定与本公开的多态性连锁不平衡的多态性的另一种方式是确定两个基因座的LOD评分。LOD代表“对数几率”,即对两个基因或一个基因和疾病基因是否可能在染色体上彼此靠近定位并且因此可能遗传的统计估计。介于约2至3或更高之间的LOD评分通常被理解为意指两个基因在染色体上彼此靠近定位。表1至6、8、19或22示出了与本公开的多态性连锁不平衡的多态性的各个实例。诸位发明人已经发现,与本公开的多态性连锁不平衡的多态性中的许多多态性的LOD评分介于约2至50之间。因此,在一实施例中,根据本公开的相邻基因型/基因座的LOD值被选择为至少高于2、至少高于3、至少高于4、至少高于5、至少高于6、至少高于7、至少高于8、至少高于9、至少高于10、至少高于20、至少高于30、至少高于40、至少高于50。

[0225] 在另一实施例中,与本公开的多态性连锁不平衡的多态性的特定遗传重组距离可

以小于或等于约20厘摩(cM)或更小。例如,15cM或更小、10cM或更小、9cM或更小、8cM或更小、7cM或更小、6cM或更小、5cM或更小、4cM或更小、3cM或更小、2cM或更小、1cM或更小、0.75cM或更小、0.5cM或更小、0.25cM或更小、或0.1cM或更小。例如,在减数分裂期间,单个染色体区段内的两个连锁基因座可以彼此以小于或等于约20%、约19%、约18%、约17%、约16%、约15%、约14%、约13%、约12%、约11%、约10%、约9%、约8%、约7%、约6%、约5%、约4%、约3%、约2%、约1%、约0.75%、约0.5%、约0.25%或者约0.1%或更小的频率进行重组。

[0226] 在另一实施例中,与本公开的多态性连锁不平衡的多态性在彼此的至少100kb(其在人类中与约0.1cM相关,取决于局部重组率)、至少50kb、至少20kb或更小内。

[0227] 例如,一种用于鉴定特定多态性的替代标志物的方法涉及简单的策略,所述策略假定目标多态性周围的多态性处于连锁不平衡,并且可以因此提供关于疾病易感性的信息。因此,如本文所述,替代标志物可以因此通过搜索满足某些标准的多态性从公开可获得的数据库(如HAPMAP)中得到鉴定,所述标准已经在科学界中发现为适合于替代标志物候选物的选择(参见例如,提供表3中的多态性的替代物的表6a和提供表4中的多态性的替代物的表6b)。

[0228] “等位基因频率”是指等位基因存在于个体内、品系内或品系群体内的基因座处的频率(比例或百分比)。例如,对于等位基因“A”,基因型“AA”、“Aa”或“aa”的二倍体个体的等位基因频率分别为1.0、0.5或0.0。可以通过对来自品系或群体的个体的样品的等位基因频率求平均值来估计所述品系或群体(例如,病例或对照)内的等位基因频率。类似地,可以通过对构成群体的品系的等位基因频率求平均值来计算品系群体内的等位基因频率。在一实施例中,术语“等位基因频率”用于定义次要等位基因频率(MAF)。MAF是指最小共同等位基因在给定群体中出现的频率。

[0229] 如果个体在给定基因座处仅具有一种类型的等位基因(例如,对于两个同源染色体中的每个同源染色体,二倍体个体在基因座处具有相同等位基因的拷贝),则所述个体是“纯合的”。如果在给定基因座处存在多于一种等位基因类型(例如,具有两个不同等位基因中的每个不同等位基因一个拷贝的二倍体个体),则个体是“杂合的”。术语“同质性”指示一组的成员在一个或多个特定基因座处具有相同的基因型。相反,术语“异质性”用于指示所述组内的个体在一个或多个特定基因座处的基因型不同。

[0230] “基因座”是染色体位置或区域。例如,多态性基因座是多态性核酸、性状决定子、基因或标志物所在的位置或区域。在另外一实例中,“基因座”是可以发现特定基因的物种的基因组中的特定染色体位置(区域)。

[0231] “标志物”、“分子标志物”或“标志物核酸”是指在鉴定基因座或连锁基因座时用作参考点的核苷酸序列或其经编码的产物(例如,蛋白质)。标志物可以源自基因组核苷酸序列或源自经表达的核苷酸序列(例如,源自RNA、nRNA、mRNA、cDNA等),或源自经编码的多肽。所述术语还指代与标志物序列互补或侧接所述标志物序列的核酸序列,如用作能够扩增标志物序列的探针或引物对的核酸。“标志物探针”是可以用于鉴定标志物基因座的存在的核酸序列或分子,例如,与标志物基因座序列互补的核酸探针。例如,根据沃森-克里克碱基配对规则(Watson-Crick base pairing rule),当核酸在溶液中特异性杂交时,所述核酸是“互补的”。“标志物基因座”是可以用于追踪第二连锁基因座的存在的基因座,例如,编码或

有助于表型性状的群体变化的连锁基因座或相关基因座。例如，标志物基因座可以用于监测等位基因在基因座(如数量性状基因座(QTL))处的分离，所述等位基因与标志物基因座在遗传上或物理上连锁。因此，“标志物等位基因”，可替代地，“标志物基因座的等位基因”是在群体中的标志物基因座处发现的对于标志物基因座是多态性的多个多态性核苷酸序列之一。预期经鉴定标志物中的每种经鉴定标志物与有助于相关表型的遗传元件(例如，QTL)在物理上和遗传上接近(从而引起物理和/或遗传连锁)。对应于群体成员之间的遗传多态性的标志物可以通过本领域公认的方法来检测。这些方法包含例如DNA测序、基于PCR的序列特异性扩增方法、限制性片段长度多态性(RFLP)的检测、同工酶标志物的检测、等位基因特异性杂交(ASH)的检测、单核苷酸延伸的检测、基因组的扩增可变序列的检测、自我持续序列复制的检测、简单序列重复(SSR)的检测、单核苷酸多态性(SNP)的检测或扩增片段长度多态性(AFLP)的检测。

[0232] 在核酸扩增的上下文中，术语“扩增”是产生所选择的核酸(或其转录形式)的另外的拷贝的任何过程。典型的扩增方法包含各种基于聚合酶的复制方法，包含聚合酶链式反应(PCR)、连接酶介导的方法如连接酶链式反应(LCR)和基于RNA聚合酶的扩增(例如，通过转录)方法。

[0233] “扩增子”是经扩增的核酸，例如，通过任何可用的扩增方法(例如，PCR、LCR、转录等)扩增模板核酸而产生的核酸。

[0234] “基因”是基因组中一起编码一个或多个经表达分子(例如，RNA或多肽)的一个或多个核苷酸序列。所述基因可以包含转录为RNA的编码序列，所述RNA然后可以被翻译为多肽序列，并且可以包含有助于基因的复制或表达的相关结构或调节序列。

[0235] “基因型”是个体(或一组个体)在一个或多个遗传基因座处的遗传组成。基因型是由个体的一个或多个已知基因座的等位基因定义的，通常是从亲本遗传的等位基因的编译。

[0236] “单体型”是个体在单个DNA链上的多个遗传基因座处的基因型。通常，由单体型描述的遗传基因座是物理和遗传连锁的，即，在同一条染色体链上。

[0237] 一“组”标志物(多态性)、探针或引物是指标志物探针、引物或源自其的数据的集合或组，用于共同目的，例如，鉴定具有特定基因型的个体(例如，对冠状病毒感染产生严重反应的风险)。通常，将对应于标志物、探针或引物的数据或从其使用中得到的数据存储在电子介质中。虽然一组中的成员中的每个成员就特定目的而言具有实用性，但是选自所述一组的单个标志物以及包含一些但不是所有标志物的子集在实现特定目的方面也是有效的。

[0238] 上述多态性和基因以及对应的标志物探针、扩增子或引物可以在本文的任何系统中以物理核酸的形式或以包含核酸的序列信息的系统指令的形式体现。例如，系统可以包含对应于本文所述的基因或多态性(或扩增其一部分)的引物或扩增子。如在上述方法中，标志物探针或引物组任选地检测多个所述基因或遗传基因座中的多个多态性。因此，例如，标志物探针或引物组检测这些多态性或基因中的每个多态性或基因中的至少一个多态性，或本文所定义的任何其它多态性、基因或基因座。任何此类探针或引物可以包含任何此类多态性或基因的核苷酸序列，或其互补核酸，或其转录产物(例如，由基因组序列产生的nRNA或mRNA形式，例如，通过转录或剪接)。

[0239] 如本文所使用的,“接受者工作特性曲线”(ROC)是指在二元分类器系统的鉴别阈值变化时,所述二元分类器系统的灵敏度对(1-特异性)的图表。ROC还可以通过将真阳性的分数(TPR＝真阳性率)对假阳性的分数(FPR＝假阳性率)作图来等效地表示。也称为相对工作特性曲线,因为所述曲线是两个工作特性(TPR和FPR)随着标准变化的比较。ROC分析提供了选择可能的最佳模型并且独立于成本背景或类别分布(并且在指定成本背景或类别分布之前)而丢弃次优模型的工具。在本公开的上下文中使用的方法对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0240] 如本文所使用的,短语“将第一临床风险评估和遗传风险评估组合”是指依赖于评估结果的任何合适的数学分析。例如,可以将第一临床风险评估和遗传风险评估的结果相加,更优选地相乘。

[0241] 如本文所使用的,术语“对冠状病毒感染的严重反应的常规筛选”和“更频繁的筛查”是相对术语,并且基于与推荐给没有鉴定的对冠状病毒感染产生严重反应的风险的受试者的筛选水平的比较。

[0242] 遗传风险评估

[0243] 在一方面,用于评估人类受试者对本发明的冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法涉及检测在表1至3、5a或6、或表1至6、8、19或22中的任一个中提供的多态性或与其连锁不平衡的多态性的存在。在另一方面,本发明的方法涉及通过分析受试者在与对冠状病毒感染的严重反应相关的多态性的两个或更多个基因座处的基因型而进行的遗传风险评估。在本公开中讨论了与对冠状病毒感染的严重反应相关的各种示例性多态性。这些多态性就外显率而言有所不同,并且本领域技术人员将理解许多多态性是低外显率多态性。

[0244] 在本公开的背景下,术语“外显率”用于指代特定多态性在对冠状病毒感染具有严重反应的人类受试者体内表现出本身的频率。“高外显率”多态性在对冠状病毒感染具有严重反应的人类受试者中将几乎总是显而易见的,而“低外显率”多态性将仅有时是显而易见的。在一实施例中,作为根据本公开的遗传风险评估的一部分评估的多态性是低外显率多态性。

[0245] 如本领域技术人员将理解的,增加对冠状病毒感染产生严重反应的风险的每个多态性的与对冠状病毒感染的严重反应相关的几率比大于1.0。在一实施例中,所述几率比大于1.02。降低对冠状病毒感染产生严重反应的风险的每个多态性的与对冠状病毒感染的严重反应相关的几率比小于1.0。在一实施例中,所述几率比小于0.98。此类多态性的实例包含但不限于表1至3、5a或6、或表1至6、8、19或22中提供的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。在一实施例中,遗传风险评估涉及评估与对冠状病毒感染产生严重反应的风险增加相关的多态性。在另一实施例中,遗传风险评估涉及评估与对冠状病毒感染产生严重反应的风险降低相关的多态性。在另一实施例中,遗传风险评估涉及评估与对冠状病毒感染产生严重反应的风险增加相关的多态性和与对冠状病毒感染产生严重反应的风险降低相关的多态性。

[0246] 表1-本发明的信息多态性。

[0247]

染色体	位置	SNP ID	等位基因	关联的 p 值
1	31624029	rs12083278	G,C	0.00000243
1	87628173	rs10873821	C,T	0.0000228
1	63766718	rs112728381	C,T	0.0000252

[0248]

1	2998313	rs12745140	G,A	0.0000317
1	36374101	rs2765013	C,T	0.000039
1	36549664	rs2274122	G,A	0.000107
1	186287454	rs1830344	T,C	0.000127
1	187364290	rs7517532	G,C	0.000136
1	114893146	rs574339	T,C	0.000169
1	222722631	rs61825527	A,C	0.000194
1	31380174	rs4303117	A,C	0.000199
1	88237749	rs72714531	T,C	0.000223
1	101661978	rs11166552	C,T	0.000257
1	37147203	rs219007	C,T	0.000271
1	184803508	rs630030	A,G	0.000271
1	60210649	rs1004772	T,C	0.000289
1	83665753	rs9432945	C,T	0.000293
1	36172029	rs6664663	C,G	0.000304
1	161229986	rs5778200	A,AC	0.000326
1	107941708	rs17018870	G,A	0.000328
1	14216150	rs17350970	C,T	0.000346
1	55046392	rs300269	G,A	0.000355
1	230906775	rs3790971	A,G	0.000357
1	60214250	rs3990361	A,G	0.000386
1	208388679	rs78771609	A,G	0.000395
1	3680362	rs146866117	T,C	3.21516E-05
1	10993680	rs75721992	C,T	8.03153E-09
1	15698556	rs12562412	G,C	7.34872E-05
1	15758944	rs117338853	A,G	9.31685E-05
1	16109212	rs72647169	G,C	1.72286E-05
1	17295659	rs199765517	T,C	6.47434E-05
1	20072025	rs199727655	A,G	3.41489E-05
1	22538788	rs78360109	A,G	1.32276E-06
1	34829829	rs79955780	G,A	8.74145E-05
1	38661814	rs61778695	C,A	4.43093E-05
1	67804320	rs578200723	GTTA,G	0.000020482
1	72488455	rs116544454	T,G	1.85829E-05
1	109823418	rs144022094	T,C	3.57493E-05
1	109933450	rs56072034	A,G	4.12342E-05
1	168696733	rs76129265	T,G	7.51539E-05
1	204092087	rs201772428	A,G	4.3011E-06

[0249]

1	206776460	rs35252702	A,G	1.56671E-07
1	207610967	rs61821114	T,C	3.00757E-05
1	210901242	rs1934624	A,T	5.48665E-05
1	218938774	rs76354174	A,G	7.54499E-05
1	230907829	rs143186556	A,G	5.46536E-05
1	231133014	rs200114138	A,G	3.96515E-06
1	46618634	rs17102023	G,A	0.5
1	150271556	rs115492982	A,G	0.01
1	152684866	rs2224986	T,C	0.8
1	192526317	rs74508649	T,C	0.9
1	239197542	rs112317747	C,T	0.05
2	36905013	rs6714112	C,A	0.00000781
2	217524986	rs2270360	A,C	0.0000245
2	11239618	rs62120103	C,T	0.000116
2	42181679	rs6740960	A,T	0.00012
2	137073048	rs6430625	A,G	0.000144
2	75788396	rs759255	C,A	0.000181
2	11694251	rs4313952	A,G	0.000194
2	140976470	rs9941558	A,G	0.000196
2	13900135	rs61101702	TAATA,T	0.0002
2	182396974	rs6760007	T,C	0.0002
2	46584059	rs34136947	T,G	0.000222
2	6948980	rs55900661	G,A	0.000235
2	175367762	rs4972443	T,C	0.000237
2	217553774	rs3755137	T,A	0.000263
2	2965401	rs1729903	C,T	0.000271
2	182359592	rs16867434	T,C	0.000275
2	50825372	rs116302817	C,T	0.000322
2	217701606	rs111437052	A,G	0.000343
2	52551249	rs115352379	T,C	0.000344
2	45503541	rs6749256	G,C	0.000397
2	11662023	rs62120186	C,T	0.000403
2	52998723	rs62127009	A,G	0.000408
2	22958939	rs59447738	G,T	8.21388E-05
2	23005876	rs73918088	A,C	7.50922E-05
2	25861939	rs189303418	T,C	0.000040202
2	34108876	rs1718746	C,G	8.52475E-05
2	34119632	rs1705143	A,G	8.08594E-05

[0250]

2	64630299	rs872241	G,A	7.17367E-05
2	64641736	rs11676644	C,T	0.000032141
2	115258481	rs56735442	A,G	3.59163E-05
2	122952399	rs75945051	G,A	4.38486E-05
2	126726522	rs76187206	C,G	5.74668E-05
2	160721407	chr2_160721407	A,AC	4.45501E-05
2	179428061	rs11896637	T,C	1.81846E-06
2	179441917	rs72646881	C,T	1.59099E-05
2	179612315	rs145581345	C,T	8.45307E-05
2	181910717	rs78593095	A,G	2.26398E-05
2	191278341	rs6725814	G,A	1.88302E-05
2	79895332	rs183569214	G,T	0.7
2	80029580	rs77764981	T,G	0.6
2	182353446	rs2034831	A,G	0.02
3	141408691	rs6440031	A,G	0.0000714
3	1093795	rs1504061	C,G	0.0000716
3	125837737	rs1868132	C,T	0.000102
3	125649876	rs6438947	T,C	0.000126
3	38759465	rs9990137	A,G	0.000148
3	155736888	rs4680228	C,T	0.000157
3	24759067	rs71328493	C,G	0.000213
3	46628726	rs1829538	G,T	0.000257
3	71238088	rs111323182	T,A	0.00027
3	143909347	rs13089585	T,C	0.000302
3	2357581	rs56035150	A,G	0.000318
3	5893097	rs74827709	G,T	0.000342
3	21751839	rs1080021	A,G	0.000366
3	25519583	rs1864903	A,G	0.000366
3	173319456	rs6800283	T,C	0.000366
3	195949310	rs35516030	AG,A	0.000375
3	170214459	rs2008829	G,T	0.000376
3	38736230	rs12639182	C,T	0.000395
3	18486173	rs62240975	G,A	0.000405
3	170266664	rs139670481	AAATT,A	0.000406
3	170961913	rs115037737	G,A	0.000407
3	2748191	rs80225140	G,A	8.74289E-06
3	34944013	rs17032477	G,A	3.63638E-05
3	65100060	rs2128405	C,A	1.71219E-05

	3	70783491	rs6766000	T,C	2.00031E-05
	3	81810551	rs35196441	T,G	3.53506E-05
	3	154812638	rs2196521	G,A	3.73634E-05
	3	160379672	rs4679910	G,A	1.90222E-05
	3	171853417	rs73167212	G,A	0.00002702
	3	27188298	rs17317135	A,G	0.0000641
	3	177796194	rs74911757	T,C	1.43291E-05
	3	3184653	rs1705826	G,C	0.5
	3	45841938	rs35896106	T,C	0.04
	3	45900634	rs76374459	C,G	0.03
	3	45908514	rs35652899	G,C	0.04
	3	45916222	rs12639224	T,C	0.7
	3	45916786	rs34901975	A,G	0.09
	3	46018781	rs71615437	G,A	0.1
	3	46049765	rs13433997	C,T	0.1
	3	46180416	rs10510749	T,C	0.9
	3	46222037	rs115102354	G,A	0.7
	3	62936766	rs13062942	G,A	0.09
	3	148718087	rs76488148	T,G	0.03
[0251]	4	69705994	rs115162070	G,A	0.00000356
	4	44418592	rs35540967	T,C	0.0000289
	4	5821922	rs3774882	C,G	0.0000349
	4	5821877	rs3774881	T,C	0.0000459
	4	112613026	rs112641600	C,T	0.000058
	4	106943200	rs11729561	T,C	0.000104
	4	163076494	rs62331317	G,A	0.000113
	4	5820342	rs28426993	C,T	0.000114
	4	35945837	rs111866232	G,C	0.000157
	4	106909473	rs78699658	A,G	0.000213
	4	99439788	rs7668981	C,T	0.000273
	4	187239747	rs7687352	A,G	0.000288
	4	60236874	rs12498396	G,A	0.000292
	4	60147523	rs13126577	T,C	0.000293
	4	24316054	rs28735003	T,C	0.000295
	4	96348686	rs4277782	T,C	0.000314
	4	162009814	rs35850287	C,T	0.00033
	4	39943691	rs115509062	G,C	6.54964E-05
	4	45117625	rs75072424	A,G	2.80438E-05

[0252]

4	69795670	rs144454074	A,G	4.19779E-05
4	73555556	rs28616128	G,A	3.02015E-06
4	75191300	rs115044024	C,T	4.15557E-05
4	84216649	rs144185023	A,G	3.72469E-05
4	87939942	rs76456240	C,T	9.48747E-05
4	121958473	rs202221151	C,T	1.61977E-06
4	142326546	rs76589765	G,A	4.20983E-06
4	151724769	rs116015734	T,C	9.26679E-05
4	153821201	rs62319956	C,A	2.01266E-06
4	170238293	rs76519323	A,C	2.30315E-05
4	170498270	rs74557505	C,T	6.57926E-05
4	181162752	rs17069033	T,G	1.35337E-05
4	185567903	rs4647611	C,G	2.72675E-05
4	27383278	rs6810404	A,C	0.0000988
5	173989338	rs2220543	T,A	0.0000187
5	180216905	rs10577599	CAT,C	0.000025
5	142252549	rs10039856	C,T	0.0000585
5	123950404	rs4240376	G,T	0.000065
5	122832716	rs62377777	T,C	0.0000653
5	59077872	rs62370540	T,C	0.000116
5	122559297	rs72787582	C,T	0.000117
5	124143238	rs71594388	C,T	0.000136
5	159258092	rs78045322	G,C	0.000172
5	135351183	rs72794907	G,A	0.000174
5	135435801	rs7720483	C,T	0.000174
5	122958050	rs70988587	ATTC,A	0.000215
5	176737309	rs7732626	A,G	0.000256
5	59191612	rs159616	C,T	0.000259
5	135360738	rs35901765	C,T	0.000275
5	106396918	rs6864971	C,T	0.000373
5	6471344	rs507971	C,T	0.00038
5	161475413	rs17548653	C,T	0.00041
5	6826973	rs275444	C,G	3.53004E-05
5	19993490	rs4466171	A,T	3.08251E-06
5	43280480	rs55770078	A,G	1.16965E-05
5	99815379	rs115319054	A,C	8.88589E-05
5	133519273	rs79601653	G,A	9.89897E-05
5	155405405	rs958444	T,C	2.01272E-05

[0253]

5	160448591	rs11749317	C,T	0.000080983
5	180237828	rs113791144	T,C	0.000144
5	169590905	rs4478338	G,T	0.3
5	171480160	rs111265173	T,C	1
6	106326754	rs9386484	T,A	0.00000617
6	45704813	rs16873740	T,A	0.0000296
6	12216966	rs10755709	A,G	0.00003
6	18015447	rs140247774	C,T	0.000047
6	6925195	rs6933436	A,C	0.0000983
6	151433505	rs6928557	A,C	0.000121
6	170445103	rs9366129	C,T	0.000133
6	148557644	rs9390548	G,A	0.000149
6	137545805	rs11759276	A,T	0.000183
6	54128003	rs12193921	T,C	0.000184
6	54353221	rs76378690	G,A	0.000206
6	20013937	rs13213659	A,G	0.000233
6	148522455	rs117687499	G,A	0.000262
6	154813083	rs6935885	G,C	0.000306
6	18739469	rs2328283	A,C	0.000333
6	18271083	rs10949488	C,T	0.000355
6	20044587	rs594259	A,G	0.000375
6	44184719	rs2297393	T,C	0.000409
6	2885791	rs318470	C,A	9.76222E-05
6	16217762	rs149442766	A,G	3.42524E-05
6	26408145	rs144114619	A,T	4.57681E-05
6	33156845	rs41268014	G,C	1.61406E-05
6	36976747	rs140572234	C,G	6.20165E-08
6	36999980	rs114925152	G,C	0.000019845
6	37139030	rs35760989	C,G	2.15792E-05
6	101279459	rs9485415	T,C	2.95345E-05
6	147885588	rs140643252	A,G	0.000080315
6	27604726	rs61611950	T,C	0.8
7	114940068	rs7800941	G,A	0.000199
7	138401542	rs3778698	T,C	0.0002
7	99987236	rs7798226	T,G	0.000222
7	154700565	rs882469	G,A	0.000222
7	105125204	rs111283303	G,A	0.000232
7	11301277	rs7807069	G,A	0.000271

[0254]

7	11362820	rs76731008	G,A	0.000277
7	9397414	rs13238693	T,G	0.000286
7	52994281	rs7804465	T,C	0.000342
7	36662714	rs58016731	AGTCTT,A	0.000391
7	6687563	rs55944391	C,A	0.000395
7	45244259	rs1294888	T,C	0.000395
7	14862658	rs2109498	A,T	0.000419
7	21730647	rs7790948	G,T	3.13489E-05
7	35720134	rs79496619	T,G	3.21712E-05
7	38677134	rs78966608	A,C	7.06676E-05
7	100483400	rs200675508	A,G	7.25535E-05
7	104782689	rs55743527	G,T	1.36022E-06
7	122122078	rs73431600	A,G	5.15467E-05
7	122196872	rs73433754	A,C	3.48011E-05
7	154926067	rs117164958	C,G	7.61301E-06
7	158928541	rs13225056	A,G	1.53596E-05
7	152960930	rs6967210	C,T	0.3
8	16790149	rs118072448	T,C	0.0000235
8	74268198	rs2010843	T,C	0.0000556
8	38897470	rs13282163	A,C	0.0000739
8	40181978	rs11779911	C,A	0.0000841
8	38821327	rs10808999	A,G	0.0000884
8	12850333	rs2947375	A,G	0.000162
8	143261211	rs72685583	T,C	0.000218
8	55488334	rs74458553	C,T	0.000254
8	32590598	rs4351382	T,A	0.000273
8	61303777	rs147353244	G,GA	0.000327
8	2044114	rs147776183	T,C	8.64871E-06
8	9478274	rs78876374	T,C	8.85355E-05
8	19218826	rs145746072	A,G	1.91735E-05
8	20354600	rs13249119	G,A	1.33633E-05
8	20447019	rs73626732	A,G	1.40229E-05
8	20460661	rs35258926	G,T	9.04111E-06
8	39799765	rs7845003	T,C	9.39614E-05
8	125839433	rs118040942	T,C	0.000059504
8	130677813	rs57557483	A,G	8.17573E-06
8	130694201	rs75572486	A,G	2.53314E-05
8	8730488	rs332040	A,G	0.9

[0255]

9	4329170	rs3895472	T,C	0.0000235
9	21131627	rs12236000	G,C	0.0000452
9	75127404	rs35460846	A,AT	0.0000819
9	81158113	rs7027911	A,G	0.0000905
9	81158443	rs3009696	C,T	0.00013
9	140227646	rs11523787	C,T	0.000137
9	75061917	rs11143296	C,T	0.00014
9	78174461	rs13298924	T,C	0.00021
9	23650820	rs4584238	G,C	0.00022
9	35490636	rs10814241	C,G	0.00022
9	138202418	rs7032559	C,T	0.00025
9	122045518	rs487545	T,C	0.000269
9	139024232	rs7021573	G,A	0.000309
9	75136789	rs7022441	G,A	0.000343
9	139047766	rs10858230	G,A	0.000367
9	138006474	rs61018036	G,A	0.000373
9	116468053	rs75260470	C,T	0.000402
9	10276812	rs10959000	A,G	7.85152E-05
9	22080363	rs16905613	G,A	5.78633E-06
9	38669062	rs2993177	A,G	7.37838E-05
9	79453107	rs7853555	T,C	5.25711E-05
9	83032179	rs72744937	G,A	6.92799E-05
9	100137855	rs200908751	A,G	6.57652E-05
9	101874496	rs76094400	A,G	3.95481E-08
9	125704675	rs76670825	A,G	5.01185E-05
9	125903047	rs77089732	A,G	0.00005145
9	128794405	rs62570501	T,C	7.35517E-05
9	131771551	rs17455482	A,G	5.2118E-06
9	27121456	rs71480372	T,A	0.7
9	29688719	rs74790577	T,A	0.9
10	44015051	rs10793436	G,T	0.0000302
10	54100345	rs1441121	A,T	0.0000322
10	37454397	rs1892429	A,G	0.0000335
10	37277870	rs2091431	A,G	0.0000935
10	68576077	rs12218365	T,C	0.000113
10	54088932	rs75242872	C,G	0.000117
10	37370440	rs1794410	G,A	0.000118
10	90464714	rs303509	T,G	0.000118

[0256]

10	43942080	rs12355127	G,A	0.000182
10	6079344	rs11256442	T,C	0.000183
10	6042472	rs17322780	A,G	0.000185
10	63303879	rs79189092	GA,G	0.000234
10	43563260	rs3026716	A,G	0.000246
10	109569850	rs12570947	T,C	0.000269
10	27204531	rs1815323	T,C	0.000276
10	6128547	rs7078273	G,T	0.000303
10	115225859	rs10430681	T,A	0.000303
10	63420128	rs11595927	C,T	0.000333
10	8109274	rs520236	C,G	0.000349
10	27929163	rs12774308	G,A	0.000354
10	31913890	rs11008551	G,T	0.000366
10	57401482	rs2463950	C,T	0.000366
10	72532238	rs2253801	T,C	0.000387
10	72223789	rs10740349	C,G	0.000394
10	3096047	rs12241312	C,A	0.000403
10	50140588	rs2940708	G,A	0.000404
10	67680203	rs41313840	G,A	7.19977E-08
10	127258691	rs7084502	A,G	7.81329E-05
10	9030308	rs71481792	A,T	0.0000223
10	131456440	rs79858702	T,C	0.000070971
10	123000638	rs5016035	G,T	0.9
11	2893867	rs10766439	A,G	0.0000937
11	2897875	rs4929952	C,T	0.00011
11	10531548	rs142012992	CTTAG,C	0.000111
11	69896252	rs4980753	A,G	0.000199
11	2902105	rs3864883	C,T	0.000222
11	126061372	rs35747384	G,T	0.000237
11	270987	rs7396066	C,T	0.000245
11	117755082	rs491292	C,T	0.000246
11	130323805	rs7109513	C,T	0.000256
11	120784855	rs2852238	G,C	0.000274
11	119248855	rs76560104	T,C	0.000279
11	1795214	rs79194907	G,A	6.83674E-05
11	5146083	rs12365149	T,C	3.11673E-05
11	44547746	rs12275504	G,T	1.40655E-05
11	46727333	rs149066130	A,G	7.98651E-05

[0257]

11	57982229	rs1966836	A,G	6.87681E-05
11	65414949	rs199717374	T,C	1.05822E-05
11	78904266	rs75970706	T,C	0.000040305
11	94665002	rs76360689	A,G	1.05432E-06
11	133713033	rs75786498	A,G	3.13102E-05
12	8760610	rs11613792	A,G	0.00000256
12	106624953	rs12823094	T,A	0.0000633
12	25427178	rs140584644	C,T	0.000107
12	50375477	rs7979554	A,G	0.000158
12	76404693	rs1433362	T,G	0.000196
12	95127606	rs6538530	C,T	0.000207
12	77114964	rs12827237	A,G	0.000227
12	7606158	rs11611785	C,T	0.000234
12	126551205	rs11058488	C,T	0.000239
12	58267346	rs112976255	C,A	0.000259
12	129567952	rs58003804	A,G	0.000265
12	130254478	rs73160210	G,T	0.000267
12	68010614	rs1904551	T,C	0.000272
12	116784113	rs1732329	A,G	0.000287
12	25159263	rs859134	A,G	0.000368
12	129563020	rs2002553	G,A	0.000387
12	130242016	rs73436164	A,G	0.000389
12	125537439	rs145578156	AATTTTTT,A	0.000402
12	67821215	rs7955453	C,A	0.000403
12	41970164	rs970970	G,A	0.000405
12	2144357	rs75442877	T,C	0.000407
12	2174748	rs117821007	C,T	4.86991E-05
12	25681286	rs58907459	T,C	6.07118E-05
12	57589676	rs143285614	A,G	2.69071E-05
12	125302200	rs143093152	G,A	6.62377E-06
12	56084466	rs7397549	C,T	0.9
13	74558505	rs12871414	C,T	0.000094
13	23658838	rs1984162	A,G	0.000103
13	99778655	rs35784338	CT,C	0.000199
13	102622688	rs7339161	T,G	0.000203
13	101425653	rs9585503	T,G	0.00025
13	74804797	rs2039342	C,T	0.000345
13	98753461	rs545096	C,G	0.000349

[0258]

13	71296869	rs2249209	A,G	0.000385
13	28230642	rs10712355	AT,A	0.000415
13	39433574	rs138539682	A,G	3.32149E-05
13	68302925	rs75022796	T,C	7.24669E-05
13	63178476	rs2649134	T,C	0.5
14	72908102	rs2238187	A,G	0.00000821
14	72934229	rs12587980	C,T	0.0000933
14	76011690	rs2734265	G,A	0.000178
14	72891494	rs2238191	C,A	0.000196
14	65225452	rs58725048	G,C	0.000269
14	41523312	rs11157189	A,G	0.000314
14	35857405	rs61988300	A,G	0.000315
14	97526363	rs75607541	T,A	0.000337
14	52276643	rs117852779	C,T	2.89233E-06
14	80405359	rs11159425	T,G	4.36025E-07
14	80570671	rs114463019	G,T	3.85403E-05
14	87813714	rs28450466	A,G	9.45754E-05
14	93016441	rs57851052	C,T	5.53318E-05
14	104863663	rs80083325	A,G	0.000073746
14	77692036	rs144114696	A,G	0.3
15	33908103	rs12593288	C,T	0.000023
15	33916053	rs2229117	G,C	0.0000561
15	27274425	rs149380649	CT,C	0.000112
15	81412674	rs2683240	C,T	0.000184
15	89165665	rs73451724	G,A	0.000235
15	33407307	rs17816808	A,G	0.000295
15	46666881	rs1994195	A,C	0.000295
15	33914240	rs16973353	A,T	0.000307
15	53279291	rs719715	G,A	0.000321
15	89162709	rs112248718	G,A	0.000406
15	22845849	rs150408740	G,A	1.76793E-05
15	34498314	rs75915717	T,C	1.0293E-06
15	41047777	rs35673728	C,T	6.67895E-05
15	41254865	rs12915860	C,A	1.01336E-05
15	41712936	rs62001419	A,C	9.84979E-05
15	52689631	rs1724577	T,G	2.42041E-05
15	58047086	rs77910305	G,C	1.30369E-05
15	65851028	rs200531541	A,G	3.83063E-06

[0259]

15	78471034	rs34921279	T,C	2.40367E-05
15	84063245	rs12591031	G,A	1.16687E-05
15	91452594	rs142925505	T,C	6.04339E-07
15	45858905	rs77055952	G,A	0.5
15	48984345	rs74750712	G,T	0.4
16	78624025	rs72803978	A,G	0.0000612
16	4065412	rs12448453	A,G	0.000148
16	84006469	rs2250573	C,A	0.000148
16	6653119	rs12934582	T,C	0.000264
16	27040235	rs2063839	G,A	0.000272
16	6081670	rs8053942	C,T	0.000304
16	31404502	rs2454907	G,A	0.000304
16	85992829	rs11117428	T,C	0.000318
16	31392047	rs11574646	C,T	0.000358
16	78865144	rs68020681	T,G	0.000404
16	5898969	rs11647387	A,C	0.000406
16	49391921	rs62029091	A,G	7.11949E-05
16	49394276	rs8057939	C,T	1.12522E-05
16	60671279	rs118097562	T,A	1.90641E-05
16	61851413	rs151208133	T,C	6.3915E-06
16	81194912	rs11642802	C,A	4.32104E-06
16	90075827	rs201800670	T,C	1.60067E-05
16	10579876	rs72779789	C,G	0.9
16	49311043	rs145643452	A,G	0.9
17	9170408	rs34761447	C,T	0.0000262
17	29737612	rs178840	G,A	0.0000753
17	29740894	rs35054028	G,T	0.00025
17	18671675	rs55828488	G,A	0.000284
17	31676083	rs59341815	T,C	0.000294
17	3110572	rs34259120	C,A	0.00032
17	15548222	rs55821658	C,T	0.000365
17	1462712	rs73298816	G,A	5.44207E-05
17	3844344	rs144535413	T,C	1.11488E-05
17	36485146	rs147966258	A,G	1.64933E-05
17	39240563	rs193005959	A,C	3.72836E-05
17	55803083	rs72841559	C,G	2.26086E-05
17	56329775	rs368901060	ACCAT,A	4.70507E-06
17	63919929	rs7220318	G,A	2.39945E-05

[0260]

17	72890474	rs689992	T,A	8.97907E-05
17	78215658	rs117140258	A,G	4.15567E-05
17	80443309	rs9890316	A,G	0.9
18	67208392	rs12958013	T,C	0.0000319
18	10016417	rs618909	C,A	0.000193
18	649311	rs9966612	A,G	0.00021
18	3899729	rs2667396	C,T	0.000259
18	59747387	rs652473	C,T	0.000338
18	9095227	rs16954792	T,C	0.000368
18	76506592	rs35409638	C,T	0.00039
18	67209524	rs34527658	A,AT	0.000391
18	4610215	rs76902871	G,T	2.95635E-05
18	13501162	rs2298530	C,T	6.48889E-05
18	14310187	rs117505121	G,A	3.59448E-05
18	49288587	rs117781678	A,C	4.32852E-05
18	76650871	rs7240086	G,A	6.95487E-06
18	30006171	rs142257532	C,T	1
19	44492164	rs60744406	A,G	0.000019
19	32023957	rs8105499	C,A	0.000103
19	3058098	rs3217064	C,CT	0.000188
19	50693096	rs648691	T,C	0.000229
19	6533402	rs3097296	T,C	0.000306
19	55500034	rs76616660	T,C	0.000312
19	15565046	rs9646651	G,A	0.000323
19	44436733	rs8100011	G,A	0.000334
19	57133633	rs35011777	C,T	0.000365
19	36018109	rs74726174	C,T	1.82372E-05
19	53333975	rs10411226	G,A	0.0000923
19	38867031	rs200403794	A,G	8.36021E-05
20	20344377	rs7270923	A,C	0.000159
20	53043792	rs6023232	G,T	0.000186
20	38792298	rs6016275	C,T	0.000192
20	45355986	rs2076293	A,G	0.000217
20	52985158	rs6097944	T,G	0.000284
20	8782776	rs138434221	A,C	4.80296E-06
20	15632993	rs6110707	C,T	1.31264E-05
20	55021575	rs6069749	T,C	2.92257E-05
20	55111747	rs6014757	A,G	6.44584E-05

20	39389409	rs56259900	G,A		0.6
20	60473717	rs76253189	G,C		1
21	43080428	rs2252109	A,T		0.0000428
21	43086264	rs2849697	T,C		0.000144
21	46991937	rs76902403	G,A		0.000155
21	41321695	rs11701006	G,A		0.000196
21	39963301	rs975846	A,G		0.000268
21	35423390	rs1986076	C,T		0.000297
21	39962001	rs9789875	C,T		0.000299
21	20402128	rs62216866	A,G		0.000367
21	19045795	rs73200561	A,T		9.40896E-05
[0261] 21	37444937	rs2230191	A,G		3.4537E-07
21	44424444	rs75994231	T,C		0.7
22	22564734	rs5757427	A,T		0.00000237
22	49677464	rs62220604	G,A		0.0000355
22	24407483	rs11090305	T,C		0.0000377
22	44341300	rs17494724	G,A		0.000157
22	47986266	rs56813510	C,A		0.000189
22	44323597	rs139049	C,T		0.000306
22	28016883	rs1885362	A,C		4.65803E-05
22	40056937	rs113038998	T,C		1.37758E-05
22	44285118	rs117421847	A,G		6.60782E-05
22	22724951	rs7290963	T,G		0.0000716

[0262] 表2-本发明的信息多态性-306多态性小组。

染色体	位置	SNP ID	等位基因1	等位基因2	频率等位基因1	频率等位基因2	关联的p值	OR
1	2998313	rs12745140	A	G	0.088689	0.911311	0.000032	1.832076
[0263] 1	14216150	rs17350970	T	C	0.077425	0.922575	0.000346	0.7217155
1	31380174	rs4303117	A	C	0.308602	0.691398	0.000199	0.725645
1	31624029	rs12083278	G	C	0.295029	0.704971	0.000002	0.751250
1	36172029	rs6664663	G	C	0.134612	0.865388	0.000304	0.816236

	1	36374101	rs2765013	T	C	0.086283	0.913717	0.000039	0.749941
	1	36549664	rs2274122	G	A	0.185863	0.814137	0.000107	0.810774
	1	37147203	rs219007	T	C	0.373057	0.626943	0.000271	1.161837
	1	55046392	rs300269	G	A	0.475448	0.524552	0.000355	1.118490
	1	60210649	rs1004772	T	C	0.156424	0.843576	0.000289	1.537451
	1	60214250	rs3990361	G	A	0.314799	0.685201	0.000386	0.880359
	1	63766718	rs112728381	T	C	0.310873	0.689127	0.000025	0.829006
	1	83665753	rs9432945	T	C	0.195772	0.804228	0.000293	1.244035
	1	87628173	rs10873821	T	C	0.247509	0.752491	0.000023	0.654805
	1	88237749	rs72714531	C	T	0.061964	0.938036	0.000223	0.615057
[0264]	1	10166197	rs11166552	T	C	0.338277	0.661723	0.000257	0.740338
	1	10794170	rs17018870	A	G	0.123982	0.876018	0.000328	1.316821
	1	11489314	rs574339	C	T	0.292471	0.707529	0.000169	0.838798
	1	16122998	rs5778200	AC	A	0.166927	0.833073	0.000326	1.100723
	1	18480350	rs630030	A	G	0.459053	0.540947	0.000271	0.776025
	1	18628745	rs1830344	C	T	0.099058	0.900942	0.000127	0.715555
	1	18736429	rs7517532	C	G	0.277242	0.722758	0.000136	1.274559
	1	20838867	rs78771609	G	A	0.057479	0.942521	0.000395	0.682444
	1	22272263	rs61825527	C	A	0.055134	0.944866	0.000194	0.684243
	1	23090677	rs3790971	A	G	0.296911	0.703089	0.000357	0.809538
	2	2965401	rs1729903	T	C	0.431488	0.568512	0.00027	1.363332

	2	6948980	rs55900661	A	G	0.069029	0.930971	1 0.000235	1.467029
	2	11239618	rs62120103	T	C	0.447468	0.552532	0.000116	0.728192
	2	11662023	rs62120186	T	C	0.141992	0.858008	0.000403	0.679629
	2	11694251	rs4313952	G	A	0.128053	0.871947	0.000194	0.692882
	2	13900135	rs61101702	T	TAATA	0.200010	0.799990	0.000200	0.686034
	2	36905013	rs6714112	A	C	0.138077	0.861923	0.000008	0.702041
	2	42181679	rs6740960	A	T	0.484269	0.515731	0.000120	0.838653
	2	45503541	rs6749256	C	G	0.125856	0.874144	0.000397	0.698683
	2	46584059	rs34136947	G	T	0.150999	0.849001	0.000222	0.764697
[0265]	2	50825372	rs116302817	T	C	0.055823	0.944177	0.000322	0.502987
	2	52551249	rs115352379	C	T	0.052932	0.947068	0.000344	0.802121
	2	52998723	rs62127009	G	A	0.146798	0.853202	0.000408	1.315507
	2	75788396	rs759255	A	C	0.179965	0.820035	0.000181	0.785823
	2	137073048	rs6430625	G	A	0.377976	0.622024	0.000144	0.874221
	2	140976470	rs9941558	G	A	0.215540	0.784460	0.000196	0.758804
	2	175367762	rs4972443	C	T	0.185607	0.814393	0.000237	0.755393
	2	182359592	rs16867434	C	T	0.086231	0.913769	0.000275	1.665760
	2	182396974	rs6760007	C	T	0.202409	0.797591	0.000200	1.303906
	2	217524986	rs2270360	C	A	0.265435	0.734565	0.000025	0.806294
	2	217553774	rs3755137	A	T	0.167060	0.832940	0.000263	0.869056

2	21770160	rs11143705 2	G	A	0.045066	0.954934	0.00034 3	0.658309
3	1093795	rs1504061	G	C	0.050105	0.949895	0.00007 2	1.878863
3	2357581	rs56035150	G	A	0.051997	0.948003	0.00031 8	1.203568
3	5893097	rs74827709	T	G	0.109834	0.890166	0.00034 2	0.744145
3	18486173	rs62240975	A	G	0.238497	0.761503	0.00040 5	1.236323
3	21751839	rs1080021	G	A	0.456598	0.543402	0.00036 6	1.189673
3	24759067	rs71328493	G	C	0.121505	0.878495	0.00021 3	1.301830
3	25519583	rs1864903	G	A	0.403176	0.596824	0.00036 6	1.057886
3	27188298	rs17317135	A	G	0.048133	0.951867	0.00006 4	0.653752
3	38736230	rs12639182	T	C	0.198184	0.801816	0.00039 5	0.806524
3	38759465	rs9990137	G	A	0.341528	0.658472	0.00014 8	0.765458
3	46628726	rs1829538	G	T	0.129451	0.870549	0.00025 7	0.757119
3	71238088	rs11132318 2	A	T	0.044740	0.955260	0.00027 0	0.902081
3	12564987 6	rs6438947	C	T	0.235079	0.764921	0.00012 6	1.208900
3	12583773 7	rs1868132	T	C	0.111588	0.888412	0.00010 2	1.421540
3	14140869 1	rs6440031	A	G	0.084557	0.915443	0.00007 1	0.730686
3	14390934 7	rs13089585	C	T	0.050473	0.949527	0.00030 2	0.600404
3	15573688 8	rs4680228	T	C	0.443082	0.556918	0.00015 7	1.248159
3	17021445 9	rs2008829	T	G	0.285307	0.714693	0.00037 6	1.093430
3	17026666 4	rs13967048 1	A	AAATT	0.141898	0.858102	0.00040 6	1.502990
3	17096191	rs11503773	A	G	0.057828	0.942172	0.00040	0.607395

[0266]

3	7						7		
3	17331945 6	rs6800283	C	T	0.089864	0.910136	0.00036 6	0.789994	
3	19594931 0	rs35516030	A	AG	0.263765	0.736235	0.00037 5	1.315177	
4	5820342	rs28426993	T	C	0.099661	0.900339	0.00011 4	0.575494	
4	5821877	rs3774881	C	T	0.151611	0.848389	0.00004 6	0.647570	
4	5821922	rs3774882	G	C	0.075890	0.924110	0.00003 5	0.573686	
4	24316054	rs28735003	C	T	0.144258	0.855742	0.00029 5	0.658173	
4	27383278	rs6810404	A	C	0.490985	0.509015	0.00009 9	0.776925	
4	35945837	rs11186623 2	C	G	0.039927	0.960073	0.00015 7	0.541922	
4	44418592	rs35540967	C	T	0.074931	0.925069	0.00002 9	1.777837	
4	60147523	rs13126577	C	T	0.497288	0.502712	0.00029 3	1.301281	
4	60236874	rs12498396	A	G	0.359748	0.640252	0.00029 2	0.875135	
4	69705994	rs11516207 0	A	G	0.069851	0.930149	0.00000 4	0.566347	
4	96348686	rs4277782	T	C	0.253317	0.746683	0.00031 4	1.099665	
4	99439788	rs7668981	T	C	0.434271	0.565729	0.00027 3	0.750526	
4	10690947 3	rs78699658	G	A	0.076853	0.923147	0.00021 3	0.769933	
4	10694320 0	rs11729561	C	T	0.080734	0.919266	0.00010 4	0.776444	
4	11261302 6	rs11264160 0	T	C	0.104676	0.895324	0.00005 8	0.646736	
4	16200981 4	rs35850287	C	T	0.469632	0.530368	0.00033 0	0.786370	
4	16307649 4	rs62331317	A	G	0.108942	0.891058	0.00011 3	1.821384	
4	18723974 7	rs7687352	A	G	0.486412	0.513588	0.00028 8	1.144337	

[0267]

	5	6471344	rs507971	C	T	0.210730	0.789270	0.000380	0.795710
	5	59077872	rs62370540	C	T	0.105859	0.894141	0.000116	0.634414
	5	59191612	rs159616	C	T	0.390352	0.609648	0.000259	0.881079
	5	10639691 8	rs6864971	C	T	0.379226	0.620774	0.000373	1.309747
	5	12255929 7	rs72787582	T	C	0.040661	0.959339	0.000117	0.495005
	5	12283271 6	rs62377777	C	T	0.219393	0.780607	0.000065	0.697966
	5	12295805 0	rs70988587	A	ATTC	0.192984	0.807016	0.000215	0.864676
	5	12395040 4	rs4240376	T	G	0.201643	0.798357	0.000065	0.798894
	5	12414323 8	rs71594388	T	C	0.074401	0.925599	0.000136	0.816311
	5	13535118 3	rs72794907	A	G	0.311611	0.688389	0.000174	0.907778
[0268]	5	13536073 8	rs35901765	T	C	0.455190	0.544810	0.000275	0.872551
	5	13543580 1	rs7720483	T	C	0.474933	0.525067	0.000174	0.778409
	5	14225254 9	rs10039856	T	C	0.097202	0.902798	0.000059	0.722279
	5	15925809 2	rs78045322	C	G	0.058813	0.941187	0.000172	0.665840
	5	16147541 3	rs17548653	T	C	0.051060	0.948940	0.000410	0.694777
	5	17398933 8	rs2220543	A	T	0.289838	0.710162	0.000019	0.753959
	5	17673730 9	rs7732626	G	A	0.075159	0.924841	0.000256	0.621750
	5	18021690 5	rs10577599	C	CAT	0.060491	0.939509	0.000025	1.117455
	5	18023782 8	rs113791144	T	C	0.066435	0.933565	0.000144	1.437219
	6	6925195	rs6933436	C	A	0.283852	0.716148	0.000098	1.259040
	6	12216966	rs10755709	G	A	0.300795	0.699205	0.00003	0.798524

[0269]

6	18015447	rs140247774	T	C	0.066938	0.933062	0.000047	1.795184
6	18271083	rs10949488	T	C	0.058632	0.941368	0.000355	1.420327
6	18739469	rs2328283	C	A	0.439080	0.560920	0.000333	1.340607
6	20013937	rs13213659	G	A	0.356283	0.643717	0.000233	1.432682
6	20044587	rs594259	G	A	0.405796	0.594204	0.000375	1.066926
6	44184719	rs2297393	C	T	0.428032	0.571968	0.000409	0.802643
6	45704813	rs16873740	A	T	0.118789	0.881211	0.000030	1.293166
6	54128003	rs12193921	C	T	0.055659	0.944341	0.000184	1.567508
6	54353221	rs76378690	A	G	0.133523	0.866477	0.000206	0.703482
6	106326754	rs9386484	A	T	0.236292	0.763708	0.000006	0.700394
6	137545805	rs11759276	T	A	0.066107	0.933893	0.000183	0.633909
6	148522455	rs117687499	A	G	0.080216	0.919784	0.000262	0.638077
6	148557644	rs9390548	A	G	0.172941	0.827059	0.000149	0.785698
6	151433505	rs6928557	A	C	0.177199	0.822801	0.000121	0.662379
6	154813083	rs6935885	C	G	0.146378	0.853622	0.000306	1.227099
6	170445103	rs9366129	T	C	0.377194	0.622806	0.000133	1.169297
7	6687563	rs55944391	A	C	0.287309	0.712691	0.000395	1.259924
7	9397414	rs13238693	T	G	0.426972	0.573028	0.000286	1.212542
7	11301277	rs7807069	G	A	0.485509	0.514491	0.000271	0.780193
7	11362820	rs76731008	A	G	0.141480	0.858520	0.000277	1.500773

7	14862658	rs2109498	A	T	0.153107	0.846893	0.000419	0.865912
7	36662714	rs58016731	A	AGTCTT	0.095719	0.904281	0.000391	0.677730
7	45244259	rs1294888	T	C	0.263570	0.736430	0.000395	0.684875
7	52994281	rs7804465	C	T	0.374660	0.625340	0.000342	1.187107
7	99987236	rs7798226	G	T	0.386582	0.613418	0.000222	1.238744
7	105125204	rs111283303	A	G	0.157476	0.842524	0.000232	0.876698
7	114940068	rs7800941	A	G	0.161413	0.838587	0.000199	1.305293
7	138401542	rs3778698	T	C	0.254384	0.745616	0.000200	0.835206
7	154700565	rs882469	A	G	0.238270	0.761730	0.000222	0.861757
8	12850333	rs2947375	A	G	0.218314	0.781686	0.000162	0.682120
8	16790149	rs118072448	C	T	0.076838	0.923162	0.000024	0.567696
8	32590598	rs4351382	A	T	0.151498	0.848502	0.000273	1.643539
8	38821327	rs10808999	A	G	0.133668	0.866332	0.000088	0.781512
8	38897470	rs13282163	C	A	0.083088	0.916912	0.000074	0.697853
8	40181978	rs11779911	A	C	0.334674	0.665326	0.000084	0.759358
8	55488334	rs74458553	T	C	0.055479	0.944521	0.000254	0.734023
8	61303777	rs147353244	GA	G	0.126562	0.873438	0.000327	0.753803
8	74268198	rs2010843	T	C	0.468438	0.531562	0.000056	0.764239
8	143261211	rs72685583	C	T	0.068522	0.931478	0.000218	1.571550
9	4329170	rs3895472	T	C	0.073518	0.926482	0.000024	0.662754
9	21131627	rs12236000	C	G	0.076624	0.923376	0.00004	0.668847

[0270]

								5	
								0.00022	
	9	23650820	rs4584238	G	C	0.319618	0.680382	0	1.216505
								0.00022	
	9	35490636	rs10814241	G	C	0.093586	0.906414	0	1.562150
								0.00014	
	9	75061917	rs11143296	T	C	0.451371	0.548629	0	0.795898
								0.00008	
	9	75127404	rs35460846	A	AT	0.481894	0.518106	2	1.428832
								0.00034	
	9	75136789	rs7022441	A	G	0.473267	0.526733	3	0.709246
								0.00021	
	9	78174461	rs13298924	C	T	0.237835	0.762165	0	1.184631
								0.00009	
	9	81158113	rs7027911	A	G	0.428022	0.571978	1	1.184363
								0.00013	
	9	81158443	rs3009696	T	C	0.260891	0.739109	0	1.413299
		11646805						0.00040	
	9	3	rs75260470	T	C	0.062434	0.937566	2	0.657867
		12204551						0.00026	
[0271]	9	8	rs487545	C	T	0.108712	0.891288	9	0.816792
		13800647						0.00037	
	9	4	rs61018036	A	G	0.178813	0.821187	3	1.346902
		13820241						0.00025	
	9	8	rs7032559	T	C	0.368961	0.631039	0	1.228892
		13902423						0.00030	
	9	2	rs7021573	A	G	0.438519	0.561481	9	0.777563
		13904776						0.00036	
	9	6	rs10858230	A	G	0.201935	0.798065	7	1.208077
		14022764						0.00013	
	9	6	rs11523787	T	C	0.469081	0.530919	7	1.450898
								0.00040	
	10	3096047	rs12241312	C	A	0.348689	0.651311	3	0.798146
								0.00018	
	10	6042472	rs17322780	G	A	0.096814	0.903186	5	0.735578
								0.00018	
	10	6079344	rs11256442	T	C	0.287927	0.712073	3	0.767768
								0.00030	
	10	6128547	rs7078273	T	G	0.405064	0.594936	3	1.159191
								0.00034	
	10	8109274	rs520236	G	C	0.219884	0.780116	9	0.756563

10	9030308	rs71481792	A	T	0.381127	0.618873	0.000022	1.192942
10	27204531	rs1815323	C	T	0.111020	0.888980	0.000276	0.660612
10	27929163	rs12774308	A	G	0.130100	0.869900	0.000354	0.718834
10	31913890	rs11008551	T	G	0.195413	0.804587	0.000366	1.331756
10	37277870	rs2091431	A	G	0.291382	0.708618	0.000094	0.746109
10	37370440	rs1794410	A	G	0.411272	0.588728	0.000118	0.857482
10	37454397	rs1892429	G	A	0.160418	0.839582	0.000034	0.745569
10	43563260	rs3026716	G	A	0.253344	0.746656	0.000246	1.269510
10	43942080	rs12355127	A	G	0.121879	0.878121	0.000182	1.223674
10	44015051	rs10793436	T	G	0.317755	0.682245	0.000030	0.691022
10	50140588	rs2940708	G	A	0.076009	0.923991	0.000404	0.667254
10	54088932	rs75242872	G	C	0.064881	0.935119	0.000117	0.492357
10	54100345	rs1441121	A	T	0.438240	0.561760	0.000032	0.821531
10	57401482	rs2463950	T	C	0.076162	0.923838	0.000366	1.827848
10	63303879	rs79189092	G	GA	0.170880	0.829120	0.000234	1.297045
10	63420128	rs11595927	T	C	0.290509	0.709491	0.000333	1.236769
10	68576077	rs12218365	C	T	0.138063	0.861937	0.000113	0.607017
10	72223789	rs10740349	C	G	0.082859	0.917141	0.000394	1.272646
10	72532238	rs2253801	C	T	0.423564	0.576436	0.000387	0.810933
10	90464714	rs303509	G	T	0.275512	0.724488	0.000118	0.899337
10	10956985	rs12570947	C	T	0.149219	0.850781	0.00026	1.403835

[0272]

[0273]

10	11522585	rs10430681	A	T	0.074066	0.925934	0.000309	0.678792
11	270987	rs7396066	C	T	0.187477	0.812523	0.000245	0.833428
11	2893867	rs10766439	A	G	0.362551	0.637449	0.000094	1.423212
11	2897875	rs4929952	T	C	0.202575	0.797425	0.000110	0.619703
11	2902105	rs3864883	T	C	0.111433	0.888567	0.000222	0.576303
11	10531548	rs142012992	C	CTTAG	0.325845	0.674155	0.000111	0.697824
11	69896252	rs4980753	A	G	0.376448	0.623552	0.000199	1.158722
11	11775508 2	rs491292	T	C	0.207093	0.792907	0.000246	1.437101
11	11924885 5	rs76560104	C	T	0.102744	0.897256	0.000279	1.664471
11	12078485 5	rs2852238	G	C	0.278141	0.721859	0.000274	1.343841
11	12606137 2	rs35747384	T	G	0.105597	0.894403	0.000237	0.743710
11	13032380 5	rs7109513	T	C	0.402800	0.597200	0.000256	0.770364
12	2144357	rs75442877	C	T	0.065950	0.934050	0.000407	0.685377
12	7606158	rs11611785	C	T	0.429591	0.570409	0.000234	1.060466
12	8760610	rs11613792	G	A	0.138548	0.861452	0.000003	0.809562
12	25159263	rs859134	A	G	0.496130	0.503870	0.000368	1.187565
12	25427178	rs140584644	T	C	0.253790	0.746210	0.000107	1.424311
12	41970164	rs970970	G	A	0.384510	0.615490	0.000405	1.165447
12	50375477	rs7979554	A	G	0.280549	0.719451	0.000158	1.204227
12	58267346	rs112976255	A	C	0.072297	0.927703	0.000259	0.688523

	12	67821215	rs7955453	A	C	0.099287	0.900713	0.000403	1.272926
	12	68010614	rs1904551	C	T	0.412363	0.587637	0.000272	0.880242
	12	76404693	rs1433362	G	T	0.097993	0.902007	0.000196	0.868310
	12	77114964	rs12827237	G	A	0.163516	0.836484	0.000227	0.712866
	12	95127606	rs6538530	T	C	0.208557	0.791443	0.000207	1.316565
	12	10662495 3	rs12823094	A	T	0.244075	0.755925	0.000063	1.166247
	12	11678411 3	rs1732329	A	G	0.350353	0.649647	0.000287	1.418587
	12	12553743 9	rs14557815 6	A	AATTTTT T	0.126772	0.873228	0.000402	1.346757
	12	12655120 5	rs11058488	T	C	0.042023	0.957977	0.000239	1.581584
	12	12956302 0	rs2002553	A	G	0.122964	0.877036	0.000387	0.901839
[0274]	12	12956795 2	rs58003804	G	A	0.091258	0.908742	0.000265	0.798624
	12	13024201 6	rs73436164	G	A	0.168624	0.831376	0.000389	0.655603
	12	13025447 8	rs73160210	T	G	0.081785	0.918215	0.000267	1.744820
	13	23658838	rs1984162	G	A	0.258794	0.741206	0.000103	1.255399
	13	28230642	rs10712355	A	AT	0.211941	0.788059	0.000415	0.841463
	13	71296869	rs2249209	A	G	0.409982	0.590018	0.000385	1.243197
	13	74558505	rs12871414	T	C	0.265293	0.734707	0.000094	0.752194
	13	74804797	rs2039342	T	C	0.110526	0.889474	0.000345	1.761241
	13	98753461	rs545096	G	C	0.465548	0.534452	0.000349	1.268761
	13	99778655	rs35784338	CT	C	0.199852	0.800148	0.000199	0.777428
	13	10142565	rs9585503	G	T	0.079322	0.920678	0.00025	0.503729

		3						0	
		10262268						0.00020	
	13	8	rs7339161	G	T	0.306514	0.693486	3	0.859200
								0.00031	
	14	35857405	rs61988300	G	A	0.189617	0.810383	5	0.790426
								0.00031	
	14	41523312	rs11157189	G	A	0.498534	0.501466	4	0.893382
								0.00026	
	14	65225452	rs58725048	C	G	0.056880	0.943120	9	1.285578
								0.00019	
	14	72891494	rs2238191	A	C	0.428866	0.571134	6	1.256746
								0.00000	
	14	72908102	rs2238187	G	A	0.352272	0.647728	8	1.442188
								0.00009	
	14	72934229	rs12587980	T	C	0.374816	0.625184	3	1.277281
								0.00017	
	14	76011690	rs2734265	G	A	0.480501	0.519499	8	1.168686
								0.00033	
	14	97526363	rs75607541	A	T	0.050779	0.949221	7	0.566281
			rs14938064					0.00011	
[0275]	15	27274425	9	C	CT	0.065191	0.934809	2	0.738484
								0.00029	
	15	33407307	rs17816808	G	A	0.096916	0.903084	5	1.377528
								0.00002	
	15	33908103	rs12593288	T	C	0.206252	0.793748	3	0.839689
								0.00030	
	15	33914240	rs16973353	A	T	0.425332	0.574668	7	1.140667
								0.00005	
	15	33916053	rs2229117	C	G	0.133455	0.866545	6	0.753496
								0.00029	
	15	46666881	rs1994195	C	A	0.270838	0.729162	5	0.880898
								0.00032	
	15	53279291	rs719715	G	A	0.181209	0.818791	1	0.711192
								0.00018	
	15	81412674	rs2683240	C	T	0.237678	0.762322	4	1.164944
			rs11224871					0.00040	
	15	89162709	8	A	G	0.105913	0.894087	6	1.241798
								0.00023	
	15	89165665	rs73451724	A	G	0.038001	0.961999	5	1.633115
								0.00014	
	16	4065412	rs12448453	G	A	0.079483	0.920517	8	1.385477

16	5898969	rs11647387	C	A	0.250999	0.749001	0.000406	0.804925
16	6081670	rs8053942	T	C	0.473297	0.526703	0.000304	1.121533
16	6653119	rs12934582	C	T	0.096462	0.903538	0.000264	1.562484
16	27040235	rs2063839	A	G	0.077891	0.922109	0.000272	0.703891
16	31392047	rs11574646	T	C	0.219875	0.780125	0.000358	0.816824
16	31404502	rs2454907	A	G	0.149476	0.850524	0.000304	0.758433
16	78624025	rs72803978	G	A	0.065596	0.934404	0.000061	0.651614
16	78865144	rs68020681	G	T	0.093881	0.906119	0.000404	0.750446
16	84006469	rs2250573	A	C	0.112712	0.887288	0.000148	0.614458
16	85992829	rs11117428	C	T	0.233426	0.766574	0.000318	0.861041

[0276]

17	3110572	rs34259120	C	A	0.446158	0.553842	0.000320	1.312096
17	9170408	rs34761447	T	C	0.093770	0.906230	0.000026	0.766580
17	15548222	rs55821658	T	C	0.054679	0.945321	0.000365	0.615661
17	18671675	rs55828488	A	G	0.419792	0.580208	0.000284	1.241867
17	29737612	rs178840	A	G	0.245600	0.754400	0.000075	0.704646
17	29740894	rs35054028	T	G	0.087438	0.912562	0.000250	0.638460
17	31676083	rs59341815	C	T	0.290909	0.709091	0.000294	1.271254
18	649311	rs9966612	A	G	0.283148	0.716852	0.000210	0.827402
18	3899729	rs2667396	C	T	0.468088	0.531912	0.000259	1.228547
18	9095227	rs16954792	C	T	0.153181	0.846819	0.000368	0.711941
18	10016417	rs618909	A	C	0.182016	0.817984	0.00019	1.375523

								3	
								0.00033	
	18	59747387	rs652473	C	T	0.491954	0.508046	8	1.348178
								0.00003	
	18	67208392	rs12958013	C	T	0.135816	0.864184	2	0.755900
								0.00039	
	18	67209524	rs34527658	AT	A	0.237574	0.762426	1	0.839220
								0.00039	
	18	76506592	rs35409638	T	C	0.254573	0.745427	0	1.430958
								0.00018	
	19	3058098	rs3217064	CT	C	0.211726	0.788274	8	0.784584
								0.00030	
	19	6533402	rs3097296	T	C	0.364959	0.635041	6	0.775131
								0.00032	
	19	15565046	rs9646651	A	G	0.074145	0.925855	3	0.642400
								0.00010	
	19	32023957	rs8105499	A	C	0.304119	0.695881	3	0.763075
								0.00033	
	19	44436733	rs8100011	G	A	0.475911	0.524089	4	0.832135
								0.00001	
[0277]	19	44492164	rs60744406	A	G	0.415555	0.584445	9	0.783341
								0.00022	
	19	50693096	rs648691	C	T	0.434267	0.565733	9	0.865794
								0.00009	
	19	53333975	rs10411226	G	A	0.248705	0.751295	2	1.246091
								0.00031	
	19	55500034	rs76616660	C	T	0.114844	0.885156	2	0.714110
								0.00036	
	19	57133633	rs35011777	T	C	0.041190	0.958810	5	2.311258
								0.00015	
	20	20344377	rs7270923	C	A	0.100555	0.899445	9	1.632986
								0.00019	
	20	38792298	rs6016275	T	C	0.386489	0.613511	2	1.294481
								0.00021	
	20	45355986	rs2076293	G	A	0.465760	0.534240	7	1.088991
								0.00028	
	20	52985158	rs6097944	G	T	0.113465	0.886535	4	0.798795
								0.00018	
	20	53043792	rs6023232	T	G	0.191508	0.808492	6	0.862778
								0.00036	
	21	20402128	rs62216866	G	A	0.097434	0.902566	7	0.853945

[0278]

21	35423390	rs1986076	C	T	0.368991	0.631009	0.000297	0.895966
21	39962001	rs9789875	T	C	0.489381	0.510619	0.000299	0.852266
21	39963301	rs975846	A	G	0.323369	0.676631	0.000268	1.326863
21	41321695	rs11701006	A	G	0.233935	0.766065	0.000196	0.842328
21	43080428	rs2252109	A	T	0.481328	0.518672	0.000043	1.207556
21	43086264	rs2849697	T	C	0.458596	0.541404	0.000144	1.228411
21	46991937	rs76902403	A	G	0.100782	0.899218	0.000155	0.578181
22	22564734	rs5757427	A	T	0.351595	0.648405	0.000002	0.764406
22	22724951	rs7290963	T	G	0.448669	0.551331	0.000072	1.306623
22	24407483	rs11090305	C	T	0.186359	0.813641	0.000038	1.155463
22	44323597	rs139049	T	C	0.410270	0.589730	0.000306	1.377674
22	44341300	rs17494724	A	G	0.069631	0.930369	0.000157	1.803635
22	47986266	rs56813510	A	C	0.165988	0.834012	0.000189	0.838987
22	49677464	rs62220604	A	G	0.276036	0.723964	0.000036	0.908008

[0279] 表3-本发明的信息多态性-58多态性小组。

[0280]

染色体	**位置**	**SNP ID**	**等位基因1**	**等位基因2**	**频率等位基因1**	**频率等位基因2**	**关联的p值**	**OR**
1	2998313	rs12745140	A	G	0.088688543	0.911311457	0.0000317	2.2144
1	31624029	rs12083278	G	C	0.295029481	0.704970519	0.00000243	1.8349
1	36374101	rs2765013	T	C	0.086283231	0.913716769	0.000039	0.4296

[0281]

1	63766718	rs112728381	T	C	0.310873133	0.689126867	0.0000252	0.6017
1	87628173	rs10873821	T	C	0.247508766	0.752491234	0.0000228	0.5706
2	36905013	rs6714112	A	C	0.138077241	0.861922759	0.00000781	0.457
2	217524986	rs2270360	C	A	0.265435195	0.734564805	0.0000245	0.5804
3	1093795	rs1504061	G	C	0.050105352	0.949894648	0.0000716	2.5193
3	27188298	rs17317135	A	G	0.048132554	0.951867446	0.0000641	0.3776
3	141408691	rs6440031	A	G	0.084557	0.915443	0.0000714	2.188
4	5821877	rs3774881	C	T	0.151610603	0.848389397	0.0000459	0.5358
4	5821922	rs3774882	G	C	0.075889692	0.924110308	0.0000349	0.4206
4	27383278	rs6810404	A	C	0.49098462	0.50901538	0.0000988	0.6344
4	44418592	rs35540967	C	T	0.074930921	0.925069079	0.0000289	2.4621
4	69705994	rs115162070	A	G	0.069850883	0.930149117	0.00000356	0.3716
4	112613026	rs112641600	T	C	0.10467637	0.89532363	0.000058	0.4607
5	122832716	rs62377777	C	T	0.219392587	0.780607413	0.0000653	0.5724
5	123950404	rs4240376	T	G	0.201642654	0.798357346	0.000065	0.5706
5	142252549	rs10039856	T	C	0.097201508	0.902798492	0.0000585	0.4621
5	173989338	rs2220543	A	T	0.28983847	0.71016153	0.0000187	0.5793
5	180237828	rs113791144	T	C	0.066435175	0.933564825	0.000144	2.2728
6	6925195	rs6933436	C	A	0.283851708	0.716148292	0.0000983	1.6177
6	12216966	rs10755709	G	A	0.300794985	0.699205015	0.00003	0.6017
6	18015447	rs14024777	T	C	0.06693829	0.93306170	0.000047	2.5961

[0282]

		4			9	1		
	6	45704813	rs16873740	A	T	0.118789191	0.881210809	0.0000296	2.0401
	6	106326754	rs9386484	A	T	0.236291943	0.763708057	0.00000617	0.5385
	8	16790149	rs118072448	C	T	0.076837933	0.923162067	0.0000235	0.4194
	8	38821327	rs10808999	A	G	0.133667804	0.866332196	0.0000884	1.8927
	8	38897470	rs13282163	C	A	0.083088415	0.916911585	0.0000739	0.4185
	8	40181978	rs11779911	A	C	0.334673592	0.665326408	0.0000841	0.6126
	8	74268198	rs2010843	T	C	0.468438061	0.531561939	0.0000556	1.5904
	9	4329170	rs3895472	T	C	0.0735178	0.9264822	0.0000235	2.4181
	9	21131627	rs12236000	C	G	0.076624262	0.923375738	0.0000452	0.409
	9	81158113	rs7027911	A	G	0.428022077	0.571977923	0.0000905	0.6281
	10	9030308	rs71481792	A	T	0.38112705	0.61887295	0.0000223	0.5863
	10	37277870	rs2091431	A	G	0.29138208	0.70861792	0.0000935	1.6209
	10	37454397	rs1892429	G	A	0.160418285	0.839581715	0.0000335	0.5273
	10	44015051	rs10793436	T	G	0.317754779	0.682245221	0.0000302	0.5969
	10	54100345	rs1441121	A	T	0.438240499	0.561759501	0.0000322	1.5904
	11	2893867	rs10766439	A	G	0.362550753	0.637449247	0.0000937	0.6376
	12	8760610	rs11613792	G	A	0.138547884	0.861452116	0.00000256	0.4686
	12	106624953	rs12823094	A	T	0.244075133	0.755924867	0.0000633	1.7006
	13	74558505	rs12871414	T	C	0.265293174	0.734706826	0.000094	0.6108
	14	72908102	rs2238187	G	A	0.352271894	0.647728106	0.00000821	1.7023

[0283]

14	72934229	rs12587980	T	C	0.374815784	0.625184216	0.0000933	1.573
15	33908103	rs12593288	T	C	0.206251661	0.793748339	0.000023	0.5599
15	33916053	rs2229117	C	G	0.133454893	0.866545107	0.0000561	0.5184
16	78624025	rs72803978	G	A	0.065595834	0.934404166	0.0000612	0.3727
17	9170408	rs34761447	T	C	0.093769913	0.906230087	0.0000262	0.4612
17	29737612	rs178840	A	G	0.245600067	0.754399933	0.0000753	0.5886
18	67208392	rs12958013	C	T	0.135815591	0.864184409	0.0000319	0.5148
19	44492164	rs60744406	A	G	0.415555399	0.584444601	0.000019	1.6389
19	53333975	rs10411226	G	A	0.248705364	0.751294636	0.0000923	0.5644
21	43080428	rs2252109	A	T	0.481327711	0.518672289	0.0000428	0.6269
22	22564734	rs5757427	A	T	0.351595363	0.648404637	0.00000237	1.804
22	22724951	rs7290963	T	G	0.448668942	0.551331058	0.0000716	1.5872
22	24407483	rs11090305	C	T	0.18635889	0.81364111	0.0000377	1.8386
22	49677464	rs62220604	A	G	0.276036142	0.723963858	0.0000355	0.5927

[0284] 表4-在实例5的遗传风险评估中使用的信息多态性-64多态性小组。所有SNP均来自住院对非住院的COVID-19宿主遗传学计划荟萃分析，除了来自Ellinghaus等人(2020)的rs11385942和rs657152之外。

[0285]

染色体	ID	参考等位基因	风险等位基因(A1等位基因)	风险等位基因几率比	风险等位基因频率
1	rs12745140	G	A	2.21	0.11
1	rs12083278	G	C	1.83	0.70
1	rs2765013	T	C	2.33	0.92

[0286]

染色体	ID	参考等位基因	风险等位基因（A1 等位基因）	风险等位基因几率比	风险等位基因频率
1	rs2274122	G	A	1.78	0.80
1	rs10873821	T	C	1.75	0.77
2	rs6714112	A	C	2.19	0.86
2	rs2270360	C	A	1.72	0.71
3	rs1504061	C	G	2.52	0.06
3	rs17317135	A	G	2.65	0.94
3	rs1868132	C	T	1.97	0.10
3	rs6440031	A	G	2.19	0.89
4	rs3774881	C	T	1.87	0.85
4	rs3774882	G	C	2.38	0.92
4	rs6810404	A	C	1.58	0.51
4	rs35540967	T	C	2.46	0.07
4	rs115162070	A	G	2.69	0.92
4	rs11729561	C	T	2.25	0.92
4	rs112641600	T	C	2.17	0.90
5	rs62377777	C	T	1.75	0.79
5	rs4240376	T	G	1.75	0.80
5	rs10039856	T	C	2.16	0.91
5	rs2220543	A	T	1.73	0.71
5	rs113791144	C	T	2.27	0.06
6	rs6933436	A	C	1.62	0.28
6	rs10755709	G	A	1.66	0.69
6	rs140247774	C	T	2.60	0.06
6	rs16873740	T	A	2.04	0.12
6	rs9386484	A	T	1.86	0.75
8	rs118072448	C	T	2.38	0.91
8	rs10808999	A	G	1.89	0.86
8	rs13282163	C	A	2.39	0.93
8	rs11779911	A	C	1.63	0.66
8	rs2010843	T	C	1.59	0.55
9	rs3895472	T	C	2.42	0.91
9	rs12236000	C	G	2.44	0.93
9	rs7027911	G	A	1.59	0.44
10	rs71481792	T	A	1.71	0.38
10	rs2091431	A	G	1.62	0.71

染色体	ID	参考等位基因	风险等位基因（A1 等位基因）	风险等位基因几率比	风险等位基因频率
10	rs1892429	G	A	1.90	0.79
10	rs10793436	T	G	1.68	0.68
10	rs1441121	A	T	1.59	0.56
11	rs10766439	G	A	1.57	0.39
12	rs11613792	G	A	2.13	0.84
12	rs12823094	T	A	1.70	0.26
13	rs1984162	A	G	1.65	0.26
13	rs12871414	T	C	1.64	0.72
14	rs2238187	A	G	1.70	0.36
14	rs12587980	C	T	1.54	0.39
15	rs12593288	T	C	1.79	0.78
15	rs2229117	C	G	1.93	0.87
16	rs72803978	G	A	2.68	0.94
17	rs34761447	T	C	2.17	0.89
17	rs178840	A	G	1.70	0.75
18	rs12958013	C	T	1.94	0.85
19	rs8105499	A	C	1.62	0.69
19	rs60744406	A	G	1.64	0.61
19	rs10411226	A	G	1.77	0.24
21	rs2252109	T	A	1.60	0.49
22	rs5757427	A	T	1.80	0.63
22	rs7290963	G	T	1.59	0.45
22	rs11090305	T	C	1.84	0.18
22	rs62220604	A	G	1.69	0.71
3	rs11385942	G	GA	1.77	0.09
9	rs657152	C	A	1.32	0.35

[0287]

[0288] 表5-在实例6中描述的模型的开发中使用的新的信息多态性。

[0289]

染色体	位置	SNP ID	参考等位基因	效应等位基因	频率 1	频率 2	关联的 p 值	OR	95% CI
1	46618634	rs17102023	A	G	1	0	0.5	1.33	0.63, 2.81
1	15027155	rs1154929	G	A	1	0	0.01	2.46	1.23,

[0290]

	6	82							4.91
1	152684866	rs2224986	C	T	0.91	0.09	0.8	0.98	0.85, 1.14
1	192526317	rs74508649	C	T	1	0	0.9	1.04	0.47, 2.32
1	239197542	rs112317747	T	C	0.97	0.03	0.05	1.26	1.00, 1.58
2	79895332	rs183569214	G	A	1	0	0.7	0.72	0.15, 3.45
2	80029580	rs77764981	T	C	1	0	0.6	1.29	0.54, 3.10
2	182353446	rs2034831	A	C	0.94	0.06	0.02	1.22	1.03, 1.46
3	3184653	rs1705826	C	G	0.63	0.37	0.5	1.03	0.94, 1.12
3	45841938	rs35896106	C	T	0.92	0.08	0.04	1.17	1.01, 1.35
3	45900634	rs76374459	G	C	0.94	0.06	0.03	1.2	1.02, 1.41
3	45908514	rs35652899	C	G	0.93	0.07	0.04	1.17	1.00, 1.36
3	45916222	rs12639224	C	T	0.73	0.27	0.7	1.02	0.93, 1.12
3	45916786	rs34901975	G	A	0.89	0.11	0.09	1.12	0.98, 1.27
3	46018781	rs71615437	A	G	0.92	0.08	0.1	1.12	0.97, 1.29
3	46049765	rs13433997	T	C	0.88	0.12	0.1	1.1	0.97, 1.24
3	46180416	rs10510749	C	T	0.91	0.09	0.9	0.99	0.85, 1.15
3	46222037	rs115102354	A	G	0.95	0.05	0.7	0.96	0.79, 1.16
3	62936766	rs13062942	A	G	0.64	0.36	0.09	0.92	0.84, 1.01
3	148718087	rs76488148	G	T	0.96	0.04	0.03	1.25	1.02, 1.52
5	169590905	rs4478338	T	G	0.92	0.08	0.3	1.08	0.93, 1.25
5	171480160	rs111265173	C	T	1	0	1	0.97	0.35, 2.66

[0291]

6	27604726	rs61611950	C	T	0.99	0.01	0.8	0.92	0.56, 1.51
7	152960930	rs6967210	T	C	0.99	0.01	0.3	1.17	0.86, 1.59
8	8730488	rs332040	G	A	0.53	0.47	0.9	1	0.92, 1.09
9	27121456	rs71480372	A	T	0.66	0.34	0.7	0.98	0.90, 1.08
9	29688719	rs74790577	A	T	1	0	0.9	1.05	0.27, 4.03
10	123000638	rs5016035	T	G	0.51	0.49	0.9	1	0.91, 1.10
12	56084466	rs7397549	T	C	0.59	0.41	0.9	0.99	0.90, 1.09
13	63178476	rs2649134	C	T	0.97	0.03	0.5	0.93	0.72, 1.19
14	77692036	rs144114696	G	A	1	0	0.3	2.53	0.51, 12.44
15	45858905	rs77055952	A	G	0.95	0.05	0.5	1.07	0.88, 1.29
15	48984345	rs74750712	T	G	1	0	0.4	1.33	0.65, 2.69
16	10579876	rs72779789	G	C	0.95	0.05	0.7	1.04	0.85, 1.26
16	49311043	rs145643452	G	A	0.99	0.01	0.9	1.03	0.61, 1.74
17	80443309	rs9890316	G	A	0.69	0.31	0.9	1.01	0.92, 1.10
18	30006171	rs142257532	T	C	0.97	0.03	1	1.01	0.78, 1.30
20	39389409	rs56259900	A	G	1	0	0.6	1.15	0.65, 2.04
20	60473717	rs76253189	C	G	0.99	0.01	1	1.01	0.72, 1.42
21	44424444	rs75994231	C	T	0.98	0.02	0.7	1.06	0.79, 1.43

[0292] 表6-表3中提供的多态性的替代标志物(部分A)和表4中使用的另外的多态性的替代标志物(部分B)。部分C提供了rs115492982的替代标志物。

[0293]

初级 SNP	代理 SNP	坐标（GRCh37/hg19）	等位基因	MAF	距离	D'	R2	相关_等位基因
部分 A								
rs2765013	rs581459	chr1:36375110	(C/T)	0.0875	1009	1	1	C=C,T=T
rs2765013	rs2791961	chr1:36371419	(G/C)	0.0885	-2682	1	0.9877	C=G,T=C
rs2765013	rs2791962	chr1:36371168	(T/C)	0.0885	-2933	1	0.9877	C=T,T=C
rs2765013	rs794222	chr1:36369024	(T/C)	0.0885	-5077	1	0.9877	C=T,T=C
rs2765013	rs661233	chr1:36364716	(A/G)	0.0885	-9385	1	0.9877	C=A,T=G
rs2765013	rs654688	chr1:36384215	(T/C)	0.0885	10114	1	0.9877	C=T,T=C
rs2765013	rs647690	chr1:36363982	(G/C)	0.0885	-10119	1	0.9877	C=G,T=C
rs2765013	rs636832	chr1:36363475	(G/A)	0.0885	-10626	1	0.9877	C=G,T=A
rs2765013	rs620956	chr1:36362162	(T/C)	0.0885	-11939	1	0.9877	C=T,T=C
rs2765013	rs653417	chr1:36356842	(G/T)	0.0885	-17259	1	0.9877	C=G,T=T
rs2765013	rs2765012	chr1:36356457	(A/G)	0.0885	-17644	1	0.9877	C=A,T=G
rs2765013	rs11263830	chr1:36345798	(G/A)	0.0885	-28303	1	0.9877	C=G,T=A
rs2765013	rs811114	chr1:36345758	(G/A)	0.0885	-28343	1	0.9877	C=G,T=A
rs2765013	rs11263843	chr1:36405929	(G/A)	0.0885	31828	1	0.9877	C=G,T=A
rs2765013	rs12031138	chr1:36407806	(A/G)	0.0885	33705	1	0.9877	C=A,T=G
rs2765013	rs6665591	chr1:36411737	(A/G)	0.0885	37636	1	0.9877	C=A,T=G
rs2765013	rs12041193	chr1:36412760	(C/T)	0.0885	38659	1	0.9877	C=C,T=T
rs2765013	rs6764127	chr1:364133	(T/C)	0.0885	39228	1	0.987	C=T,T=C

[0294]

	0	29					7	
rs2765013	rs142884229	chr1:36419258	(/AGAGAATACAGGTG)	0.0885	45157	1	0.9877	C=,T=AGAGAATACAGGTT
rs2765013	rs716926	chr1:36424476	(T/C)	0.0885	50375	1	0.9877	C=T,T=C
rs2765013	rs716925	chr1:36424517	(A/G)	0.0885	50416	1	0.9877	C=A,T=G
rs2765013	rs10796876	chr1:36424985	(A/G)	0.0885	50884	1	0.9877	C=A,T=G
rs2765013	rs60867325	chr1:36429590	(-/G)	0.0885	55489	1	0.9877	C=-,T=G
rs2765013	rs645864	chr1:36430941	(C/A)	0.0885	56840	1	0.9877	C=C,T=A
rs2765013	rs649152	chr1:36438649	(T/G)	0.0885	64548	1	0.9877	C=T,T=G
rs2765013	rs709309	chr1:36441148	(G/T)	0.0885	67047	1	0.9877	C=G,T=T
rs2765013	rs686650	chr1:36441613	(A/G)	0.0885	67512	1	0.9877	C=A,T=G
rs2765013	rs682686	chr1:36443778	(T/A)	0.0885	69677	1	0.9877	C=T,T=A
rs2765013	rs665521	chr1:36445837	(T/C)	0.0885	71736	1	0.9877	C=T,T=C
rs2765013	rs630364	chr1:36449304	(C/T)	0.0885	75203	1	0.9877	C=C,T=T
rs2765013	rs625306	chr1:36454016	(T/C)	0.0885	79915	1	0.9877	C=T,T=C
rs2765013	rs688833	chr1:36455600	(C/T)	0.0885	81499	1	0.9877	C=C,T=T
rs2765013	rs112607939	chr1:36460189	(-/CTAT)	0.0885	86088	1	0.9877	C=-,T=CTAT
rs2765013	rs688191	chr1:36460681	(G/A)	0.0885	86580	1	0.9877	C=G,T=A
rs2765013	rs7542179	chr1:36461122	(G/A)	0.0885	87021	1	0.9877	C=G,T=A
rs2765013	rs56198971	chr1:36403174	(T/C)	0.0895	29073	1	0.9756	C=T,T=C
rs2765013	rs644095	chr1:36363172	(C/T)	0.0875	-10929	0.9875	0.9752	C=C,T=T
rs2765013	rs1113759	chr1:364031	(-/C)	0.0875	29072	0.987	0.975	C=-,T=C

[0295]

	13	73				5	2	
rs2765013	rs645383	chr1:36373823	(C/G)	0.0855	-278	1	0.9751	C=C,T=G
rs2765013	rs35467166	chr1:36410818	(-/C)	0.0865	36717	0.9874	0.9628	C=-,T=C
rs2765013	rs663163	chr1:36390527	(A/G)	0.0915	16426	1	0.9524	C=A,T=G
rs2765013	rs685370	chr1:36443214	(A/G)	0.0915	69113	1	0.9524	C=A,T=G
rs2765013	rs614235	chr1:36450565	(G/A)	0.0944	76464	1	0.9193	C=G,T=A
rs2765013	rs201615643	chr1:36468742	(-/T)	0.0934	94641	0.9875	0.9069	C=-,T=T
rs2765013	rs683622	chr1:36443569	(A/G)	0.0755	69468	1	0.8525	C=A,T=G
rs2765013	rs631202	chr1:36449099	(G/C)	0.0755	74998	1	0.8525	C=G,T=C
rs2765013	rs645123	chr1:36458075	(T/C)	0.0755	83974	1	0.8525	C=T,T=C
rs2765013	rs72661616	chr1:36370512	(G/A)	0.0746	-3589	1	0.8404	C=G,T=A
rs2765013	rs55762724	chr1:36382702	(C/T)	0.0746	8601	1	0.8404	C=C,T=T
rs2765013	rs72661613	chr1:36364781	(A/G)	0.0746	-9320	1	0.8404	C=A,T=G
rs2765013	rs199596553	chr1:36357062	(T/-)	0.0746	-17039	1	0.8404	C=T,T=-
rs2765013	rs72661623	chr1:36398368	(G/A)	0.0746	24267	1	0.8404	C=G,T=A
rs2765013	rs116757422	chr1:36349560	(G/A)	0.0746	-24541	1	0.8404	C=G,T=A
rs2765013	rs72661625	chr1:36401003	(T/C)	0.0746	26902	1	0.8404	C=T,T=C
rs2765013	rs79303353	chr1:36402056	(G/A)	0.0746	27955	1	0.8404	C=G,T=A
rs2765013	rs72661628	chr1:36406547	(A/G)	0.0746	32446	1	0.8404	C=A,T=G
rs2765013	rs748798224	chr1:36413117	(T/A)	0.0746	39016	1	0.8404	C=T,T=A
rs2765013	rs72661631	chr1:36417453	(A/G)	0.0746	43352	1	0.8404	C=A,T=G

[0296]

rs2765013	rs72661632	chr1:36420715	(G/A)	0.0746	46614	1	0.8404	C=G,T=A
rs2765013	rs72661636	chr1:36426483	(T/C)	0.0746	52382	1	0.8404	C=T,T=C
rs2765013	rs142370407	chr1:36430202	(C/G)	0.0746	56101	1	0.8404	C=C,T=G
rs2765013	rs584873	chr1:36431806	(C/A)	0.0746	57705	1	0.8404	C=C,T=A
rs2765013	rs142324044	chr1:36433070	(C/T)	0.0746	58969	1	0.8404	C=C,T=T
rs2765013	rs72661640	chr1:36447232	(T/G)	0.0746	73131	1	0.8404	C=T,T=G
rs2765013	rs72661641	chr1:36448130	(A/G)	0.0746	74029	1	0.8404	C=A,T=G
rs2765013	rs72661643	chr1:36451599	(A/G)	0.0746	77498	1	0.8404	C=A,T=G
rs2765013	rs72661644	chr1:36453894	(G/A)	0.0746	79793	1	0.8404	C=G,T=A
rs2765013	rs72661646	chr1:36454954	(A/T)	0.0746	80853	1	0.8404	C=A,T=T
rs2765013	rs72661655	chr1:36475401	(G/T)	0.0746	101300	1	0.8404	C=G,T=T
rs2765013	rs138030683	chr1:36353261	(-/T)	0.0755	-20840	0.9856	0.8281	C=-,T=T
rs2765013	rs148983758	chr1:36336826	(T/-)	0.0755	-37275	0.9856	0.8281	C=T,T=-
rs2765013	rs629773	chr1:36431561	(A/G)	0.1064	57460	1	0.8054	C=A,T=G
rs11272831	rs12732999	chr1:63766723	(G/A)	0.3241	5	1	0.9597	C=G,T=A
rs10873821	rs7550642	chr1:87629310	(G/A)	0.2227	1137	1	1	C=G,T=A
rs6714112	rs6716934	chr2:36912284	(A/T)	0.1282	7271	1	0.9646	C=A,A=T
rs1504061	rs1504061	chr3:1093795	(C/G)	0.0487	0	1	1	C=C,G=G
rs1504061	rs1312543601	chr3:1094816	(-/T)	0.0567	1021	1	0.8525	C=-,G=T
rs1504061	rs55975362	chr3:1103832	(G/C)	0.0577	10037	1	0.8369	C=G,G=C
rs1504061	rs7299383	chr3:110421	(T/C)	0.0577	10423	1	0.836	C=T,G=C

[0297]

	5	8					9	
rs1504061	rs111403218	chr3:1104296	(C/T)	0.0577	10501	1	0.8369	C=C,G=T
rs1504061	rs142136066	chr3:1104395	(T/G)	0.0577	10600	1	0.8369	C=T,G=G
rs1504061	rs116727350	chr3:1104957	(G/A)	0.0577	11162	1	0.8369	C=G,G=A
rs1504061	rs72993828	chr3:1097969	(T/G)	0.0586	4174	1	0.8218	C=T,G=G
rs1504061	rs72993831	chr3:1099234	(A/G)	0.0586	5439	1	0.8218	C=A,G=G
rs1504061	rs72993838	chr3:1106164	(G/A)	0.0586	12369	1	0.8218	C=G,G=A
rs17317135	rs9863368	chr3:27253521	(T/C)	0.0567	65223	1	0.947	G=C,A=T
rs3774881	rs148165034	chr4:5822073	(AAC/-)	0.1412	196	1	0.9838	T=AAC,C=-
rs3774881	rs6846920	chr4:5827911	(A/G)	0.1471	6034	0.9104	0.8027	T=A,C=G
rs3774881	rs11318332	chr4:5827975	(A/-)	0.1451	6098	0.9025	0.8015	T=A,C=-
rs6810404	rs3069341	chr4:27384266	(AGC/-)	0.4791	988	1	0.9921	C=AGC,A=-
rs6810404	rs7659968	chr4:27383850	(G/A)	0.4831	572	1	0.9764	C=G,A=A
rs6810404	rs9291496	chr4:27370190	(A/G)	0.4851	-13088	0.9957	0.8523	C=A,A=G
rs35540967	rs17539340	chr4:44429579	(A/G)	0.0765	10987	1	1	T=A,C=G
rs112641600	rs116432808	chr4:112626500	(T/C)	0.0934	13474	0.9883	0.9767	C=T,T=C
rs112641600	rs72680134	chr4:112627204	(C/T)	0.0934	14178	0.9883	0.9767	C=C,T=T
rs112641600	rs72680150	chr4:112711302	(A/G)	0.0934	98276	0.9765	0.9536	C=A,T=G
rs112641600	rs147521731	chr4:112680269	(G/A)	0.0964	67243	0.9765	0.9209	C=G,T=A
rs62377777	rs72080072	chr5:122835924	(TATAAG/-)	0.2356	3208	1	0.9891	T=TATAAG,C=-
rs62377777	rs55893406	chr5:122837233	(T/A)	0.2346	4517	1	0.9836	T=T,C=A

	rs62377777	rs55914925	chr5:122834333	(G/A)	0.2336	1617	1	0.9782	T=G,C=A
	rs62377777	rs2036321	chr5:122838501	(C/T)	0.2336	5785	1	0.9782	T=C,C=T
	rs62377777	rs2173683	chr5:122841745	(C/A)	0.2336	9029	1	0.9782	T=C,C=A
	rs62377777	rs10593358	chr5:122845970	(CAAGC/-)	0.2336	13254	1	0.9782	T=CAAGC,C=-
	rs62377777	rs1392437	chr5:122821063	(C/T)	0.2336	-11653	0.9888	0.9564	T=C,C=T
	rs62377777	rs17164879	chr5:122863961	(C/T)	0.2237	31245	0.9942	0.9138	T=C,C=T
	rs62377777	rs12519921	chr5:122830670	(G/A)	0.2078	-2046	1	0.8416	T=G,C=A
	rs62377777	rs62377776	chr5:122814546	(T/G)	0.2107	-18170	0.9814	0.8254	T=T,C=G
	rs62377777	rs12517980	chr5:122813888	(T/C)	0.2117	-18828	0.9754	0.8201	T=T,C=C
	rs62377777	rs6595453	chr5:122814897	(T/C)	0.2117	-17819	0.9692	0.8097	T=T,C=C
[0298]	rs4240376	rs10066524	chr5:123950880	(G/A)	0.2207	476	1	0.9429	G=G,T=A
	rs4240376	rs10068590	chr5:123951944	(C/A)	0.1998	1540	0.9874	0.9117	G=C,T=A
	rs4240376	rs12520962	chr5:123953224	(G/C)	0.2018	2820	0.9688	0.8886	G=G,T=C
	rs4240376	rs4580771	chr5:123954814	(T/C)	0.2018	4410	0.9688	0.8886	G=T,T=C
	rs4240376	rs6871217	chr5:123960447	(G/A)	0.1988	10043	0.9747	0.8828	G=G,T=A
	rs4240376	rs10428701	chr5:123960974	(C/T)	0.1988	10570	0.9747	0.8828	G=C,T=T
	rs4240376	rs12514836	chr5:123957328	(A/G)	0.2068	6924	0.933	0.8498	G=A,T=G
	rs4240376	rs62372143	chr5:123957443	(A/G)	0.2068	7039	0.933	0.8498	G=A,T=G
	rs4240376	rs62372144	chr5:123957610	(A/T)	0.2068	7206	0.933	0.8498	G=A,T=T
	rs4240376	rs66500836	chr5:123957985	(C/G)	0.2068	7581	0.933	0.8498	G=C,T=G
	rs4240376	rs6899090	chr5:123958	(A/G)	0.2068	7629	0.933	0.849	G=A,T=G

[0299]

		033					8	
rs4240376	rs6859251	chr5:123958110	(G/A)	0.2068	7706	0.933	0.8498	G=G,T=A
rs4240376	rs6859613	chr5:123958332	(G/C)	0.2068	7928	0.933	0.8498	G=G,T=C
rs4240376	rs12513982	chr5:123959748	(T/A)	0.2068	9344	0.933	0.8498	G=T,T=A
rs4240376	rs373774956	chr5:123961537	(TTTGTTTG/-)	0.2068	11133	0.933	0.8498	G=TTTGTTTG,T=-
rs4240376	rs6893169	chr5:123960800	(T/A)	0.2058	10396	0.9327	0.844	G=T,T=A
rs4240376	rs11241757	chr5:123961500	(T/C)	0.2058	11096	0.9327	0.844	G=T,T=C
rs4240376	rs12516428	chr5:123959806	(A/G)	0.2048	9402	0.9323	0.8383	G=A,T=G
rs4240376	rs10052511	chr5:123963652	(C/T)	0.1889	13248	0.98	0.8375	G=C,T=T
rs4240376	rs71574121	chr5:123964265	(GA/-)	0.1849	13861	0.9796	0.8152	G=GA,T=-
rs2220543	rs7720656	chr5:173996282	(A/G)	0.3012	6944	0.9952	0.9672	T=G,A=A
rs2220543	rs1387768	chr5:173993166	(A/G)	0.2803	3828	1	0.9254	T=A,A=G
rs2220543	rs1387769	chr5:173993252	(C/A)	0.2803	3914	1	0.9254	T=C,A=A
rs2220543	rs4868427	chr5:173992056	(A/T)	0.2813	2718	0.995	0.9206	T=T,A=A
rs113791144	rs117101214	chr5:180237845	(C/T)	0.0835	17	1	1	C=C,T=T
rs113791144	rs147634845	chr5:180237902	(C/A)	0.0835	74	1	1	C=C,T=A
rs113791144	rs78102637	chr5:180238393	(G/A)	0.0835	565	1	1	C=G,T=A
rs113791144	rs115445558	chr5:180235737	(C/A)	0.0865	-2091	1	0.9624	C=C,T=A
rs113791144	rs75268547	chr5:180238308	(G/T)	0.0845	480	0.987	0.9617	C=G,T=T
rs113791144	rs112702671	chr5:180220930	(C/T)	0.0885	-16898	0.9869	0.9143	C=C,T=T
rs113791144	rs105775959	chr5:180216905	(AT/-)	0.0845	-20923	0.961	0.9116	C=AT,T=-

[0300]

rs113791144	rs76809244	chr5:180216077	(C/G)	0.0855	-21751	0.9609	0.9	C=C,T=G
rs113791144	rs145796183	chr5:180238591	(T/-)	0.0686	763	1	0.8083	C=T,T=-
rs113791144	rs10040542	chr5:180242178	(C/T)	0.0686	4350	1	0.8083	C=C,T=T
rs10755709	rs7356945	chr6:12217422	(C/T)	0.3022	456	0.9525	0.8988	A=C,G=T
rs16873740	rs35926878	chr6:45705862	(G/A)	0.1183	1049	1	1	T=G,A=A
rs13282163	rs55750326	chr8:38949033	(C/-)	0.0875	51563	1	0.9877	A=C,C=-
rs12236000	rs10964856	chr9:21131785	(A/G)	0.0855	158	1	0.9873	G=A,C=G
rs2091431	rs2505150	chr10:37278930	(A/G)	0.3211	1060	1	1	A=A,G=G
rs2091431	rs10764117	chr10:37284272	(A/G)	0.325	6402	1	0.982	A=A,G=G
rs2091431	rs2505172	chr10:37286042	(C/A)	0.325	8172	1	0.982	A=C,G=A
rs2091431	rs2459442	chr10:37292750	(G/A)	0.3241	14880	0.9954	0.9774	A=A,G=G
rs2091431	rs2459421	chr10:37303511	(C/T)	0.3231	25641	0.9863	0.9639	A=T,G=C
rs2091431	rs138295864	chr10:37302778	(-/A)	0.3211	24908	0.9818	0.9639	A=A,G=-
rs2091431	rs35067257	chr10:37282717	(T/-)	0.336	4847	1	0.9346	A=T,G=-
rs2091431	rs1914151	chr10:37304072	(C/A)	0.338	26202	0.9766	0.8835	A=A,G=C
rs2091431	rs1914152	chr10:37304128	(A/G)	0.338	26258	0.9766	0.8835	A=G,G=A
rs2091431	rs2459426	chr10:37307089	(G/A)	0.337	29219	0.972	0.8791	A=A,G=G
rs2091431	rs2459429	chr10:37308202	(C/T)	0.337	30332	0.972	0.8791	A=T,G=C
rs2091431	rs2459433	chr10:37311324	(A/G)	0.337	33454	0.972	0.8791	A=G,G=A
rs2091431	rs2505166	chr10:37318114	(C/T)	0.337	40244	0.972	0.8791	A=T,G=C
rs2091431	rs1101100	chr10:37328	(A/G)	0.337	50492	0.972	0.879	A=G,G=A

[0301]

	0	362					1	
rs2091431	rs2459440	chr10:37338386	(C/T)	0.337	60516	0.972	0.8791	A=T,G=C
rs2091431	rs2505174	chr10:37338614	(G/A)	0.337	60744	0.972	0.8791	A=A,G=G
rs2091431	rs2459441	chr10:37340271	(T/C)	0.337	62401	0.972	0.8791	A=C,G=T
rs2091431	rs34886927	chr10:37345130	(T/-)	0.337	67260	0.972	0.8791	A=-,G=T
rs2091431	rs10827752	chr10:37318895	(C/T)	0.338	41025	0.9719	0.8751	A=T,G=C
rs2091431	rs12221175	chr10:37327753	(C/T)	0.338	49883	0.9719	0.8751	A=T,G=C
rs2091431	rs2505164	chr10:37317344	(C/A)	0.339	39474	0.9719	0.8711	A=A,G=C
rs2091431	rs2459434	chr10:37311831	(G/T)	0.337	33961	0.9626	0.8623	A=T,G=G
rs1892429	rs1200880	chr10:37450374	(T/C)	0.2624	-4023	1	0.9	A=T,G=C
rs1892429	rs1767366	chr10:37494647	(G/A)	0.2624	40250	1	0.9	A=G,G=A
rs1892429	rs1933748	chr10:37498227	(C/T)	0.2624	43830	1	0.9	A=C,G=T
rs1892429	rs2490107	chr10:37484946	(G/A)	0.2634	30549	1	0.8954	A=G,G=A
rs1892429	rs1200876	chr10:37505141	(G/A)	0.2634	50744	1	0.8954	A=G,G=A
rs1892429	rs1148258	chr10:37506384	(G/A)	0.2634	51987	1	0.8954	A=G,G=A
rs1892429	rs138860607	chr10:37515709	(AGCAGCTATACCATTTTTCATT/-)	0.2634	61312	1	0.8954	A=AGCAGCTATACCATTTTTCATT,G=-
rs1892429	rs1200857	chr10:37521828	(A/C)	0.2634	67431	1	0.8954	A=A,G=C
rs1892429	rs1148264	chr10:37527168	(A/T)	0.2634	72771	1	0.8954	A=A,G=T
rs1892429	rs1767387	chr10:37536757	(C/T)	0.2634	82360	1	0.8954	A=C,G=T
rs1892429	rs1200875	chr10:37505192	(C/T)	0.2644	50795	1	0.8908	A=C,G=T

[0302]

rs1892429	rs2765819	chr10:37525622	(G/T)	0.2644	71225	1	0.8908	A=G,G=T
rs1892429	rs1711240	chr10:37378880	(C/T)	0.2604	-75517	0.9446	0.8113	A=C,G=T
rs1441121	rs1441123	chr10:54101139	(T/G)	0.4334	794	1	0.996	A=T,T=G
rs1441121	rs73331255	chr10:54105039	(C/G)	0.4324	4694	1	0.9919	A=C,T=G
rs1441121	rs1372107	chr10:54114458	(G/C)	0.4404	14113	0.9959	0.9681	A=G,T=C
rs1441121	rs1441124	chr10:54114916	(G/A)	0.4404	14571	0.9959	0.9681	A=G,T=A
rs1441121	rs11001719	chr10:54108610	(C/T)	0.4394	8265	0.9918	0.9641	A=C,T=T
rs1441121	rs11814479	chr10:54108930	(T/G)	0.4394	8585	0.9918	0.9641	A=T,T=G
rs1441121	rs11001721	chr10:54109544	(A/G)	0.4394	9199	0.9918	0.9641	A=A,T=G
rs1441121	rs11001723	chr10:54110313	(C/T)	0.4394	9968	0.9918	0.9641	A=C,T=T
rs1441121	rs7079513	chr10:54110965	(T/G)	0.4394	10620	0.9918	0.9641	A=T,T=G
rs1441121	rs7075951	chr10:54111095	(A/G)	0.4394	10750	0.9918	0.9641	A=A,T=G
rs1441121	rs7904997	chr10:54111864	(A/T)	0.4394	11519	0.9918	0.9641	A=A,T=T
rs1441121	rs10824390	chr10:54110416	(A/T)	0.4404	10071	0.9918	0.9602	A=A,T=T
rs1441121	rs894104	chr10:54106670	(T/C)	0.4384	6325	0.9878	0.9601	A=T,T=C
rs1441121	rs10762708	chr10:54108307	(C/G)	0.4384	7962	0.9878	0.9601	A=C,T=G
rs1441121	rs10762712	chr10:54112284	(T/C)	0.4364	11939	0.9797	0.9521	A=T,T=C
rs1441121	rs10740457	chr10:54112762	(A/G)	0.4364	12417	0.9797	0.9521	A=A,T=G
rs10766439	rs2078786	chr11:2896128	(A/G)	0.3678	2261	1	0.9872	A=A,G=G
rs10766439	rs11024404	chr11:2894452	(G/T)	0.3887	585	1	0.9034	A=G,G=T
rs1076643	rs1485882	chr11:28994	(-/C)	0.3986	5595	0.995	0.858	A=-,G=C

[0303]

9	73	62				5	7	
rs10766439	rs10766443	chr11:28995586	(T/C)	0.3986	5719	0.9955	0.8587	A=T,G=C
rs10766439	rs10766442	chr11:28995538	(C/T)	0.3976	5671	0.991	0.8544	A=C,G=T
rs10766439	rs4929954	chr11:29003083	(C/G)	0.3966	6516	0.9865	0.8502	A=C,G=G
rs12823094	rs35769445	chr12:106625862	(G/C)	0.2396	909	0.9945	0.9837	T=G,A=C
rs2238187	rs2283380	chr14:72909738	(G/A)	0.3946	1636	0.924	0.8326	A=G,G=A
rs12587980	rs917428	chr14:72935767	(C/T)	0.4006	1538	1	0.9959	C=C,T=T
rs2229117	rs35242916	chr15:33917374	(C/T)	0.1332	1321	1	1	G=C,C=T
rs2229117	rs34638660	chr15:33919774	(C/T)	0.1332	3721	1	1	G=C,C=T
rs2229117	rs4780137	chr15:33922609	(T/A)	0.1332	6556	1	1	G=T,C=A
rs2229117	rs4780138	chr15:33922983	(G/A)	0.1332	6930	1	1	G=G,C=A
rs2229117	rs71462874	chr15:33924037	(G/A)	0.1332	7984	1	1	G=G,C=A
rs2229117	rs35203574	chr15:33928785	(A/G)	0.1342	12732	1	0.9915	G=A,C=G
rs2229117	rs36020093	chr15:33919750	(A/G)	0.1362	3697	1	0.9747	G=A,C=G
rs2229117	rs2291730	chr15:33923690	(C/T)	0.1362	7637	1	0.9747	G=C,C=T
rs2229117	rs3816940	chr15:33925062	(G/A)	0.1362	9009	1	0.9747	G=G,C=A
rs2229117	rs12901506	chr15:33929755	(G/C)	0.1511	13702	1	0.8634	G=G,C=C
rs2229117	rs71462875	chr15:33931313	(A/G)	0.1511	15260	1	0.8634	G=A,C=G
rs72803978	rs76614455	chr16:78633493	(G/A)	0.0527	9468	0.98	0.873	A=G,G=A
rs72803978	rs138270756	chr16:78640700	(-/AAT)	0.0626	16675	0.9448	0.8175	A=-,G=AAT
rs34761447	rs35985527	chr17:9172769	(G/A)	0.1044	2361	0.9884	0.8843	C=G,T=A

[0304]

rs34761447	rs12952893	chr17:9176588	(G/C)	0.0994	6180	0.9306	0.8277	C=G,T=C
rs34761447	rs7215786	chr17:9172095	(T/C)	0.1113	1687	0.9883	0.8224	C=T,T=C
rs34761447	rs35880517	chr17:9174045	(G/A)	0.1004	3637	0.9305	0.8185	C=G,T=A
rs34761447	rs35306109	chr17:9174082	(A/G)	0.1004	3674	0.9305	0.8185	C=A,T=G
rs60744406	rs397964	chr19:44493969	(A/T)	0.4294	1805	1	1	A=T,G=A
rs10411226	rs1974832	chr19:53333465	(G/C)	0.2247	-510	0.9943	0.9886	G=G,A=C
rs5757427	rs2156880	chr22:22570271	(A/G)	0.3598	5537	1	0.9914	A=A,T=G
rs5757427	rs11376968	chr22:22567202	(-/A)	0.3549	2468	1	0.9871	A=-,T=A
rs5757427	rs2330040	chr22:22567762	(G/A)	0.3618	3028	1	0.9829	A=G,T=A
rs5757427	rs5750729	chr22:22566976	(A/G)	0.3549	2242	0.9869	0.9614	A=A,T=G
rs5757427	rs1007312	chr22:22569758	(A/C)	0.3539	5024	0.9869	0.9572	A=A,T=C
rs5757427	rs738876	chr22:22568531	(C/T)	0.3559	3797	0.9826	0.9572	A=C,T=T
rs5757427	rs5750739	chr22:22568820	(T/C)	0.3559	4086	0.9826	0.9572	A=T,T=C
rs5757427	rs6001415	chr22:22569640	(T/G)	0.3559	4906	0.9826	0.9572	A=T,T=G
rs5757427	rs5757477	chr22:22572904	(G/A)	0.3648	8170	0.9913	0.9534	A=G,T=A
rs5757427	rs111384644	chr22:22565774	(-/CAGG)	0.3569	1040	0.9783	0.953	A=-,T=CAGG
rs5757427	rs5757443	chr22:22566563	(T/G)	0.3579	1829	0.974	0.9488	A=T,T=G
rs5757427	rs738874	chr22:22567948	(A/G)	0.3579	3214	0.974	0.9488	A=A,T=G
rs5757427	rs738875	chr22:22568014	(G/T)	0.3579	3280	0.974	0.9488	A=G,T=T
rs5757427	rs5750741	chr22:22569448	(T/A)	0.3588	4714	0.974	0.9446	A=T,T=A
rs5757427	rs762464	chr22:22574	(G/C)	0.3588	9724	0.969	0.936	A=G,T=C

[0305]

		458				7	2	
rs5757427	rs5757469	chr22:22570658	(A/G)	0.3608	5924	0.9696	0.928	A=A,T=G
rs5757427	rs1029267	chr22:22571456	(T/A)	0.3608	6722	0.9696	0.928	A=T,T=A
rs5757427	rs1029270	chr22:22571681	(G/C)	0.3608	6947	0.9696	0.928	A=G,T=C
rs5757427	rs4599223	chr22:22571981	(C/T)	0.3608	7247	0.9696	0.928	A=C,T=T
rs5757427	rs5757486	chr22:22574248	(A/G)	0.3608	9514	0.9696	0.928	A=A,T=G
rs5757427	rs35158064	chr22:22572122	(T/-)	0.3618	7388	0.9695	0.9239	A=T,T=-
rs5757427	rs1023418	chr22:22572199	(T/C)	0.3618	7465	0.9695	0.9239	A=T,T=C
rs5757427	rs5750745	chr22:22572812	(C/T)	0.3618	8078	0.9695	0.9239	A=C,T=T
rs5757427	rs5750746	chr22:22572822	(G/A)	0.3618	8088	0.9695	0.9239	A=G,T=A
rs5757427	rs968897	chr22:22570821	(C/T)	0.3598	6087	0.9653	0.9238	A=C,T=T
rs5757427	rs5750749	chr22:22573209	(T/C)	0.3628	8475	0.9695	0.9198	A=T,T=C
rs5757427	rs5750750	chr22:22573365	(C/T)	0.3628	8631	0.9695	0.9198	A=C,T=T
rs5757427	rs5750751	chr22:22573414	(G/A)	0.3628	8680	0.9695	0.9198	A=G,T=A
rs5757427	rs5757482	chr22:22573837	(C/T)	0.3628	9103	0.9695	0.9198	A=C,T=T
rs5757427	rs5757483	chr22:22573878	(C/A)	0.3628	9144	0.9695	0.9198	A=C,T=A
rs5757427	rs5757484	chr22:22573973	(C/G)	0.3628	9239	0.9695	0.9198	A=C,T=G
rs5757427	rs5757485	chr22:22574035	(T/C)	0.3628	9301	0.9695	0.9198	A=T,T=C
rs5757427	rs5750752	chr22:22574105	(G/A)	0.3628	9371	0.9695	0.9198	A=G,T=A
rs5757427	rs762465	chr22:22574855	(C/T)	0.3618	10121	0.9652	0.9156	A=C,T=T
rs5757427	rs1029269	chr22:22571612	(G/A)	0.3887	6878	0.9682	0.8217	A=G,T=A

[0306]

rs7290963	rs7287541	chr22:22725057	(T/G)	0.4433	106	1	0.992	G=T,T=G
rs11090305	rs9608231	chr22:24415817	(A/T)	0.2157	8334	0.9823	0.9426	T=T,C=A
rs11090305	rs6004044	chr22:24422166	(A/G)	0.2157	14683	0.9823	0.9426	T=G,C=A
rs11090305	rs873833	chr22:24427878	(G/A)	0.2157	20395	0.9823	0.9426	T=A,C=G
rs11090305	rs5996663	chr22:24429241	(C/T)	0.2157	21758	0.9823	0.9426	T=T,C=C
rs11090305	rs2282475	chr22:24438047	(A/G)	0.2157	30564	0.9823	0.9426	T=G,C=A
rs11090305	rs5751798	chr22:24443473	(T/C)	0.2157	35990	0.9823	0.9426	T=C,C=T
rs11090305	rs2070467	chr22:24452885	(A/G)	0.2157	45402	0.9823	0.9426	T=G,C=A
rs11090305	rs5760179	chr22:24411653	(C/T)	0.2147	4170	0.9822	0.9369	T=T,C=C
rs11090305	rs6004042	chr22:24420722	(C/T)	0.2147	13239	0.9822	0.9369	T=T,C=C
rs11090305	rs2267053	chr22:24457197	(C/T)	0.2147	49714	0.9822	0.9369	T=T,C=C
rs11090305	rs2051198	chr22:24465672	(A/G)	0.2147	58189	0.9822	0.9369	T=G,C=A
rs11090305	rs4822469	chr22:24425114	(C/G)	0.2157	17631	0.9764	0.9313	T=G,C=C
rs11090305	rs2283807	chr22:24472270	(A/G)	0.2157	64787	0.9764	0.9313	T=G,C=A
rs11090305	rs2000470	chr22:24488861	(C/T)	0.2157	81378	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs5751803	chr22:24489649	(T/C)	0.2157	82166	0.9764	0.9313	T=C,C=T
rs11090305	rs5760205	chr22:24490529	(C/T)	0.2157	83046	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs2236622	chr22:24492061	(T/C)	0.2157	84578	0.9764	0.9313	T=C,C=T
rs11090305	rs176156	chr22:24500866	(G/C)	0.2157	93383	0.9764	0.9313	T=G,C=C
rs11090305	rs112272	chr22:24510620	(C/T)	0.2157	103137	0.9764	0.9313	T=C,C=T
rs1109030	rs2267059	chr22:24525	(T/C)	0.2157	11822	0.976	0.931	T=T,C=C

[0307]

5		711			8	4	3	
rs11090305	rs2003756	chr22:24527749	(T/C)	0.2157	120266	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs6519499	chr22:24532468	(T/C)	0.2157	124985	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs2001105	chr22:24535559	(T/C)	0.2157	128076	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs2267060	chr22:24535962	(G/A)	0.2157	128479	0.9764	0.9313	T=G,C=A
rs11090305	rs5760218	chr22:24541432	(T/C)	0.2157	133949	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs5760221	chr22:24542636	(T/A)	0.2157	135153	0.9764	0.9313	T=T,C=A
rs11090305	rs2267062	chr22:24544482	(G/T)	0.2157	136999	0.9764	0.9313	T=G,C=T
rs11090305	rs2267063	chr22:24544607	(T/C)	0.2157	137124	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs2267064	chr22:24544632	(T/G)	0.2157	137149	0.9764	0.9313	T=T,C=G
rs11090305	rs2267068	chr22:24550303	(T/C)	0.2157	142820	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs915595	chr22:24551909	(T/G)	0.2157	144426	0.9764	0.9313	T=T,C=G
rs11090305	rs879756	chr22:24552872	(C/A)	0.2157	145389	0.9764	0.9313	T=C,C=A
rs11090305	rs6519501	chr22:24556507	(T/C)	0.2157	149024	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs2267070	chr22:24558318	(T/C)	0.2157	150835	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs5996668	chr22:24575952	(T/C)	0.2157	168469	0.9764	0.9313	T=T,C=C
rs11090305	rs9624412	chr22:24585313	(A/G)	0.2157	177830	0.9764	0.9313	T=A,C=G
rs11090305	rs141628202	chr22:24474904	(ATC/-)	0.2167	67421	0.9706	0.9258	T=-,C=ATC
rs11090305	rs5844585	chr22:24483878	(T/-)	0.2167	76395	0.9706	0.9258	T=-,C=T
rs11090305	rs8137732	chr22:24567031	(A/G)	0.2167	159548	0.9706	0.9258	T=A,C=G
rs11090305	rs8137222	chr22:24576159	(G/A)	0.2167	168676	0.9706	0.9258	T=G,C=A

[0308]

rs11090305	rs2070470	chr22:24583879	(T/C)	0.2167	176396	0.9706	0.9258	T=T,C=C
rs11090305	rs5760244	chr22:24584970	(G/A)	0.2167	177487	0.9706	0.9258	T=G,C=A
rs11090305	rs9624413	chr22:24585575	(T/C)	0.2167	178092	0.9706	0.9258	T=T,C=C
rs11090305	rs28687166	chr22:24585835	(T/C)	0.2167	178352	0.9706	0.9258	T=T,C=C
rs11090305	rs5751813	chr22:24586071	(T/C)	0.2167	178588	0.9706	0.9258	T=T,C=C
rs11090305	rs2267066	chr22:24546298	(G/A)	0.2147	138815	0.9763	0.9256	T=G,C=A
rs11090305	rs2236623	chr22:24578659	(A/G)	0.2177	171176	0.9649	0.9202	T=A,C=G
rs11090305	rs67342915	chr22:24598619	(G/-)	0.2127	191136	0.976	0.9143	T=G,C=-
rs11090305	rs4521150	chr22:24600438	(A/G)	0.2177	192955	0.959	0.9091	T=A,C=G
rs11090305	rs8138769	chr22:24591879	(A/G)	0.2117	184396	0.9759	0.9087	T=A,C=G
rs11090305	rs5760254	chr22:24602382	(A/C)	0.2187	194899	0.9534	0.9037	T=A,C=C
rs11090305	.	chr22:24417287	(-/G)	0.2286	9804	0.9589	0.8734	T=G,C=-
rs62220604	rs6009583	chr22:49677646	(C/T)	0.2465	182	0.989	0.8679	G=C,A=T
rs62220604	rs11703376	chr22:49678713	(C/T)	0.2485	1249	0.9781	0.858	G=C,A=T
rs62220604	rs8136272	chr22:49678782	(A/T)	0.2515	1318	0.9621	0.8436	G=A,A=T
部分 B								
rs2274122	rs679457	chr1:36496479	(A/G)	0.166	-53185	0.9781	0.8679	G=A,A=G
rs2274122	rs379507	chr1:36503907	(A/G)	0.166	-45757	0.9781	0.8679	G=A,A=G
rs2274122	rs491603	chr1:36532316	(T/C)	0.172	-17348	0.993	0.9333	G=T,A=C
rs1984162	rs1984163	chr13:23658864	(A/G)	0.2704	26	1	0.995	A=A,G=G
rs8105499	rs8106322	chr19:32024	(A/G)	0.3519	273	0.995	0.804	C=A,A=G

[0309]

		230					6	
rs8105499	rs8106852	chr19:32024669	(A/G)	0.3211	712	0.9904	0.9153	C=A,A=G
rs8105499	rs8102936	chr19:32027330	(G/A)	0.336	3373	0.9853	0.8467	C=G,A=A
rs8105499	rs8103067	chr19:32027415	(G/A)	0.336	3458	0.9853	0.8467	C=G,A=A
rs8105499	rs139978707	chr19:32028824	(-/ACAC)	0.332	4867	0.9514	0.8036	C=-,A=ACAC
rs11385942	rs35896106	chr3:45841938	(C/T)	0.0855	-34521	0.9595	0.8624	-=C,A=T
rs11385942	rs13071258	chr3:45843242	(G/A)	0.0805	-33217	0.9866	0.9733	-=G,A=A
rs11385942	rs17763537	chr3:45843315	(C/T)	0.0805	-33144	0.9866	0.9733	-=C,A=T
rs11385942	rs34668658	chr3:45844198	(A/C)	0.0815	-32261	1	0.9867	-=A,A=C
rs11385942	rs17763742	chr3:45846769	(A/G)	0.0805	-29690	0.9866	0.9733	-=A,A=G
rs11385942	rs72893671	chr3:45850783	(T/A)	0.0875	-25676	1	0.9135	-=T,A=A
rs11385942	rs17713054	chr3:45859651	(G/A)	0.0805	-16808	1	1	-=G,A=A
rs11385942	rs13078854	chr3:45861932	(G/A)	0.0805	-14527	1	1	-=G,A=A
rs11385942	rs71325088	chr3:45862952	(T/C)	0.0805	-13507	1	1	-=T,A=C
rs11385942	rs10490770	chr3:45864732	(T/C)	0.0805	-11727	1	1	-=T,A=C
rs11385942	rs35624553	chr3:45867440	(A/G)	0.0805	-9019	1	1	-=A,A=G
rs11385942	rs71619611	chr3:45871139	(A/-)	0.0835	-5320	1	0.9612	-=A,A=-
rs11385942	rs67959919	chr3:45871908	(G/A)	0.0805	-4551	1	1	-=G,A=A
rs11385942	rs35508621	chr3:45880481	(T/C)	0.0805	4022	1	1	-=T,A=C
rs11385942	rs34288077	chr3:45888690	(A/G)	0.0795	12231	1	0.9866	-=A,A=G
rs11385942	rs35081325	chr3:45889921	(A/T)	0.0795	13462	1	0.9866	-=A,A=T

rs11385942	rs35731912	chr3:45889949	(C/T)	0.0795	13490	1	0.9866	-=C,A=T
rs11385942	rs34326463	chr3:45899651	(A/G)	0.0795	23192	1	0.9866	-=A,A=G
rs11385942	rs73064425	chr3:45901089	(C/T)	0.0795	24630	1	0.9866	-=C,A=T
rs11385942	rs13081482	chr3:45908116	(A/T)	0.0795	31657	1	0.9866	-=A,A=T
rs11385942	rs35652899	chr3:45908514	(C/G)	0.0775	32055	1	0.9598	-=C,A=G
rs11385942	rs35044562	chr3:45909024	(A/G)	0.0795	32565	1	0.9866	-=A,A=G
rs11385942	rs73064431	chr3:45909528	(C/T)	0.0885	33069	0.9865	0.878	-=C,A=T
rs11385942	rs13092887	chr3:45909644	(C/A)	0.0865	33185	0.9595	0.8515	-=C,A=A
rs11729561	rs11729561	chr4:106943200	(T/C)	0.0736	0	1	1	T=T,C=C
rs11729561	rs143299240	chr4:106952273	(-/T)	0.0736	9073	1	1	T=-,C=T
rs11729561	rs28472461	chr4:106956065	(C/T)	0.0736	12865	1	1	T=C,C=T
rs11729561	rs28709953	chr4:106958075	(C/A)	0.0736	14875	1	1	T=C,C=A
rs11729561	rs28663259	chr4:106958076	(C/T)	0.0736	14876	1	1	T=C,C=T
rs11729561	rs10023586	chr4:106973602	(A/G)	0.0746	30402	1	0.9856	T=A,C=G
rs11729561	rs79449940	chr4:106979613	(G/T)	0.0746	36413	1	0.9856	T=G,C=T
rs11729561	rs75853787	chr4:106981645	(C/T)	0.0736	38445	0.9854	0.971	T=C,C=T
rs11729561	rs7679603	chr4:106987746	(C/A)	0.0746	44546	1	0.9856	T=C,C=A
rs11729561	rs28783132	chr4:106994627	(T/C)	0.0746	51427	1	0.9856	T=T,C=C
rs11729561	rs11736679	chr4:106995182	(T/G)	0.0746	51982	1	0.9856	T=T,C=G
rs11729561	rs74725815	chr4:106998315	(G/A)	0.0746	55115	1	0.9856	T=G,C=A
rs1172956	rs2885751	chr4:107009	(T/C)	0.0746	66641	1	0.985	T=T,C=C

[0310]

	1	7	841					6	
	rs1172956 1	rs7833679 7	chr4:107010 481	(G/A)	0.0746	67281	1	0.985 6	T=G,C=A
	rs1172956 1	rs7745481 5	chr4:107018 793	(A/C)	0.0736	75593	0.985 4	0.971	T=A,C=C
	rs1172956 1	rs2859781 5	chr4:107020 234	(T/C)	0.0736	77034	0.985 4	0.971	T=T,C=C
	rs1172956 1	rs2882329 4	chr4:107026 693	(C/T)	0.0746	83493	1	0.985 6	T=C,C=T
	rs1172956 1	rs2878639 7	chr4:107032 979	(T/G)	0.0746	89779	1	0.985 6	T=T,C=G
	rs1172956 1	rs2864879 6	chr4:107037 155	(G/C)	0.0746	93955	1	0.985 6	T=G,C=C
	rs1172956 1	rs1405172 13	chr4:107038 130	(C/-)	0.0765	94930	1	0.957 9	T=C,C=-
	rs1172956 1	rs2878671 2	chr4:107041 195	(A/G)	0.0746	97995	1	0.985 6	T=A,C=G
	rs1172956 1	rs1858258 31	chr4:107041 846	(C/A)	0.0746	98646	1	0.985 6	T=C,C=A
[0311]	rs1172956 1	rs2889024 6	chr4:107046 012	(C/G)	0.0746	10281 2	1	0.985 6	T=C,C=G
	rs1172956 1	rs1165131 84	chr4:107052 399	(A/G)	0.0785	10919 9	1	0.931 7	T=A,C=G
	rs1172956 1	rs1001062 2	chr4:107064 347	(A/G)	0.0785	12114 7	1	0.931 7	T=A,C=G
	rs1172956 1	rs2884347 6	chr4:107074 493	(G/A)	0.0785	13129 3	1	0.931 7	T=G,C=A
	rs1172956 1	rs2884856 8	chr4:107083 274	(C/A)	0.0785	14007 4	1	0.931 7	T=C,C=A
	rs1172956 1	rs1001071 2	chr4:107087 041	(G/A)	0.0785	14384 1	1	0.931 7	T=G,C=A
	rs1172956 1	rs2885298 0	chr4:107108 590	(T/C)	0.0785	16539 0	1	0.931 7	T=T,C=C
	rs1172956 1	rs5772319 43	chr4:107118 572	(A/G)	0.0785	17537 2	1	0.931 7	T=A,C=G
	rs1172956 1	rs7434996 2	chr4:107121 289	(T/A)	0.0785	17808 9	1	0.931 7	T=T,C=A
	rs1172956 1	rs1002601 1	chr4:107125 358	(A/C)	0.0785	18215 8	1	0.931 7	T=A,C=C
	rs1172956 1	rs2866883 4	chr4:107131 465	(G/A)	0.0785	18826 5	1	0.931 7	T=G,C=A

rs11729561	rs13258128	chr4:107136176	(G/A)	0.0785	192976	1	0.9317	T=G,C=A
rs11729561	rs191250332	chr4:107138855	(A/T)	0.0785	195655	1	0.9317	T=A,C=T
rs11729561	rs11729801	chr4:107158823	(C/T)	0.0785	215623	1	0.9317	T=C,C=T
rs11729561	rs76805843	chr4:107159508	(A/G)	0.0785	216308	1	0.9317	T=A,C=G
rs11729561	rs9996386	chr4:107163773	(T/C)	0.0785	220573	1	0.9317	T=T,C=C
rs11729561	rs100330660	chr4:107175191	(C/T)	0.0785	231991	1	0.9317	T=C,C=T
rs11729561	rs78279936	chr4:107179034	(T/A)	0.0785	235834	1	0.9317	T=T,C=A
rs11729561	rs102134345	chr4:107185588	(A/C)	0.0785	242388	1	0.9317	T=A,C=C
rs11729561	rs28432701	chr4:107206834	(G/A)	0.0785	263634	1	0.9317	T=G,C=A
rs11729561	rs28600674	chr4:107207836	(T/G)	0.0785	264636	1	0.9317	T=T,C=G
rs11729561	rs100098723	chr4:107222264	(C/T)	0.0785	279064	1	0.9317	T=C,C=T
rs11729561	rs7356173	chr4:107223219	(T/C)	0.0785	280019	1	0.9317	T=T,C=C
rs11729561	rs284085332	chr4:107228745	(G/A)	0.0775	285545	0.9854	0.9172	T=G,C=A
rs11729561	rs287229623	chr4:107232881	(T/C)	0.0785	289681	1	0.9317	T=T,C=C
rs11729561	rs115447776	chr4:107236833	(C/T)	0.0795	293633	1	0.919	T=C,C=T
rs11729561	rs143098221	chr4:107242218	(A/G)	0.0785	299018	0.9853	0.9046	T=A,C=G
rs11729561	rs9995260	chr4:107242748	(C/G)	0.0785	299548	0.9853	0.9046	T=C,C=G
rs11729561	rs114592099	chr4:107243136	(G/A)	0.0785	299936	0.9853	0.9046	T=G,C=A
rs11729561	rs286152007	chr4:107248029	(G/A)	0.0785	304829	0.9853	0.9046	T=G,C=A
rs11729561	rs6820647	chr4:107268203	(G/A)	0.0785	325003	0.9853	0.9046	T=G,C=A
rs1172956	rs7686037	chr4:107271	(T/C)	0.0785	32803	0.985	0.904	T=T,C=C

[0312]

[0313]

1	2	232			2	3	6	
rs11729561	rs148911649	chr4:107275349	(ATC/-)	0.0785	332149	0.9853	0.9046	T=ATC,C=-
rs11729561	rs7682001	chr4:107276380	(G/A)	0.0785	333180	0.9853	0.9046	T=G,C=A
rs11729561	rs75431821	chr4:107279518	(T/C)	0.0785	336318	0.9853	0.9046	T=T,C=C
rs11729561	rs146578076	chr4:107288993	(-/AAGT)	0.0775	345793	0.9707	0.8901	T=-,C=AAGT
rs657152	rs8176719	chr9:136132908	(-/C)	0.3946	-6357	0.9958	0.9713	C=-,A=C
rs657152	rs687621	chr9:136137065	(A/G)	0.3708	-2200	0.9955	0.8775	C=A,A=G
rs657152	rs687289	chr9:136137106	(G/A)	0.3718	-2159	0.9955	0.8812	C=G,A=A
rs657152	rs576123	chr9:136144308	(T/C)	0.3698	5043	0.9955	0.8737	C=T,A=C
rs657152	rs61457395	chr9:136145907	(-/A)	0.3708	6642	1	0.8854	C=-,A=A
rs657152	rs367689313	chr9:136145993	(AGAAGGGAAATTAATAAATATT/-)	0.3698	6728	1	0.8816	C=AGAAGGGAAATTAATAAATATTT,A=-
rs657152	rs8176645	chr9:136149098	(T/A)	0.3966	9833		0.9876	C=T,A=A
部分 C								
rs115492982	rs7543314	chr1:150271247	(G/A)	0.002	-309	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs3738322	chr1:150272038	(G/A)	0.002	482	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs16835865	chr1:150270667	(C/T)	0.002	-889	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs73013119	chr1:150272447	(A/G)	0.002	891	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs112587175	chr1:150273621	(C/A)	0.002	2065	1	1	G=C,A=A
rs115492982	rs56965166	chr1:150269187	(A/T)	0.002	-2369	1	1	G=A,A=T
rs115492982	rs16830437	chr1:150266903	(T/C)	0.002	-4653	1	1	G=T,A=C

	rs115492982	rs16835791	chr1:150265839	(A/C)	0.002	-5717	1	1	G=A,A=C
	rs115492982	rs143549387	chr1:150277642	(A/-)	0.002	6086	1	1	G=A,A=-
	rs115492982	rs16835782	chr1:150265360	(A/G)	0.002	-6196	1	1	G=A,A=G
	rs115492982	rs369956581	chr1:150264667	(T/-)	0.002	-6889	1	1	G=T,A=-
	rs115492982	rs73011400	chr1:150264215	(A/G)	0.002	-7341	1	1	G=A,A=G
	rs115492982	rs16835911	chr1:150279333	(A/C)	0.002	7777	1	1	G=A,A=C
	rs115492982	rs57361164	chr1:150261893	(A/G)	0.002	-9663	1	1	G=A,A=G
	rs115492982	rs73013129	chr1:150281404	(T/C)	0.002	9848	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs112097040	chr1:150283854	(C/T)	0.002	12298	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs146795912	chr1:150285359	(G/A)	0.002	13803	1	1	G=G,A=A
[0314]	rs115492982	rs113720135	chr1:150285600	(G/A)	0.002	14044	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs60531845	chr1:150285818	(C/T)	0.002	14262	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs3054393	chr1:150256412	(-/TTTATT)	0.002	-15144	1	1	G=-,A=TTTATT
	rs115492982	rs16835708	chr1:150253872	(C/G)	0.002	-17684	1	1	G=C,A=G
	rs115492982	rs112511224	chr1:150289455	(C/A)	0.002	17899	1	1	G=C,A=A
	rs115492982	rs142046449	chr1:150290133	(C/T)	0.002	18577	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs168356999	chr1:150252247	(T/C)	0.002	-19309	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs585162661	chr1:150290969	(C/T)	0.002	19413	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs749535112	chr1:150251816	(T/A)	0.002	-19740	1	1	G=T,A=A
	rs115492982	rs794846822	chr1:150292342	(C/T)	0.002	20786	1	1	G=C,A=T
	rs1154929	rs7301506	chr1:150293	(A/G)	0.002	21860	1	1	G=A,A=G

[0315]

82	3	416						
rs115492982	rs113579391	chr1:150247103	(C/T)	0.002	-24453	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs73011384	chr1:150246411	(C/T)	0.002	-25145	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs60758881	chr1:150297241	(T/C)	0.002	25685	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs114657335	chr1:150298649	(C/G)	0.002	27093	1	1	G=C,A=G
rs115492982	rs587687867	chr1:150244075	(G/A)	0.002	-27481	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs111644778	chr1:150243179	(C/T)	0.002	-28377	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs2275779	chr1:150300507	(A/G)	0.002	28951	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs4926420	chr1:150303244	(T/C)	0.002	31688	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs112431552	chr1:150303670	(A/G)	0.002	32114	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs112265199	chr1:150303734	(C/G)	0.002	32178	1	1	G=C,A=G
rs115492982	rs6700607	chr1:150304107	(T/G)	0.002	32551	1	1	G=T,A=G
rs115492982	rs587595457	chr1:150237837	(T/C)	0.002	-33719	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs80215841	chr1:150306471	(A/G)	0.002	34915	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs60456922	chr1:150236472	(C/T)	0.002	-35084	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs6679726	chr1:150308908	(G/A)	0.002	37352	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs58373639	chr1:150309640	(A/T)	0.002	38084	1	1	G=A,A=T
rs115492982	rs6700009	chr1:150310159	(A/C)	0.002	38603	1	1	G=A,A=C
rs115492982	rs73015081	chr1:150313761	(T/C)	0.002	42205	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs373322282	chr1:150227390	(ATGGA/-)	0.002	-44166	1	1	G=ATGGA,A=-
rs115492982	rs16836130	chr1:150316265	(A/C)	0.002	44709	1	1	G=A,A=C

	rs115492982	rs16836139	chr1:150318369	(G/A)	0.002	46813	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs111863435	chr1:150223285	(C/T)	0.002	-48271	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs57163995	chr1:150320622	(G/A)	0.002	49066	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs3737319	chr1:150321798	(T/G)	0.002	50242	1	1	G=T,A=G
	rs115492982	rs111334066	chr1:150219183	(C/A)	0.002	-52373	1	1	G=C,A=A
	rs115492982	rs116262820	chr1:150218023	(C/T)	0.002	-53533	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs587674887	chr1:150215634	(A/C)	0.002	-55922	1	1	G=A,A=C
	rs115492982	rs2015955	chr1:150327788	(C/T)	0.002	56232	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs2015966	chr1:150327847	(G/A)	0.002	56291	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs111275178	chr1:150213525	(G/A)	0.002	-58031	1	1	G=G,A=A
[0316]	rs115492982	rs73015095	chr1:150329821	(G/T)	0.002	58265	1	1	G=G,A=T
	rs115492982	rs200378817	chr1:150329986	(-/TT)	0.002	58430	1	1	G=-,A=TT
	rs115492982	rs73015096	chr1:150331437	(G/A)	0.002	59881	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs112896715	chr1:150333692	(G/A)	0.002	62136	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs168364402	chr1:150338613	(T/C)	0.002	67057	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs149553874	chr1:150341202	(A/G)	0.002	69646	1	1	G=A,A=G
	rs115492982	rs730170006	chr1:150341765	(G/A)	0.002	70209	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs3850843	chr1:150348335	(A/G)	0.002	76779	1	1	G=A,A=G
	rs115492982	rs148424403	chr1:150349418	(G/A)	0.002	77862	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs168365706	chr1:150351001	(T/C)	0.002	79445	1	1	G=T,A=C
	rs1154929	rs7301707	chr1:150353	(T/C)	0.002	81447	1	1	G=T,A=C

	82	3	003						
	rs115492982	rs16836594	chr1:150354584	(T/C)	0.002	83028	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs16836601	chr1:150356343	(T/C)	0.002	84787	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs60459288	chr1:150356425	(A/G)	0.002	84869	1	1	G=A,A=G
	rs115492982	rs145792768	chr1:150356925	(C/-)	0.002	85369	1	1	G=C,A=-
	rs115492982	rs200485038	chr1:150360844	(TATACACA/-)	0.002	89288	1	1	G=TATACACA,A=-
	rs115492982	rs145326563	chr1:150176573	(G/A)	0.002	-94983	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs593670661	chr1:150368788	(C/T)	0.002	97232	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs759095866	chr1:150174286	(T/C)	0.002	-97270	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs569094944	chr1:150368879	(G/T)	0.002	97323	1	1	G=G,A=T
[0317]	rs115492982	rs568825005	chr1:150371505	(G/T)	0.002	99949	1	1	G=G,A=T
	rs115492982	rs767117512	chr1:150371599	(T/C)	0.002	100043	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs112294023	chr1:150374142	(C/T)	0.002	102586	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs596397978	chr1:150374712	(G/A)	0.002	103156	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs146199040	chr1:150167946	(C/T)	0.002	-103610	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs730170866	chr1:150376628	(T/C)	0.002	105072	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs587746671	chr1:150166093	(G/A)	0.002	-105463	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs761762441	chr1:150379851	(G/T)	0.002	108295	1	1	G=G,A=T
	rs115492982	rs168367866	chr1:150380364	(C/G)	0.002	108808	1	1	G=C,A=G
	rs115492982	rs111982037	chr1:150380739	(C/G)	0.002	109183	1	1	G=C,A=G
	rs115492982	rs800295466	chr1:150160082	(A/G)	0.002	-111474	1	1	G=A,A=G

	rs115492982	rs145119256	chr1:150383919	(A/G)	0.002	112363	1	1	G=A,A=G
	rs115492982	rs73017092	chr1:150384576	(G/T)	0.002	113020	1	1	G=G,A=T
	rs115492982	rs4926430	chr1:150385500	(G/A)	0.002	113944	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs144073030	chr1:150385864	(G/A)	0.002	114308	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs6688983	chr1:150157150	(C/T)	0.002	-114406	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs111802234	chr1:150386950	(G/-)	0.002	115394	1	1	G=G,A=-
	rs115492982	rs115006285	chr1:150155187	(C/T)	0.002	-116369	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs370281030	chr1:150388745	(TGA/-)	0.002	117189	1	1	G=TGA,A=-
	rs115492982	rs59378360	chr1:150391946	(A/G)	0.002	120390	1	1	G=A,A=G
	rs115492982	rs112490454	chr1:150392392	(A/G)	0.002	120836	1	1	G=A,A=G
[0318]	rs115492982	rs800123113	chr1:150147374	(T/A)	0.002	-124182	1	1	G=T,A=A
	rs115492982	rs113371939	chr1:150396417	(C/G)	0.002	124861	1	1	G=C,A=G
	rs115492982	rs147729724	chr1:150397877	(T/C)	0.002	126321	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs59662772	chr1:150398202	(G/A)	0.002	126646	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs7550339	chr1:150140661	(C/T)	0.002	-130895	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs77778882	chr1:150140581	(A/G)	0.002	-130975	1	1	G=A,A=G
	rs115492982	rs107888770	chr1:150140540	(A/C)	0.002	-131016	1	1	G=C,A=A
	rs115492982	rs1382572	chr1:150139471	(T/C)	0.002	-132085	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs730171002	chr1:150403756	(G/A)	0.002	132200	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs112235324	chr1:150404205	(T/C)	0.002	132649	1	1	G=T,A=C
	rs1154929	rs7302086	chr1:150134	(G/A)	0.002	-13666	1	1	G=G,A=A

	82	0	895			1			
	rs115492982	rs6685607	chr1:150134341	(G/A)	0.002	-137215	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs111400442	chr1:150410258	(G/A)	0.002	138702	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs113274217	chr1:150410365	(C/T)	0.002	138809	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs60527237	chr1:150131893	(C/T)	0.002	-139663	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs57971032	chr1:150411292	(G/A)	0.002	139736	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs113408614	chr1:150411507	(C/T)	0.002	139951	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs6681679	chr1:150130526	(C/T)	0.002	-141030	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs149608182	chr1:150416426	(G/A)	0.002	144870	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs149443445	chr1:150126326	(-/CT)	0.002	-145230	1	1	G=-,A=CT
[0319]	rs115492982	rs168369443	chr1:150418796	(C/T)	0.002	147240	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs112272272	chr1:150419395	(T/C)	0.002	147839	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs73019017	chr1:150421654	(T/C)	0.002	150098	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs73019018	chr1:150421965	(T/C)	0.002	150409	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs73019020	chr1:150422271	(G/A)	0.002	150715	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs73019021	chr1:150422548	(T/A)	0.002	150992	1	1	G=T,A=A
	rs115492982	rs6680391	chr1:150424182	(A/G)	0.002	152626	1	1	G=A,A=G
	rs115492982	rs7532297	chr1:150117691	(A/G)	0.002	-153865	1	1	G=A,A=G
	rs115492982	rs77553465	chr1:150427507	(G/A)	0.002	155951	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs7517537	chr1:150114083	(C/T)	0.002	-157473	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs371028395	chr1:150430107	(A/-)	0.002	158551	1	1	G=A,A=-

	rs115492982	rs73019027	chr1:150430552	(C/T)	0.002	158996	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs113104968	chr1:150109281	(C/T)	0.002	-162275	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs12090508	chr1:150107793	(A/G)	0.002	-163763	1	1	G=A,A=G
	rs115492982	rs57272513	chr1:150436496	(A/G)	0.002	164940	1	1	G=A,A=G
	rs115492982	rs73019028	chr1:150437283	(G/C)	0.002	165727	1	1	G=G,A=C
	rs115492982	rs111536367	chr1:150438467	(C/A)	0.002	166911	1	1	G=C,A=A
	rs115492982	rs35766167	chr1:150103818	(T/-)	0.002	-167738	1	1	G=-,A=T
	rs115492982	rs112640811	chr1:150097784	(G/A)	0.002	-173772	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs12082615	chr1:150097384	(A/C)	0.002	-174172	1	1	G=A,A=C
	rs115492982	rs7530672	chr1:150096444	(G/A)	0.002	-175112	1	1	G=G,A=A
[0320]	rs115492982	rs13057	chr1:150448688	(G/T)	0.002	177132	1	1	G=G,A=T
	rs115492982	rs6677707	chr1:150092918	(A/G)	0.002	-178638	1	1	G=A,A=G
	rs115492982	rs7533714	chr1:150092086	(T/C)	0.002	-179470	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs9727702	chr1:150090669	(G/A)	0.002	-180887	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs11205328	chr1:150087865	(T/C)	0.002	-183691	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs113887124	chr1:150456665	(G/A)	0.002	185109	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs3840448	chr1:150459893	(TGTT/-)	0.002	188337	1	1	G=TGTT,A=-
	rs115492982	rs2275245	chr1:150460348	(C/T)	0.002	188792	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs3839012	chr1:150461761	(C/-)	0.002	190205	1	1	G=C,A=-
	rs115492982	rs871527	chr1:150462088	(C/G)	0.002	190532	1	1	G=C,A=G
	rs1154929	rs1062487	chr1:150463	(-/AA)	0.002	19197	1	1	G=-,A=AA

	82	5	530			4			
	rs115492982	rs142587704	chr1:150078791	(CTC/-)	0.002	-192765	1	1	G=CTC,A=-
	rs115492982	rs111842933	chr1:150465271	(G/A)	0.002	193715	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs143706301	chr1:150467213	(-/A)	0.002	195657	1	1	G=-,A=A
	rs115492982	rs953127	chr1:150469256	(G/T)	0.002	197700	1	1	G=G,A=T
	rs115492982	rs112820016	chr1:150071489	(C/T)	0.002	-200067	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs587637589	chr1:150476115	(TA/-)	0.002	204559	1	1	G=TA,A=-
	rs115492982	rs285419119	chr1:150476117	(A/G)	0.002	204561	1	1	G=A,A=G
	rs115492982	rs120585254	chr1:150066384	(C/T)	0.002	-205172	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs3834087	chr1:150478538	(GAG/-)	0.002	206982	1	1	G=GAG,A=-
[0321]	rs115492982	rs111414303	chr1:150063936	(G/A)	0.002	-207620	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs730190554	chr1:150485599	(G/A)	0.002	214043	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs795958455	chr1:150055388	(T/A)	0.002	-216168	1	1	G=T,A=A
	rs115492982	rs783125411	chr1:150487797	(C/A)	0.002	216241	1	1	G=C,A=A
	rs115492982	rs584194446	chr1:150490370	(C/T)	0.002	218814	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs113872537	chr1:150493557	(G/A)	0.002	222001	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs795243211	chr1:150495269	(T/C)	0.002	223713	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs112053255	chr1:150044324	(G/A)	0.002	-227232	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs112053254	chr1:150041872	(G/T)	0.002	-229684	1	1	G=T,A=G
	rs115492982	rs112053253	chr1:150041871	(C/A)	0.002	-229685	1	1	G=A,A=C
	rs115492982	rs147106269	chr1:150502105	(G/A)	0.002	230549	1	1	G=G,A=A

	rs115492982	rs9887866	chr1:150039267	(T/C)	0.002	-232289	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs77173601	chr1:150505070	(G/A)	0.002	233514	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs6657478	chr1:150507567	(A/G)	0.002	236011	1	1	G=A,A=G
	rs115492982	rs78006356	chr1:150032621	(C/T)	0.002	-238935	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs113085079	chr1:150512512	(G/T)	0.002	240956	1	1	G=G,A=T
	rs115492982	rs6687257	chr1:150029702	(T/C)	0.002	-241854	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs139447592	chr1:150513837	(G/T)	0.002	242281	1	1	G=G,A=T
	rs115492982	rs145793287	chr1:150514145	(C/T)	0.002	242589	1	1	G=C,A=T
	rs115492982	rs7514515	chr1:150517312	(G/C)	0.002	245756	1	1	G=G,A=C
	rs115492982	rs75513680	chr1:150021709	(G/A)	0.002	-249847	1	1	G=G,A=A
[0322]	rs115492982	rs57507911	chr1:150523982	(AG/-)	0.002	252426	1	1	G=AG,A=-
	rs115492982	rs61684558	chr1:150524277	(G/A)	0.002	252721	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs144832337	chr1:150531320	(G/A)	0.002	259764	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs140930998	chr1:150011383	(G/A)	0.002	-260173	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs147310031	chr1:150011375	(G/A)	0.002	-260181	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs116614291	chr1:150531959	(G/A)	0.002	260403	1	1	G=G,A=A
	rs115492982	rs79568347	chr1:150006818	(T/C)	0.002	-264738	1	1	G=T,A=C
	rs115492982	rs145686348	chr1:150558152	(G/T)	0.002	286596	1	1	G=G,A=T
	rs115492982	rs142892208	chr1:150560164	(A/-)	0.002	288608	1	1	G=A,A=-
	rs115492982	rs6691535	chr1:150568894	(A/G)	0.002	297338	1	1	G=A,A=G
	rs1154929	rs1430040	chr1:150582	(G/A)	0.002	31131	1	1	G=G,A=A

[0323]

82	68	871			5			
rs115492982	rs74124941	chr1:150588009	(G/A)	0.002	316453	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs587647594	chr1:150601298	(G/T)	0.002	329742	1	1	G=G,A=T
rs115492982	rs74124944	chr1:150603752	(T/A)	0.002	332196	1	1	G=T,A=A
rs115492982	rs75508758	chr1:150604410	(A/G)	0.002	332854	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs145393663	chr1:150605772	(C/T)	0.002	334216	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs57025631	chr1:150607284	(G/T)	0.002	335728	1	1	G=G,A=T
rs115492982	rs74124966	chr1:150609082	(G/A)	0.002	337526	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs139726900	chr1:150612476	(G/A)	0.002	340920	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs1877469	chr1:150619602	(T/C)	0.002	348046	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs1151917	chr1:150622696	(T/A)	0.002	351140	1	1	G=T,A=A
rs115492982	rs1241578	chr1:150628365	(A/C)	0.002	356809	1	1	G=A,A=C
rs115492982	rs1241579	chr1:150630869	(T/C)	0.002	359313	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs1707158	chr1:150633833	(A/G)	0.002	362277	1	1	G=A,A=G
rs115492982	rs2458393	chr1:150634596	(G/A)	0.002	363040	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs1241575	chr1:150646372	(A/T)	0.002	374816	1	1	G=A,A=T
rs115492982	rs73008805	chr1:150676968	(T/C)	0.002	405412	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs57127659	chr1:150684117	(C/T)	0.002	412561	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs73008807	chr1:150687686	(G/T)	0.002	416130	1	1	G=G,A=T
rs115492982	rs587594230	chr1:150700505	(G/A)	0.002	428949	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs192267029	chr1:150702269	(G/C)	0.002	430713	1	1	G=G,A=C

[0324]

rs115492982	rs113739463	chr1:150714363	(G/C)	0.002	442807	1	1	G=G,A=C
rs115492982	rs73008818	chr1:150718179	(G/A)	0.002	446623	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs112325265	chr1:150727987	(G/A)	0.002	456431	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs113422136	chr1:150733416	(G/A)	0.002	461860	1	1	G=G,A=A
rs115492982	rs28675769	chr1:150736807	(C/T)	0.002	465251	1	1	G=C,A=T
rs115492982	rs112049924	chr1:150748342	(T/C)	0.002	476786	1	1	G=T,A=C
rs115492982	rs112037529	chr1:150757290	(G/C)	0.002	485734	1	1	G=G,A=C

[0325] 在一实施例中，分析了至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少20个、至少30个、至少40个、至少50个、至少60个、至少70个、至少80个、至少100个、至少120个、至少140个、至少160个、至少180个、至少200个、至少250个、至少300个或至少306个与对冠状病毒感染的严重反应相关的多态性。

[0326] 在一实施例中，所述至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少20个、至少30个、至少40个、至少50个、至少60个、至少70个、至少80个、至少100个、至少120个、至少140个、至少160个、至少180个、至少200个、至少250个、至少300个或至少306个与对冠状病毒感染的严重反应相关的多态性选自表1至3、5a或6、表1至6、8、19或22中提供的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

[0327] 在一实施例中，所述至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少20个、至少30个、至少40个、至少50个、至少60个、至少70个、至少80个、至少100个、至少120个、至少140个、至少160个、至少180个、至少200个、至少250个、至少300个或至少306个与对冠状病毒感染的严重反应相关的多态性选自在表1和表6a中提供的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

[0328] 在一实施例中，所述至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少20个、至少30个、至少40个、至少50个、至少60个、至少70个、至少80个、至少100个、至少120个、至少140个、至少160个、至少180个、至少200个、至少250个、至少300个或至少306个与对冠状病毒感染的严重反应相关的多态性选自在表1中提供的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

[0329] 在一实施例中，所述至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少20个、至少30个、至少40个、至少50个、至少60个、至少70个、至少80个、至少100个、至少120个、至少140个、至少160个、至少180个、至少200个、至少250个、至少300个或至少306个与对冠状病毒感染的严重反应相关的多态性选自在表2和表6a中提供的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

[0330] 在一实施例中，所述至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少20个、至少30个、至少40个或至少50个与对冠状病毒感染的严重反应相关的多态性选自表2和表6a中提供的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多

态性。

[0331] 在一实施例中，所述至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少20个、至少30个、至少40个或至少50个与对冠状病毒感染的严重反应相关的多态性选自表2中提供的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

[0332] 在一实施例中，所述至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少20个、至少30个、至少40个或至少50个与对冠状病毒感染的严重反应相关的多态性选自表3中提供的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

[0333] 在一实施例中，所述至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少20个、至少30个、至少40个、至少50个或至少60个与对冠状病毒感染的严重反应相关的多态性选自表4中提供的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性。

[0334] 在实施例中，本发明的方法涉及检测表2中提供的多态性中的每个多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性的存在。

[0335] 在实施例中，本发明的方法涉及检测表3中提供的多态性中的每个多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性的存在。

[0336] 在实施例中，本发明的方法涉及检测表4中提供的多态性中的每个多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性的存在。

[0337] 在实施例中，本发明的方法涉及检测表19中提供的多态性中的每个多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性的存在。

[0338] 在实施例中，本发明的方法涉及检测表22中提供的多态性中的每个多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性的存在。

[0339] 本领域技术人员容易鉴定与本文具体地提及的多态性连锁不平衡的多态性。表6a提供了表3中列出的多态性的连锁基因座的实例。表6b提供了表4中列出的多态性的连锁基因座的实例，其未在表6a中提供。本领域技术人员使用HAPMAP数据库可以非常容易地鉴定表1中列出的其它多态性的此类连锁多态性。

[0340] 当在每个表中相关时，A1或等位基因1是风险(次要等位基因)相关的等位基因。如本文所述，风险等位基因可以与风险的降低或增加相关。如本文所使用的，术语“A1”和“等位基因1”可互换使用。如本文所使用的，术语“A2”和“等位基因2”可互换使用。

[0341] 在一实施例中，如果所述方法包含rs11385942和/或rs657152的分析，则所述方法进一步包括检测在表1至6、8、19或22中的任一个中提供的至少一个其它多态性或与其连锁不平衡的多态性。

[0342] 计算复合相对风险“遗传风险”

[0343] 个体的“遗传风险”可以被定义为所评估的每个多态性的基因型相对风险值的乘积。然后，在罕见疾病模型下，可以使用对数加性风险模型来定义针对具有为1的相对风险值、OR和OR^2的多态性的三种基因型AA、AB和BB，其中OR是先前报道的高风险等位基因B与低风险等位基因A的疾病几率比。如果B等位基因具有频率(p)，则这些基因型的群体频率为$(1-p)^2$、$2p(1-p)$和p^2，假定哈迪-温伯格平衡(Hardy-Weinberg equilibrium)。然后可以对每个多态性的基因型相对风险值进行缩放，使得基于这些频率，群体中的平均相对风险为1。具体地，考虑到每个SNP的未缩放的群体平均相对风险：

[0344] $(\mu) = (1-p)^2+2p(1-p)OR+p^2OR^2$

[0345] 针对每个SNP的AA、AB和BB基因型，使用调整后的风险值1/μ、OR/μ和OR^2/μ。缺失的基因型被分配的相对风险为1。可以使用下式来定义遗传风险：

[0346] SNP_1 x SNP_2 x SNP_3 x SNP_4 x SNP_5 x SNP_6 x SNP_7 x SNP_8等。

[0347] 可以对非SNP多态性或其组合进行类似的计算。

[0348] 用于计算复合风险的替代方法描述于Mavaddat等人(2015)中。在此实例中，使用下式：

[0349] $PRS=\beta_1x_1+\beta_2x_2+....\beta_\kappa x_\kappa+\beta_n x_n$

[0350] 其中β_κ是SNPκ的次要等位基因的每等位基因对数几率比(OR)，并且x_κ是相同SNP的等位基因的数量(0、1或2)，n是SNP的总数并且PRS是多遗传风险评分(其也可以被称为复合SNP风险)。可以对非SNP多态性或其组合进行类似的计算。

[0351] 在替代实施例中，当计算遗传风险评分时，不使用每个风险等位基因的效应的量级。更具体地，使用如在WO 2005/086770中一般描述的等位基因计数。例如，在一个实施例中，如果受试者对于风险等位基因是纯合的，则所述受试者的评分为2，如果所述受试者对于风险等位基因是杂合的，则所述受试者的评分为1，并且如果所述受试者对于风险等位基因是纯合的，则所述受试者的评分为0。如本领域技术人员将理解的，可以使用替代值，如分别为1、0.5和0。

[0352] 在一实施例中，使用所分析的基因座的总可能数量中存在的风险等位基因的百分比来产生遗传风险评分。例如，在实例5中描述的64等位基因小组中，受试者可以具有最多128个风险等位基因。如果受试者具有这128个等位基因中的64个等位基因，则所述受试者将具有可以表示为0.5的总可能等位基因的50％。

[0353] 遗传风险评分可以表示为：

[0354] ln_风险＝-8.4953(即，模型截距)+0.1496×SNP％。则，风险＝exp(ln_风险)。

[0355] 在此实例中，风险是严重疾病的相对风险(例如，风险＝3.5的人与具有平均风险等位基因数量的人相比风险增加3.5倍)。exp(β)是风险等位基因增加1％的几率比。因此，exp(0.1496)＝1.16，这意指在SNP％增加1％的情况下，风险增加16％。在一实施例中，β系数(模型截距)介于-10.06391至-6.926615之间、或-9.5至-7.5之间、或-9至-8之间。在上式的一实施例中，针对风险等位基因的百分比对起始ln(风险)的调整为0.1237336至0.1755347、或0.16至0.14。

[0356] 在一实施例中，遗传风险是SNP风险因子(SNF)。在一个实施例中，SNF＝Σ(风险等位基因的数量x SNPβ系数)。

[0357] 人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的“风险”可以以相对风险(或风险比)的形式提供。

[0358] 在一实施例中，遗传风险评估获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的“相对风险”。相对风险(或风险比)，测量为具有特定特性(或暴露)的个体的疾病的发病率除以不具有所述特性的个体的疾病的发病率，指示所述特定暴露是增加还是降低风险。相对风险有助于鉴定与疾病相关的特性，但是由于风险(发病率)的频率被抵消，因此相对风险本身不是特别有助于指导筛查决策。

[0359] 在一实施例中，设定阈值以用于确定特定动作，如需要例行诊断测试、需要预防性

抗冠状病毒疗法、选择接种疫苗的人或需要施用抗冠状病毒疗法。例如，将使用本发明的方法确定的评分与预定阈值进行比较，并且如果评分高于阈值，则做出采取预定动作的推荐。设定此类阈值的方法现在已经在本领域中广泛使用，并且描述于例如US 20140018258中。

[0360] 临床风险评估

[0361] 在一实施例中，所述方法进一步包括对人类受试者进行临床风险评估；以及将临床风险评估和遗传风险评估组合以获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。临床风险评估程序可以包含从人类受试者获得临床信息。在其它实施例中，已经确定这些细节(如在受试者的医疗记录中)。

[0362] 可以用于产生临床风险评估的因素的实例包含但不限于从人类获得关于以下中的一项或多项的信息：年龄、对冠状病毒感染的严重反应的家族史、人种/种族、性别、身体质量指数、总胆固醇水平、收缩压和/或舒张压、吸烟状况、所述人类是否患有糖尿病、所述人类是否患有心血管疾病、所述受试者是否正在服用高血压药物、味觉丧失、嗅觉丧失和白细胞计数。

[0363] 在一实施例中，临床风险评估仅基于以下中的一项或多项或全部：年龄、身体质量指数、味觉丧失、嗅觉丧失和吸烟状况。

[0364] 在另一实施例中，临床风险评估仅基于以下中的一项或多项或全部：年龄、味觉丧失、嗅觉丧失和吸烟状况。

[0365] 在一实施例中，所述临床风险评估包含从所述受试者获得关于以下中的一项或多项或全部的信息：年龄、性别、人种/种族、血型、所述人类是否患有或曾患有自身免疫性疾病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有高血压、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。

[0366] 在一实施例中，临床风险评估至少包含年龄和性别。

[0367] 诸位发明人还已经发现，对仅依赖于临床因素的冠状病毒感染风险模型的严重反应提供了用于评估受试者对如SARS-CoV-2感染等冠状病毒感染产生严重反应的风险的有用风险判别。在需要快速做出决定的情况下和/或当遗传测试不容易获得时，此类测试可能特别有用。因此，在另一方面，本发明提供了一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法，所述方法包括对所述人类受试者进行临床风险评估，其中所述临床风险评估包括从所述受试者获得关于以下中的两项、三项、四项、五项或更多项或全部的信息：年龄、性别、人种/种族、身高、体重、血型、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有自身免疫性疾病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有免疫功能受损疾病、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有肝脏疾病、所述人类是否患有或曾患有高血压、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。

[0368] 在一实施例中，所述方法包括从所述受试者获得关于年龄和性别的信息。

[0369] 在一实施例中，所述方法包括从所述受试者获得关于以下的信息：年龄、性别、人种/种族、身高、体重、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有血液系统

癌症、所述人类是否患有或曾患有高血压、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。

[0370] 在一实施例中,所述方法包括从所述受试者获得关于以下的信息:年龄、性别、人种/种族、血型、身高、体重、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有高血压、所述人类是否患有或曾患有免疫功能受损疾病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有肝脏疾病、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。

[0371] 包含在测试中的呼吸系统疾病的实例是慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎和肺气肿。

[0372] 糖尿病可以是任何类型的糖尿病。

[0373] 在一实施例中,使用下式进行临床风险评估:

[0374] ln(风险)=模型截距

[0375] +OR如果应用临床因素一

[0376] +OR如果应用临床因素二

[0377] +OR如果应用临床因素三

[0378] +OR如果应用临床因素n。

[0379] 其中OR=几率比。

[0380] 在一实施例中,使用下式进行临床风险评估:

[0381] ln(风险)=模型截距

[0382] +OR如果年龄组=18至29岁或者

[0383] +OR如果年龄组=30至39岁或者

[0384] +OR如果年龄组=40至49岁或者

[0385] +OR如果年龄组=60至69岁或者

[0386] +OR如果年龄组=70+岁

[0387] +OR如果性别=男性

[0388] +OR如果种族=非白种人

[0389] +OR如果ABO血型=A或者

[0390] +OR如果ABO血型=B或者

[0391] +OR如果ABO血型=AB

[0392] +OR如果患有/曾患有自身免疫性疾病(即,类风湿性关节炎、狼疮或牛皮癣)=是

[0393] +OR如果患有/曾患有血液系统癌症=是

[0394] +OR如果患有/曾患有非血液系统癌症=是

[0395] +OR如果患有/曾患有糖尿病=是

[0396] +OR如果患有/曾患有高血压=是

[0397] +OR如果患有/曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)=是

[0398] 其中OR=几率比。

[0399] 使用上述公式,人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的相对风险为:风险=

$e^{ln(风险)}$。

[0400] 在一个实例中，使用下式进行临床风险评估：

[0401] ln(风险)＝-0.2645

[0402] +-1.3111如果年龄组＝18至29岁

[0403] +-0.8348如果年龄组＝30至39岁

[0404] +-0.4038如果年龄组＝40至49岁

[0405] +-0.0973如果年龄组＝60至69岁

[0406] +0.4419如果年龄组＝70+岁

[0407] +0.0855如果性别＝男性

[0408] +0.0404如果种族＝非白种人

[0409] +-0.0614如果ABO血型＝A

[0410] +0.2039如果ABO血型＝B

[0411] +-0.5541如果ABO血型＝AB

[0412] +0.5424如果患有/曾患有自身免疫性疾病(即，类风湿性关节炎、狼疮或牛皮癣)＝是

[0413] +1.0104 如果患有/曾患有血液系统癌症＝是

[0414] +0.2436 如果患有/曾患有非血液系统癌症＝是

[0415] +0.3863 如果患有/曾患有糖尿病＝是

[0416] +0.3064 如果患有/曾患有高血压＝是

[0417] +1.2642 如果患有/曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)＝是

[0418] 在上式的一实施例中，起始ln(风险)(模型截距)为-0.5284至1.5509、或-0.16至-0.36。

[0419] 在上式的一实施例中，针对年龄为18至29的起始ln(风险)的调整为-1.5至-1、或-1.4至-1.2。

[0420] 在上式的一实施例中，针对年龄为30至39的起始ln(风险)的调整为-1至-0.7、或-0.9至-0.8。

[0421] 在上式的一实施例中，针对年龄为40至49的起始ln(风险)的调整为-0.6至-0.2、或-0.45至-0.35。

[0422] 在上式的一实施例中，针对年龄为60至69的起始ln(风险)的调整为-0.4021263至0.2075385、或-0.19至0.09。

[0423] 在上式的一实施例中，针对年龄为70+的起始ln(风险)的调整为0.1504677至0.73339、或0.34至0.54。

[0424] 在上式的一实施例中，针对男性的起始ln(风险)的调整为-0.140599至0.3115929、或-0.3至0.19。

[0425] 在上式的一实施例中，针对非白种人的起始ln(风险)的调整为-0.3029713至0.3837958、或-0.06至0.14。

[0426] 在上式的一实施例中，针对A血型的起始ln(风险)的调整为-0.3018427至0.1791056、或-0.16至0.04。

[0427] 在上式的一实施例中，针对B血型的起始ln(风险)的调整为-0.1817567至

0.5895909、或0.1至0.3。

[0428] 在上式的一实施例中，针对AB血型的起始ln(风险)的调整为-1.172319至0.0641862、或-0.45至-0.65。

[0429] 在上式的一实施例中，针对患有或曾患有类风湿性关节炎、狼疮或牛皮癣的人类对起始ln(风险)的调整为-0.0309265至1.115784、或0.44至0.64。

[0430] 在上式的一实施例中，针对患有或曾患有血液系统癌症的人类对起始ln(风险)的调整为0.1211918至1.899663、或0.9至1.1。

[0431] 在上式的一实施例中，针对患有或曾患有非血液系统癌症的人类对起始ln(风险)的调整为-0.0625866至0.5498824、或0.14至0.34。

[0432] 在上式的一实施例中，针对患有或曾患有糖尿病的人类对起始ln(风险)的调整为0.0624018至0.7101834、或0.28至0.48。

[0433] 在上式的一实施例中，针对患有或曾患有高血压的人类对起始ln(风险)的调整为0.0504567至0.5623362、或0.1至0.3。

[0434] 在上式的一实施例中，针对患有或曾患有呼吸系统疾病(不包含哮喘)的人类对起始ln(风险)的调整为0.9775684至1.550944、或1.16至1.36。

[0435] 本发明提供了一种用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法，所述方法包括对所述人类受试者进行临床风险评估，其中所述临床风险评估涉及至少确定所述受试者的年龄和性别并且产生评分。在一实施例中，所述方法进一步包括将所述评分与预定阈值进行比较，其中如果所述评分等于或高于所述阈值，则评估所述受试者为有对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

[0436] 在一个实施例中，受试者的年龄介于50岁与84岁之间，并且被询问所述受试者的年龄和性别。

[0437] 在一实施例中，所述方法包括确定对数几率(LO)。例如，可以使用下式计算LO：

[0438] LO＝X+Σ临床β系数

[0439] 在一实施例中，X为-2.25至-1.25、或-2或-1.5。在一实施例中，X为-1.749562。

[0440] 在一实施例中，确定相对风险。在一实施例中，使用下式确定相对风险：

[0441] 相对风险＝e^{LO}

[0442] 在一实施例中，确定概率。在一实施例中，使用下式确定概率：

[0443] 概率＝$e^{LO}/(1+e^{LO})$

[0444] “e”是作为自然对数的底的数学常数。

[0445] 在一实施例中，将通过上式获得的概率乘以100，以获得对冠状病毒感染(如需要住院)的严重反应的可能性百分比。

[0446] 在一实施例中，如果受试者的年龄介于50岁与64岁之间，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数。

[0447] 在一实施例中，如果受试者的年龄介于65岁与69岁之间，则为所述受试者分配0至1、或0.25至0.75或0.4694892的β系数。

[0448] 在一实施例中，如果受试者的年龄介于70岁与74岁之间，则为所述受试者分配0.5至1.5、或0.75至1.25或1.006561的β系数。

[0449] 在一实施例中，如果受试者的年龄介于75岁与79岁之间，则为所述受试者分配0.9

至1.9、或1.15至1.65或1.435318的β系数。

[0450] 在一实施例中，如果受试者的年龄介于80岁与84岁之间，则为所述受试者分配1.1至2.1、或1.35至1.85或1.599188的β系数。

[0451] 在一实施例中，如果受试者是女性，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数。

[0452] 在一实施例中，如果受试者是男性，则为所述受试者分配-0.1至0.9、或0.15至0.65、或0.3911169的β系数。

[0453] 在一实施例中，使用上面在每个标准中提供的最后一个值。

[0454] 在一实施例中，临床风险评估包含从受试者获得关于以下中的一项或多项或全部的信息：年龄、性别、人种/种族、身高、体重、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有高血压、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。

[0455] 在一实施例中，评估上述因素中的每个因素，并且

[0456] • LO＝X+∑临床β系数，其中X为-1.8至-0.8、或-1.6、或-1.15、或-1.36523；

[0457] • 如果受试者的年龄介于50岁与69岁之间，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0458] • 如果受试者的年龄介于70岁与74岁之间，则为所述受试者分配.1至1.1、或0.35至0.85、或0.5747727的β系数；

[0459] • 如果受试者的年龄介于75岁与79岁之间，则为所述受试者分配0.3至1.3、或-0.55至1.05、或0.8243711的β系数；

[0460] • 如果受试者的年龄介于18岁与29岁之间，则为所述受试者分配-2.3至-0.3、或-0.18至-0.8、或-1.3111的β系数；

[0461] • 如果受试者的年龄介于30岁与39岁之间，则为所述受试者分配-1.8至0.2、或-1.23至-0.3、或-0.8348的β系数；

[0462] • 如果受试者的年龄介于40岁与49岁之间，则为所述受试者分配-1.4至0.6、或-0.9至-0.1、或-0.4038的β系数；

[0463] • 如果受试者的年龄介于80岁与84岁之间，则为所述受试者分配0.5至1.5、或0.25至1.25、或1.013973的β系数；

[0464] • 如果受试者是女性，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0465] • 如果受试者是男性，则为所述受试者分配-0.25至0.75、或0至0.5、或0.2444891的β系数；

[0466] • 如果受试者是白种人，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0467] • 如果受试者是除了白种人之外的种族，则为所述受试者分配-0.2至0.8、或0.05至1.55、或0.29311的β系数；

[0468] • 所述受试者的身高(以米(m)为单位)和体重(以千克(kg)为单位)应用于下式：[(10x m^2)/kg]x-1.1至2.1、或-1.35至-1.85、或-1.602056，以提供要分配的β系数；

[0469] • 如果受试者曾经被诊断为患有脑血管疾病，则为所述受试者分配-0.1至0.9、或0.15至0.65、或0.4041337的β系数；

[0470] • 如果受试者从未被诊断为患有脑血管疾病，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0471] • 如果受试者曾经被诊断为患有慢性肾脏疾病，则为所述受试者分配0.2至1.2、或0.55至0.95、或0.6938494的β系数；

[0472] • 如果受试者从未被诊断为患有慢性肾脏疾病，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0473] • 如果受试者曾经被诊断为患有糖尿病，则为所述受试者分配-0.1至0.9、或0.15至0.65、或0.4297612的β系数；

[0474] • 如果受试者从未被诊断为患有糖尿病，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0475] • 如果受试者曾经被诊断为患有血液系统癌症，则为所述受试者分配0.5至1.5、或0.75至1.25、或1.003877的β系数；

[0476] • 如果受试者从未被诊断为患有血液系统癌症，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0477] • 如果受试者曾经被诊断为患有高血压，则为所述受试者分配-0.2至0.8、或0.05至1.55或0.2922307的β系数；

[0478] • 如果受试者从未被诊断为患有高血压，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0479] • 如果受试者曾经被诊断为患有非血液系统癌症，则为所述受试者分配-0.25至1、或0至0.5、或0.2558464的β系数；

[0480] • 如果受试者从未被诊断为患有非血液系统癌症，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0481] • 如果受试者曾经被诊断为患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)，则为所述受试者分配0.7至1.7、或0.95至1.45、或1.173753的β系数；并且

[0482] • 如果受试者曾经被诊断为患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0483] 在一实施例中，使用上面在每个标准中提供的最后一个值。

[0484] 在一实施例中，所述临床风险评估包含从所述受试者获得关于以下中的一项或多项或全部的信息：年龄、性别、人种/种族、血型、身高、体重、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有高血压、所述人类是否患有或曾患有免疫功能受损疾病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有肝脏疾病、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。

[0485] 在一实施例中，评估上述因素中的每个因素，并且

[0486] • LO＝X+∑临床β系数，其中X为-2至-1.5、或-1.75、或-1.25、或-1.469939；

[0487] • 如果受试者的年龄介于50岁与64岁之间，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-

0.25至0.25、或0的β系数；

[0488] • 如果受试者的年龄介于65岁与69岁之间，则为所述受试者分配-0.3至0.7、或-0.05至0.45、或0.1677566的β系数；

[0489] • 如果受试者的年龄介于70岁与74岁之间，则为所述受试者分配0.1至1.1、或0.35至1.85、或0.6352682的β系数；

[0490] • 如果受试者的年龄介于75岁与79岁之间，则为所述受试者分配0.4至1.4、或0.65至1.15、或0.8940548的β系数；

[0491] • 如果受试者的年龄介于80岁与84岁之间，则为所述受试者分配0.5至1.5、或0.25至1.25、或1.082477的β系数；

[0492] • 如果受试者是女性，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0493] • 如果受试者是男性，则为所述受试者分配-0.25至0.75、或0至0.5、或0.2418454的β系数；

[0494] • 如果受试者是白种人，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0495] • 如果受试者是除了白种人之外的种族，则为所述受试者分配-0.2至0.8、或0.05至1.55、或0.2967777的β系数；

[0496] • 如果受试者具有除了ABO之外的血型，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0497] • 如果受试者是ABO血型，则为所述受试者分配-0.25至0.75、或0至0.5、或-0.229737的β系数；

[0498] • 所述受试者的身高(以米(m)为单位)和体重(以千克(kg)为单位)应用于下式：[(10x m^2)/kg]x-1.1至2.1、或-1.35至-1.85、或-1.560943，以提供要分配的β系数；

[0499] • 如果受试者曾经被诊断为患有脑血管疾病，则为所述受试者分配-0.1至0.9、或0.15至0.65、或0.3950113的β系数；

[0500] • 如果受试者从未被诊断为患有脑血管疾病，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0501] • 如果受试者曾经被诊断为患有慢性肾脏疾病，则为所述受试者分配0.2至1.2、或0.55至0.95、或0.6650257的β系数；

[0502] • 如果受试者从未被诊断为患有慢性肾脏疾病，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0503] • 如果受试者曾经被诊断为患有糖尿病，则为所述受试者分配-0.1至0.9、或0.15至0.65、或0.4126633的β系数；

[0504] • 如果受试者从未被诊断为患有糖尿病，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0505] • 如果受试者曾经被诊断为患有血液系统癌症，则为所述受试者分配0.5至1.5、或0.75至1.25、或1.001079的β系数；

[0506] • 如果受试者从未被诊断为患有血液系统癌症，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0507] • 如果受试者曾经被诊断为患有高血压，则为所述受试者分配-0.2至0.8、或0.05至1.55、或0.2640989的β系数；

[0508] • 如果受试者从未被诊断为患有高血压，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0509] • 如果受试者曾经被诊断为患有免疫功能受损疾病，则为所述受试者分配0.1至1.1、或0.35至0.85、或0.6033541的β系数；

[0510] • 如果受试者从未被诊断为患有免疫功能受损疾病，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0511] • 如果受试者曾经被诊断为患有肝脏疾病，则为所述受试者分配-0.2至0.8、或0.05至1.55、或0.2301902的β系数；

[0512] • 如果受试者从未被诊断为患有肝脏疾病，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0513] • 如果受试者曾经被诊断为患有非血液系统癌症，则为所述受试者分配-0.25至1、或0至0.5、或0.2381579的β系数；

[0514] • 如果受试者从未被诊断为患有非血液系统癌症，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0515] • 如果受试者曾经被诊断为患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)，则为所述受试者分配0.7至1.7、或0.95至1.45、或1.148496的β系数；并且

[0516] • 如果受试者曾经被诊断为患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)，则为所述受试者分配-0.5至0.5、或-0.25至0.25、或0的β系数；

[0517] 在一实施例中，使用上面在每个标准中提供的最后一个值。

[0518] 在一实施例中，使用受试者的身高和体重来确定其身体质量指数。

[0519] 在一实施例中，如果临床因素中的任何临床因素是未知的，或者受试者不愿意提供相关细节，则所述因素被分配0的β系数。

[0520] 在一实施例中，对临床因素中的一个或多个或全部临床因素进行自我评估(自我报告)。在一实施例中，对人种/种族进行自我评估(自我报告)。在一实施例中，对当前或先前疾病状态(如自身免疫性疾病、血液系统癌症、非血液系统癌症、糖尿病、高血压或呼吸系统疾病)中的一种或多种或所有疾病状态进行自我评估(自我报告)。

[0521] 在一实施例中，临床评估包括确定受试者的血型。这将通常包括从受试者获得包括血液的样品。所使用的检测方法可以是本领域已知的任何合适的方法。在实施例中，使用如在实例中描述的遗传测试，优选地与遗传分析同时用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

[0522] 例如，可以使用染色体9q34.2上的ABO基因中的三个SNP(即，rs505922、rs8176719和rs8176746)来对ABO血型进行插补。rs8176719缺失(或针对rs8176719没有结果的那些，在rs505922处的T等位基因)表示单体型O。在rs8176746处，单体型A由G等位基因的存在表示，并且单体型B由T等位基因的存在表示(参见表7)。

[0523] 在一实施例中，无论受试者是否患有或曾患有(本文中也称为“曾经被诊断”)特定疾病状态，使用国际疾病分类(ICD)系统对所述疾病进行分类。因此，

[0524] • 哮喘是根据ICD9(493*)和ICD10(J45*和J46)，

[0525] • 自身免疫性(类风湿性/狼疮/牛皮癣)是根据ICD9(954、696*、7100、714、7140*和7142*)和ICD10(J990、L40*、L41*、M05*-M07*和M32*)，

[0526] • 血液系统癌症是根据ICD9(200*-208*)和ICD10(C81*-C86*、C88*和C90*-C96*)，

[0527] • 非血液系统癌症是根据ICD9(140*-165*、169*-175*、179*-195*和196*-199*)和ICD10(C00*-C26*、C30*-C34*、C37*-C58*、C60*-C80*、C97*)，

[0528] • 脑血管疾病是根据ICD9(430*-438*)和ICD10(G46*和I60*-I69*)，

[0529] • 糖尿病是根据ICD9(250*)和ICD10(E10*-E14*)，

[0530] • 心脏病是根据ICD9(413*-416*、V422、V432-V434)和ICD10(I20*-I25*、I48*、Z95*)，

[0531] • 高血压是根据ICD9(401*、405*、6420-6422)和ICD10(I10*、I15*、O10*)，

[0532] • 免疫功能受损疾病是根据ICD9(V420、V421、V426、V427、V429、042、043、044、279、2790*)和ICD10(B20*-B24、D80*-D84*、Z940-Z944、Z949)，

[0533] • 肾脏疾病是根据ICD9(585*)和ICD10(N18*)，

[0534] • 肝脏疾病是根据ICD9(571*)和ICD10(K70*-K77*)，并且

[0535] • 呼吸系统疾病(排除哮喘)是根据ICD9(494*-496*、500*、501*-508*、491*、492*、496*)和ICD10(J60*-J70*、J80*-J82、J84*-J86*、J90-J96*、J98*、J41*-J44*)。

[0536] 表7-SNPS和ABO插补。

[0537]

rs8176719	rs505922	rs8176746	基因型	表型
T/T			OO	O
TC/T		C/C (G/G)	AO	A
TC/T		C/A (G/T)	BO	B
TC/T		A/A (T/T)	BO	B
TC/TC		C/C (G/G)	AA	A
TC/TC		A/A (T/T)	BB	B
TC/TC		C/A (G/T)	AB	AB

[0538]

缺失	T/T		OO	O
缺失	C/T	C/C (G/G)	AO	A
缺失	C/T	C/A (G/T)	BO	B
缺失	C/T	A/A (T/T	BO	B
缺失	C/C	C/C (G/G)	AA	A
缺失	C/C	A/A (T/T)	BB	B
缺失	C/C	C/A (G/T)	AB	AB

[0539] 组合的临床评估和遗传评估

[0540] 在一实施例中，为了获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的“风险”，可以使用下式：

[0541] ln(风险)＝模型截距

[0542] +OR x风险等位基因的数量的百分比

[0543] +OR如果应用临床因素一

[0544] +OR如果应用临床因素二

[0545] +OR如果应用临床因素三

[0546] +OR如果应用临床因素n。

[0547] 其中OR＝几率比。

[0548] 在一实施例中,为了获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的“风险”,可以使用下式:

[0549] ln(风险)＝模型截距

[0550] +OR x风险等位基因的数量的百分比

[0551] +OR如果年龄组＝18至29岁或者

[0552] +OR如果年龄组＝30至39岁或者

[0553] +OR如果年龄组＝40至49岁或者

[0554] +OR如果年龄组＝60至69岁或者

[0555] +OR如果年龄组＝70+岁

[0556] +OR如果性别＝男性

[0557] +OR如果种族＝非白种人

[0558] +OR如果ABO血型＝A或者

[0559] +OR如果ABO血型＝B或者

[0560] +OR如果ABO血型＝AB

[0561] +OR如果患有/曾患有自身免疫性疾病(即,类风湿性关节炎、狼疮或牛皮癣)＝是

[0562] +OR如果患有/曾患有血液系统癌症＝是

[0563] +OR如果患有/曾患有非血液系统癌症＝是

[0564] +OR如果患有/曾患有糖尿病＝是

[0565] +OR如果患有/曾患有高血压＝是

[0566] +OR如果患有/曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)＝是

[0567] 其中OR＝几率比

[0568] 使用上述公式,人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的相对风险为:风险＝$e^{ln(风险)}$。

[0569] 在一个实施例中,为了获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的“风险”,可以使用下式:

[0570] ln(风险)＝-10.7657

[0571] +0.1717x风险等位基因的数量的百分比

[0572] +-1.3111如果年龄组＝18至29岁

[0573] +-0.8348如果年龄组＝30至39岁

[0574] +-0.4038如果年龄组＝40至49岁

[0575] +-0.0600如果年龄组＝60至69岁

[0576] +0.5325如果年龄组＝70+岁

[0577] +0.1387如果性别＝男性

[0578] +0.3542如果种族＝非白种人

[0579] +-0.2164如果ABO血型＝A

[0580] +-0.1712如果ABO血型＝B

[0581] +-0.8746如果ABO血型＝AB

[0582] +0.7876如果患有/曾患有自身免疫性疾病(即,类风湿性关节炎、狼疮或牛皮癣)＝是

[0583] +1.0375如果患有/曾患有血液系统癌症＝是

[0584] +0.3667如果患有/曾患有非血液系统癌症＝是

[0585] +0.4890如果患有/曾患有糖尿病＝是

[0586] +0.3034如果患有/曾患有高血压＝是

[0587] +1.2331如果患有/曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)＝是

[0588] 使用此式,人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的相对风险为:风险＝$e^{ln(风险)}$。

[0589] 在上式的一实施例中,起始ln(风险)(模型截距)为-12.5559至-8.9755、或-12至-8或-11至-10.5。

[0590] 在上式的一实施例中,针对风险等位基因的百分比的起始ln(风险)的调整为0.142至0.2006、或0.16至0.18。

[0591] 在上式的一实施例中,针对年龄为18至29的起始ln(风险)的调整为-1.5至-1、或-1.4至-1.2。

[0592] 在上式的一实施例中,针对年龄为30至39的起始ln(风险)的调整为-1至-0.7、或-0.9至-0.8。

[0593] 在上式的一实施例中,针对年龄为40至49的起始ln(风险)的调整为-0.6至-0.2、或-0.45至-0.35。

[0594] 在上式的一实施例中,针对年龄为60至69的起始ln(风险)的调整为-0.3819至0.2619、或-0.1至0.1。

[0595] 在上式的一实施例中,针对年龄为70+的起始ln(风险)的调整为0.2213至0.8438、或0.43至0.63。

[0596] 在上式的一实施例中,针对男性的起始ln(风险)的调整为-0.1005至0.3779、或0.03至0.23。

[0597] 在上式的一实施例中,针对非白种人的起始ln(风险)的调整为-0.0084至0.7167、或0.25至0.45。

[0598] 在上式的一实施例中,针对A血型的起始ln(风险)的调整为-0.4726至0.0397、或-0.11至-0.31。

[0599] 在上式的一实施例中,针对B血型的起始ln(风险)的调整为-0.2348至0.5773、或0.07至0.27。

[0600] 在上式的一实施例中,针对AB血型的起始ln(风险)的调整为-1.5087至-0.2404、或-0.77至-0.97。

[0601] 在上式的一实施例中,针对患有或曾患有类风湿性关节炎、狼疮或牛皮癣的人类对起始ln(风险)的调整为0.1832至1.3920、或0.68至0.88。

[0602] 在上式的一实施例中,针对患有或曾患有血液系统癌症的人类对起始ln(风险)的

调整为0.0994至1.9756、或0.93至1.13。

[0603] 在上式的一实施例中，针对患有或曾患有非血液系统癌症的人类对起始ln(风险)的调整为0.0401至0.6933、或0.26至0.46。

[0604] 在上式的一实施例中，针对患有或曾患有糖尿病的人类对起始ln(风险)的调整为0.1450至0.8330、或0.39至0.59。

[0605] 在上式的一实施例中，针对患有或曾患有高血压的人类对起始ln(风险)的调整为0.0313至0.5756、或0.2至0.4。

[0606] 在上式的一实施例中，针对患有或曾患有呼吸系统疾病(不包含哮喘)的人类对起始ln(风险)的调整为0.9317至0.1535、或1.13至1.33。

[0607] 在替代实施例中，并且如以上所概述，所述方法包括确定对数几率(LO)。例如，可以使用下式计算LO：

[0608] LO＝X+SRF+∑临床β系数

[0609] 在一实施例中，SRF是SNP风险因子，其为：∑(风险等位基因的数量x SNPβ系数)。

[0610] 在一实施例中，确定相对风险。在一实施例中，使用下式确定相对风险：

[0611] 相对风险＝e^{LO}

[0612] 在一实施例中，确定概率。在一实施例中，使用下式确定概率：

[0613] 概率＝$e^{LO}/(1+e^{LO})$

[0614] “e”是作为自然对数的底的数学常数。

[0615] 在一实施例中，将通过上式获得的概率乘以100，以获得对冠状病毒感染(如需要住院)的严重反应的可能性百分比。

[0616] 在一实施例中，遗传风险评估涉及对rs10755709、rs112317747、rs112641600、rs118072448、rs2034831、rs7027911和rs71481792的分析。在一实施例中，X为-1.8至-0.8、或-1.6、或-1.15。在一实施例中，X为-1.36523。在一实施例中，对于rs10755709处存在的每个G(风险)等位基因，受试者被分配-0.08至0.32、或0.02至0.22、或0.124239的β系数。因此，例如，如果受试者对于风险等位基因是纯合的，则所述受试者可以被分配0.248478的β系数，如果受试者对于风险等位基因是杂合的，则所述受试者可以被分配0.124239的β系数，并且如果受试者对于非风险等位基因(在rs10755709处的C)是纯合的，则所述受试者可以被分配0.248478的β系数。在一实施例中，对于rs112317747处存在的每个C(风险)等位基因，受试者被分配0.07至0.47、或0.17至0.37或0.2737487的β系数。在一实施例中，对于rs112641600处存在的每个T(风险)等位基因，受试者被分配-0.43至-0.03、或-0.33至-0.13、或-0.2362513的β系数。在一实施例中，对于rs118072448处存在的每个C(风险)等位基因，受试者被分配-0.4至0、或-0.3至-0.1或-0.1995879的β系数。在一实施例中，对于rs2034831处存在的每个C(风险)等位基因，受试者被分配0.04至0.44、或0.14至0.34或0.2371955的β系数。在一实施例中，对于rs7027911处存在的每个A(风险)等位基因，受试者被分配-0.1至0.3、或0至0.2、或0.1019074的β系数。在一实施例中，对于rs71481792处存在的每个T(风险)等位基因，受试者被分配-0.3至0.1、或-0.2至0、或-0.1058025的β系数。在一实施例中，∑临床β系数如上所述确定，如针对以下中的每一者分解β系数：年龄、性别、人种/种族、身高、体重、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有血液系统

癌症、所述人类是否患有或曾患有高血压、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。

[0617] 在一实施例中,遗传风险评估涉及对rs10755709、rs112317747、rs112641600、rs118072448、rs2034831、rs7027911、rs71481792、rs115492982和rs1984162的分析。在一实施例中,X为-2至-1.5、或-1.75、或-1.25。在一实施例中,X为-1.469939。在一实施例中,对于rs10755709处存在的每个G(风险)等位基因,受试者被分配-0.08至0.32、或0.02至0.22、或0.1231766的β系数。因此,例如,如果受试者对于风险等位基因是纯合的,则所述受试者可以被分配0.2463532的β系数,如果受试者对于风险等位基因是杂合的,则所述受试者可以被分配0.1231766的β系数,并且如果受试者对于非风险等位基因(在rs10755709处的C)是纯合的,则所述受试者可以被分配0.248478的β系数。在一实施例中,对于rs112317747处存在的每个C(风险)等位基因,受试者被分配0.06至0.46、或0.16至0.36或0.2576692的β系数。在一实施例中,对于rs112641600处存在的每个T(风险)等位基因,受试者被分配-0.43至-0.03、或-0.33至-0.13、或-0.2384001的β系数。在一实施例中,对于rs118072448处存在的每个C(风险)等位基因,受试者被分配-0.4至0、或-0.3至-0.1、或-0.1965609的β系数。在一实施例中,对于rs2034831处存在的每个C(风险)等位基因,受试者被分配0.04至0.44、或0.14至0.34、或0.2414792的β系数。在一实施例中,对于rs7027911处存在的每个A(风险)等位基因,受试者被分配-0.1至0.3、或0至0.2、或0.0998459的β系数。在一实施例中,对于rs71481792处存在的每个T(风险)等位基因,受试者被分配-0.3至0.1、或-0.2至0、或-0.1032044的β系数。在一实施例中,对于rs115492982处存在的每个A(风险)等位基因,受试者被分配0.21至0.61、或0.31至0.51、或0.4163575的β系数。在一实施例中,对于rs1984162处存在的每个A(风险)等位基因,受试者被分配-0.1至0.3、或0至0.2、或0.1034362的β系数。在一实施例中,Σ临床β系数如上所述确定,如针对以下中的每一者分解β系数:年龄、性别、人种/种族、血型、身高、体重、所述人类是否患有或曾患有脑血管疾病、所述人类是否患有或曾患有慢性肾脏疾病、所述人类是否患有或曾患有糖尿病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有高血压、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有免疫功能受损疾病、所述人类是否患有或曾患有血液系统癌症、所述人类是否患有或曾患有肝脏疾病、所述人类是否患有或曾患有非血液系统癌症、以及所述人类是否患有或曾患有呼吸系统疾病(除哮喘之外)。

[0618] 可以对非SNP多态性或其组合进行上述计算中的任何计算。

[0619] 在另一实施例中,当将临床风险评估与遗传风险评估组合以获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的“风险”时,可以使用下式:

[0620] [风险(即,临床评估x SNP风险)]=[临床评估风险]x SNP_1 x SNP_2 xSNP_3 x SNP_4 x SNP_5 x SNP_6 x SNP_7 x SNP_8…x SNP_N等。

[0621] 在临床评估是由临床评估提供的风险并且SNP_1至SNP_N是单个SNP的相对风险的情况下,每个SNP如上所概述被缩放以具有群体平均值1。因为SNP风险值已经被“集中”为具有群体平均风险1,如果假定SNP之间存在独立性,则针对组合值的跨所有基因型的群体平均风险与基础临床评估风险估计一致。

[0622] 在一实施例中,将遗传风险评估与临床风险评估组合以获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的“相对风险”。

[0623] 当单独评估遗传风险时，可以如上文所述设定阈值。在一个实例中，当使用实例5中描述的测试的实施例时，阈值可以被设定为至少5、至少6、至少7、至少8、至少9或至少10。如果在此实例中设定为5，则约10％的英国生物样本库群体的风险评分超过5.0，从而产生用于测试的以下性能特性：

[0624] 灵敏度38.41％

[0625] 特异性93.79％

[0626] 阳性预测值91.78％

[0627] 阴性预测值45.76％

[0628] 如本领域技术人员将理解的，可以根据进行测试的实体愿意接受的风险水平来设定各种不同的阈值以改变性能。

[0629] 根据测试的最终用途，可以将阈值改变为最适当的值。

[0630] 标志物检测策略

[0631] 在本公开中可以使用用于扩增标志物(例如，标志物基因座)的扩增引物以及用于检测此类标志物或用于关于多个标志物等位基因对样品进行基因型分型的合适的探针。例如，在US 10/042,406和US 10/236,480中描述了用于远程PCR的引物选择；对于短程PCR，US 10/341,832提供了关于引物选择的指导。此外，存在可公开获得的程序，如可用于引物设计的“Oligo”。利用这种可获得的引物选择和设计软件、可公开获得的人类基因组序列和多态性位置，本领域技术人员可以构建引物以扩增多态性，从而实践本公开。另外，应当理解，用于检测包括多态性的核酸(例如，包括多态性的扩增子)的精确探针可以变化，例如，可以鉴定待检测的标志物扩增子的区域的任何探针可以与本公开结合使用。另外，检测探针的配置当然可以变化。因此，本公开不限于本文所列举的序列。

[0632] 用于检测本文公开的一些SNP的引物对的实例包含：rs11549298(ACCTGGTATCAGTGAAGAGGATCAG(SEQ ID NO:1)和

[0633] TCTTGATACAACTGTAAGAAGTGGT(SEQ ID NO:2))、rs112317747(TATTTCTTTGTTGCCCTCTATCTCT(SEQ ID NO:3)和

[0634] GAAAGAGATGGGTTGGCATTATTAT(SEQ ID NO:4))、rs2034831(TAAAATTAGAACTGGAGGGCTGGGT(SEQ ID NO:5)和

[0635] TGGCATTATAAACACTCACTGAAGT(SEQ ID NO:6))、rs112641600(AATGCCATCTGATGAGAGAAGTTTT(SEQ ID NO:7)和

[0636] TACAGTTTTAAAAATGGGCGTTTCT(SEQ ID NO:8))、rs10755709(TATAATAACACGTGGAAGTGAAAAT(SEQ ID NO:9)和

[0637] TTGTTTGTATGTGTGAAATGATTCT(SEQ ID NO:10))、rs118072448(AAGCAAACTATTCTTCAGGAATCCA(SEQ ID NO:11)和

[0638] ATTTCTGCATTTCACTTTGTGTGGT(SEQ ID NO:12))、rs7027911(GTAAATGCTGCTAACAGAGCTCTTT(SEQ ID NO:13)和

[0639] GAAGAGAGTTTATTAGCAAGGCCTC(SEQ ID NO:14))、rs71481792(CATTTGGGAAAAGCCACTGAATGGA(SEQ ID NO:15)和

[0640] AGATTGACTAGCCGTTGAGAGTAGA(SEQ ID NO:16))和rs1984162(ACTGACTCCTGACACTCTTGAAGCG(SEQ ID NO:17)和

[0641] GACTCTTCTCTGGCATCTTCTCATG(SEQ ID NO:18))。

[0642] 事实上,应当理解,扩增不是标志物检测的要求,例如,人们可以简单地通过对基因组DNA的样品进行Southern印迹来直接检测未扩增的基因组DNA。

[0643] 通常,分子标志物可以通过以下方法来检测:本领域中可获得的任何已确定的方法,包含但不限于等位基因特异性杂交(ASH)、延伸检测、阵列杂交(任选地包含ASH);或用于检测多态性的其它方法,扩增片段长度多态性(AFLP)检测、扩增可变序列检测、随机扩增多态性DNA(RAPD)检测、限制性片段长度多态性(RFLP)检测、自我持续序列复制检测、简单序列重复(SSR)检测和单链构象多态性(SSCP)检测。

[0644] 用于检测遗传标志物的一些技术利用探针核酸与对应于遗传标志物的核酸(例如,使用基因组DNA作为模板产生的经扩增核酸)的杂交。杂交形式,包含但不限于:溶液相、固相、混合相或原位杂交测定可用于等位基因检测。对核酸杂交的广泛指导发现于Tijssen(1993)《生物化学与分子生物学实验室技术--核酸探针杂交(Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology--Hybridization with Nucleic Acid Probes)》,纽约的爱思唯尔出版公司(Elsevier,New York),以及发现于Sambrook等人(见上文)中。

[0645] 根据本公开还可以进行使用双重标记的荧光寡核苷酸探针(通常被称为"TaqMan™"探针)的PCR检测。这些探针由用两种不同的荧光染料标记的短的(例如,20至25个碱基)寡脱氧核苷酸构成。在每个探针的5'末端上发现报告染料,并且在每个探针的3'末端上发现淬灭染料。寡核苷酸探针序列与PCR扩增子中存在的内部靶序列互补。当探针完整时,在两个荧光团之间发生能量转移,并且来自报告基因的发射通过FRET被淬灭剂淬灭。在PCR的延伸阶段期间,探针被在反应中使用的聚合酶的5'核酸酶活性切割,由此从寡核苷酸-淬灭剂释放报告基因并且引起报告基因发射强度的增加。因此,TaqMan™探针是具有标记和淬灭剂的寡核苷酸,其中所述标记在扩增期间通过在扩增中使用的聚合酶的核酸外切酶作用而释放。这提供了合成期间扩增的实时量度。各种TaqMan™试剂可例如从应用生物系统公司(Applied Biosystems)(加利福尼亚州福斯特城的分部总部(Division Headquarters in Foster City,Calif.))以及各种专业供应商,如生物谷猎头技术公司(Biosearch Technologies)(例如,黑洞淬灭剂探针)商购获得。关于双标记探针策略的另外的细节可以发现于例如WO 92/02638中。

[0646] 其它类似的方法包含例如在两个相邻杂交的探针之间的荧光共振能量转移,例如使用在US 6,174,670中描述的"LightCycler®"形式。

[0647] 基于阵列的检测可以使用例如从美国昂飞公司(Affymetrix)(加利福尼亚州圣克拉拉(Santa Clara,Calif.))或其它制造商商购获得的阵列来进行。关于核酸阵列操作的综述包含Sapolsky等人(1999);Lockhart(1998);Fodor(1997a);Fodor(1997b)和Chee等人(1996)。由于基于阵列检测的固有高通量性质,因此基于阵列的检测是用于鉴定样品中本公开的标志物的一种优选方法。

[0648] 待分析的核酸样品被分离、扩增,并且通常用生物素和/或荧光报告基团标记。然后使用射流工作站和杂交烘箱将经标记的核酸样品与阵列一起温育。可以将阵列洗涤和或染色或反染色,这视检测方法而定。在杂交、洗涤和染色之后,将阵列插入扫描仪中,在所述扫描仪中检测杂交的模式。杂交数据被收集为从荧光报告基团发射的光,所述荧光报告基团已经被掺入到经标记的核酸中,所述核酸现在结合到探针阵列。最清楚地与经标记的核

酸匹配的探针产生比具有错配的探针更强的信号。由于每个探针在阵列上的序列和位置是已知的，通过互补性，可以鉴定应用于探针阵列的核酸样品的同一性。

[0649] 还可以使用DNA测序来检测标志物和多态性。DNA测序方法是本领域熟知的，并且可以例如发现于Ausubel等人编辑，《精编分子生物学实验指南(Short Protocols in Molecular Biology)》，第3版，威利出版公司(Wiley)，(1995)和Sambrook等人，《分子克隆(Molecular Cloning)》，第2版，第13章，冷泉港实验室出版社，(1989)中。可以通过任何合适的方法进行测序，例如，双脱氧测序、化学测序或其变化。

[0650] 合适的测序方法还包含第二代、第三代或第四代测序技术，全部在本文中称为“下一代测序”，包含但不限于焦磷酸测序、连接测序、单分子测序、合成测序(SBS)、大规模平行克隆、大规模平行单分子SBS、大规模平行单分子实时、大规模平行单分子实时纳米孔技术等。对一些此类技术的综述可以发现于(Morozova和Marra，2008)中，所述文献通过引用并入本文。因此，在一些实施例中，进行如本文所述的遗传风险评估涉及通过DNA测序检测所述至少两个多态性。在一实施例中，通过下一代测序检测所述至少两个多态性。

[0651] 下一代测序(NGS)方法共享大规模并行高通量策略的共同特征，其目标是与旧测序方法相比降低成本(参见，Voelkerding等人，2009；MacLean等人，2009)。

[0652] 许多此类DNA测序技术是本领域已知的，包含基于荧光的测序方法。在一些实施例中，使用自动化测序技术。在一些实施例中，使用分区的扩增子的平行测序(WO 2006084132)。在一些实施例中，DNA测序通过平行寡核苷酸延伸来实现(参见例如US 5,750,341和US 6,306,597)。测序技术的另外的实例包含Church polony技术(Mitra等人，2003；Shendure等人，2005；US 6,432,36；US 6,485,944；US 6,511,803)、454picotiter焦磷酸测序技术(Margulies等人，2005；US 20050130173)、Solexa单碱基加成技术(Bennett等人，2005；US 6,787,308；US 6,833,246)、Lynx大规模平行签名测序技术(Brenner等人，2000；US 5,695,934；US 5,714,330)和Adessi PCR克隆技术(Adessi等人，2000)。

[0653] 使标志物与表型相关

[0654] 这些相关性可以通过能够鉴定等位基因与表型之间的关系、或等位基因的组合和表型的组合之间的关系的任何方法来进行。例如，本文所定义的等位基因可以与对冠状病毒感染表型的严重反应相关。所述方法可以涉及参考包括多态性的等位基因与表型之间的相关性的查阅表。所述表可以包含多个等位基因-表型关系的数据，并且可以考虑多个等位基因-表型关系的相加或其它更高阶效应，例如，通过使用统计工具，如主成分分析、启发式算法等。

[0655] 标志物与表型的相关性任选地包含进行一个或多个统计测试以获得相关性。许多统计测试是已知的，并且为了易于分析，大多数是计算机实施的。确定表型性状与生物标志物之间的关联/相关性的各种统计方法是已知的，并且可以应用于本公开(Hartl等人，1981)。在Lynch和Walsh(1998)中描述了各种适当的统计模型。这些模型可以例如提供基因型值与表型值之间的相关性，表征基因座对表型的影响，分选出环境与基因型之间的关系，确定基因的显性或外显率，确定母体和其它表观遗传效应，确定分析中的主成分(通过主成分分析或“PCA”)等。在这些文本中引用的参考文献提供了关于用于使标志物和表型相关的统计模型的相当进一步的细节。

[0656] 除了用于确定相关性的标准统计方法之外，通过模式识别和训练来确定相关性的

其它方法(如使用遗传算法)可以用于确定标志物与表型之间的相关性。当鉴定多个等位基因与多个表型之间的更高阶相关性时,这是特别有用的。为了说明,可以将神经网络方法耦合到用于确定遗传信息与表型结果之间的相关性的结构-功能数据空间模型的启发式开发的遗传算法型编程。

[0657] 在任何情况下,基本上任何统计测试都可以通过标准编程方法或使用各种"现成(off the shelf)"软件包(所述软件包进行此类统计分析,包含例如以上提到的软件包以及例如从Partek Incorporated公司(Partek Incorporated)(密苏里州圣彼得斯(St.Peters,Mo.);www.partek.com)可商购获得的软件包)应用于计算机实施模型中,例如,所述软件包提供用于模式识别的软件(例如,所述软件包提供Partek Pro 2000模式识别软件)。

[0658] 用于执行上述相关性的系统也是本公开的特征。通常,系统将包含将等位基因的存在或不存在(无论是直接检测的还是例如通过表达水平检测的)与预测的表型相关的系统指令。

[0659] 任选地,系统指令还可以包含接受与任何检测到的等位基因信息相关的诊断信息的软件,例如,具有相关等位基因的受试者具有特定表型的诊断。此软件本质上可以是启发式的,使用此类输入的关联来改进查阅表的准确性和/或系统对查阅表的解释。上文描述了各种此类方法,包含神经网络、马尔可夫建模(Markov modelling)和其它统计分析。

[0660] 多态性剖析

[0661] 本公开提供了确定个体在本公开中概述的多态性(例如,表1至3、5a或6、或表1至6、8、19或22)或与其中一个或多个连锁不平衡的多态性处的多态性简档的方法。

[0662] 多态性简档构成占据个体中各个多态性位点的多态性形式。在二倍体基因组中,彼此相同或不同的两个多态性形式通常占据每个多态性位点。因此,位点X和Y处的多态性简档可以以X(x1,x1)和Y(y1,y2)的形式表示,其中x1,x1表示占据位点X的等位基因x1的两个拷贝,并且y1,y2表示占据位点Y的杂合等位基因。

[0663] 个体的多态性简档可以通过与和对在每个位点处发生的对冠状病毒感染的严重反应的抗性或易感性相关的多态性形式进行比较来评分。可以至少例如在多态性位点中的1个、2个、5个、10个、25个、50个或全部多态性位点以及任选地与其连锁不平衡的其它多态性位点上进行比较。多态性位点可以与其它多态性位点组合分析。

[0664] 多态性剖析可用于例如选择影响治疗或预防给定个体中对冠状病毒感染具有严重反应的药剂。具有类似多态性简档的个体可能以类似方式对药剂作出反应。

[0665] 多态性剖析还可用于在被测试治疗对冠状病毒感染或相关病状具有严重反应的能力的药剂的临床试验中对个体进行分层。此类试验在具有类似或相同多态性简档(参见EP 99965095.5)的经处理的群体或对照群体上进行,例如,指示个体具有对冠状病毒感染产生严重反应的风险增加的多态性简档。使用遗传匹配的群体消除或减少由于遗传因素引起的治疗结果的变化,从而引起对潜在药物的功效的更准确评估。

[0666] 多态性剖析对于从临床试验中排除对冠状病毒感染没有严重反应倾向的个体也是有用的。在试验中包含此类个体增加了获得统计学上显著的结果所需的群体大小。对冠状病毒感染没有严重反应倾向的个体可以通过确定如上所述的多态性简档中的抗性和易感性等位基因的数量来鉴定。例如,如果在与冠状病毒感染的严重反应相关的本公开的十

个位点处对受试者进行基因分型，则总共确定二十个等位基因。如果这些等位基因中的超过50％并且可替代地超过60％或75％是抗性基因，则个体不太可能对冠状病毒感染产生严重反应并且可以排除在试验之外。

[0667] 计算机实施的方法

[0668] 本公开的方法可以由如计算机实施的方法等系统来实现。例如，系统可以是包括连接到存储器的可以一起操作的一个或多个处理器(为方便起见称为“处理器”)的计算机系统。存储器可以是非暂时性计算机可读介质，如硬盘驱动器、固态盘或CD-ROM。软件(其是可执行指令或程序代码，如分组成代码模块的程序代码)可以存储在存储器上，并且当由处理器执行时可以使计算机系统执行功能，如确定将执行任务以帮助用户确定人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险；接收指示所述人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的临床风险评估和遗传风险评估的数据，其中遗传风险通过检测已知与对冠状病毒感染的严重反应相关的至少两个多态性来得到；处理数据以将临床风险评估和遗传风险评估组合，从而得到人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险；输出人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

[0669] 例如，存储器可以包括程序代码，所述程序代码当由处理器执行时使系统确定已知与对冠状病毒感染的严重反应相关的至少两个多态性；处理数据以将临床风险评估和遗传风险评估组合，从而获得人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险；报告人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。

[0670] 在另一实施例中，系统可以耦合到用户接口以使系统能够从用户接收信息和/或输出或显示信息。例如，用户接口可以包括图形用户接口、语音用户接口或触摸屏。

[0671] 在一实施例中，程序代码可以使系统确定“多态性风险”。

[0672] 在一实施例中，程序代码可以使系统确定组合临床风险×遗传风险(例如，多态性风险)。

[0673] 在一实施例中，系统可以被配置成通过如无线通信网络等通信网络与至少一个远程装置或服务器通信。例如，系统可以被配置成通过通信网络从装置或服务器接收信息，并且通过通信网络将信息传输到相同或不同的装置或服务器。在其它实施例中，系统可以与直接用户交互隔离。

[0674] 在另一实施例中，执行本公开的方法以评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险，使得能够基于所述人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的临床风险评估和遗传风险评估建立诊断规则或预后规则。例如，诊断规则或预后规则可以基于相对于对照、标准或阈值风险水平的组合临床风险×遗传风险评分。

[0675] 在另一实施例中，诊断规则或预后规则基于统计和机器学习算法的应用。这种算法使用多态性群体与在训练数据中观察到的疾病状态(具有已知的疾病状态)之间的关系来推断关系，然后使用所述关系来确定在具有未知风险的受试者中人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险。采用提供人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的算法。所述算法执行多变量或单变量分析函数。

[0676] 试剂盒和产物

[0677] 在一实施例中，本公开提供了一种试剂盒，所述试剂盒包括至少两组用于扩增两种或更多种核酸的引物，其中所述两种或更多种核酸包括选自表1至3、5a或6、或表1至6、8、

19或22中的任一个的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0678] 在一实施例中，所述试剂盒包括至少三组、至少四组、至少五组、至少六组、至少七组、至少八组、至少九组、至少十组、至少20组、至少30组、至少40组、至少50组、至少60组、至少70组、至少80组、至少100组、至少120组、至少140组、至少160组、至少180组、至少200组、至少250组、至少300组或至少306组用于扩增核酸的引物，所述核酸包括选自表1至3、5a或6、或表1至6、8、19或22中的任一个的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0679] 在一实施例中，所述试剂盒包括至少三组、至少四组、至少五组、至少六组、至少七组、至少八组、至少九组、至少十组、至少20组、至少30组、至少40组、至少50组、至少60组、至少70组、至少80组、至少100组、至少120组、至少140组、至少160组、至少180组、至少200组、至少250组、至少300组或至少306组用于扩增核酸的引物，所述核酸包括选自表2和表3的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0680] 在一实施例中，所述试剂盒包括至少三组、至少四组、至少五组、至少六组、至少七组、至少八组、至少九组、至少十组、至少20组、至少30组、至少40组、至少50组或至少60组用于扩增核酸的引物，所述核酸包括选自表4或表6的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0681] 在一实施例中，所述试剂盒包括至少三组、至少四组、至少五组、至少六组、至少七组、至少八组、至少九组、至少十组、至少20组、至少30组、至少40组、至少50组或至少60组用于扩增核酸的引物，所述核酸包括选自表4的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0682] 在一实施例中，所述试剂盒包括至少三组、至少四组、至少五组、至少六组、至少七组、至少八组、至少九组、至少十组、至少20组、至少30组、至少40组或至少50组用于扩增核酸的引物，所述核酸包括选自表3或表6a的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0683] 在一实施例中，所述试剂盒包括至少三组、至少四组、至少五组、至少六组、至少七组、至少八组、至少九组、至少十组、至少20组、至少30组、至少40组或至少50组用于扩增核酸的引物，所述核酸包括选自表3的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0684] 在一实施例中，所述试剂盒包括用于扩增核酸的引物组，所述核酸包括表19中提供的多态性中的一个或多个或全部多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0685] 在一实施例中，所述试剂盒包括用于扩增核酸的引物组，所述核酸包括表22中提供的多态性中的一个或多个或全部多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0686] 如本领域技术人员将理解的，一旦鉴定出多态性，引物就可以被设计为以常规方式扩增多态性。可以建议用于扩增所关注多态性的合适的引物的各种软件程序是可免费获得的。

[0687] 同样，本领域技术人员已知的是，PCR引物对的PCR引物可以被设计为从人类DNA中特异性扩增所关注区域。PCR引物对中的每个PCR引物可以邻近于DNA序列变异的相对位点

上的特定单碱基变异放置。此外，可以设计PCR引物以避免其PCR引物结合位点中的任何已知DNA序列变异和重复DNA序列。

[0688] 所述试剂盒可以进一步包括进行扩增反应所需的其它试剂，如缓冲液、核苷酸和/或聚合酶，以及用于从样品中提取核酸的试剂。

[0689] 由于基于阵列的检测的固有高通量性质，因此基于阵列的检测是用于评估样品中本公开的多态性的一种优选方法。已经在文献中描述了各种探针阵列，并且可以在本公开的背景下用于检测可以与对冠状病毒感染的严重反应相关的多态性。例如，在本公开的一个实施例中使用DNA探针阵列芯片。DNA探针组通过DNA杂交对样品DNA进行识别。当DNA样品与DNA探针阵列杂交时，样品与和样品DNA序列互补的那些探针结合。通过评估个体的样品DNA与哪些探针杂交更强，可以确定在样品中是否存在已知的核酸序列，由此确定在核酸中发现的标志物是否存在。

[0690] 因此，在另一实施例中，本公开提供了一种遗传阵列，所述遗传阵列包括至少两组用于与两种或更多种核酸杂交的探针，其中所述两种或更多种核酸包括选自表1至3、5a或6、或表1至6、8、19或22中的任一个的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0691] 在一实施例中，所述试剂盒包括至少三组、至少四组、至少五组、至少六组、至少七组、至少八组、至少九组、至少十组、至少20组、至少30组、至少40组、至少50组、至少60组、至少70组、至少80组、至少100组、至少120组、至少140组、至少160组、至少180组、至少200组、至少250组、至少300组或至少306组探针，所述探针用于杂交选自表1至3、5a或6、或表1至6、8、19或22中的任一个的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0692] 在一实施例中，所述试剂盒包括至少三组、至少四组、至少五组、至少六组、至少七组、至少八组、至少九组、至少十组、至少20组、至少30组、至少40组、至少50组、至少60组、至少70组、至少80组、至少100组、至少120组、至少140组、至少160组、至少180组、至少200组、至少250组、至少300组或至少306组探针，所述探针用于杂交选自表2和表3的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0693] 在一实施例中，所述试剂盒包括至少三组、至少四组、至少五组、至少六组、至少七组、至少八组、至少九组、至少十组、至少20组、至少30组、至少40组、至少50组或至少60组探针，所述探针用于杂交选自表4和表5的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0694] 在一实施例中，所述试剂盒包括至少三组、至少四组、至少五组、至少六组、至少七组、至少八组、至少九组、至少十组、至少20组、至少30组、至少40组、至少50组或至少60组探针，所述探针用于杂交选自表4的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0695] 在一实施例中，所述试剂盒包括至少三组、至少四组、至少五组、至少六组、至少七组、至少八组、至少九组、至少十组、至少20组、至少30组、至少40组或至少50组探针，所述探针用于杂交选自表3或表6a的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0696] 在一实施例中，所述试剂盒包括至少三组、至少四组、至少五组、至少六组、至少七组、至少八组、至少九组、至少十组、至少20组、至少30组、至少40组或至少50组探针，所述探针用于杂交选自表3的多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0697] 在一实施例中,所述试剂盒包括探针,所述探针用于杂交表19中提供的多态性中的一个或多个或全部多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0698] 在一实施例中,所述试剂盒包括探针,所述探针用于杂交表22中提供的多态性中的一个或多个或全部多态性或与其中一个或多个连锁不平衡的单核苷酸多态性。

[0699] 用于其它多态性的引物和探针可以包含在以上例示的试剂盒中。例如,可以包含用于检测冠状病毒(如SARS-CoV-2病毒)感染的引物和/或探针。

[0700] 实例

[0701] 实例1-与Covid-19感染的患者的疾病严重程度相关的多态性

[0702] 分析了大约1100万个SNP结果。这些结果按照p值从最低到最高进行分类,并且这些结果中的最高100万用于进一步修剪。这等同于所有变体p<0.0969。然后应用p≤0.001的p值阈值,如介于-1至1之间的β值窗口以及0.01至0.99的平均合并的等位基因频率。

[0703] 然后使用EUR群体作为参考,将R2阈值设定为<0.5,使用在线工具LDLink,snpclip(https://ldlink.nci.nih.gov/?tab=snpclip),对这些结果进行进一步修剪以获得连锁不平衡。如果没有可用的连锁的替代/代理SNP,则排除非单核苷酸变体。

[0704] 表2提供了源自来自716个病例(确诊的COVID-19(严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2))诊断和住院的)和616个对照(确诊的COVID-19和非住院的)的可公开获得的合并的全基因组关联研究(GWAS)结果的信息多态性。

[0705] 源自英国生物样本库研究中的2,863名患者的信息多态性,其中825名患者因对感染具有严重反应而住院。GWAS结果按照p值进行分类。应用p<0.00001的p值阈值,如等位基因频率阈值设定在次要等位基因频率>0.01。表8提供了经鉴定的多态性。

[0706] 实例2-遗传风险评估-108多态性小组

[0707] 使用对每个等位基因的几率比(OR)和风险等位基因频率(p)的估计值来计算基于SNP的(相对)风险评分,假定在log OR标度上是独立风险和相加风险。对于每个SNP,将未缩放的群体平均风险计算为μ=(1-p)2+2p(1-p)OR+p2OR2。对于由风险等位基因的数量(0、1或2)定义的三种基因型,将调整后的风险值(其中群体平均风险等于1)计算为1/μ、OR/μ和OR2/μ。然后通过乘以108个SNP(表9和10)中的每个SNP的调整后的风险值来计算总体的基于SNP的风险评分。

[0708] 因此,多基因风险评分可以将确诊的Covid-19感染的对所述感染产生严重反应的需要住院的患者与确诊的Covid-19感染的对所述感染产生严重反应的不需要住院的患者进行区分。

[0709] 表8-源自英国生物样本库研究中的2,863名患者的信息多态性。

[0710]

染色体	位置	SNP ID	等位基因1	等位基因2	频率等位基因1	频率等位基因2	关联的p值	OR
1	3680362	rs146866117	T	C	0.00042	0.99958	3.21516E-05	11.3818
1	10993680	rs75721992	C	T	0.00091	0.99909	8.03153E-09	18.9971
1	15698556	rs12562412	G	C	0.18020	0.81980	7.34872E-05	1.43641
1	15758944	rs117338853	A	G	0.00125	0.99875	9.31685E-05	9.83042
1	16109212	rs72647169	G	C	0.03574	0.96426	1.72286E-05	4.49562
1	17295659	rs199765517	T	C	0.00045	0.99955	6.47434E-05	10.3168
1	20072025	rs199727655	A	G	0.00003	0.99997	3.41489E-05	11.3655
1	22538788	rs78360109	A	G	0.00727	0.99273	1.32276E-06	3.74574

	1	34829829	rs79955780	G	A	0.0388 4	0.9611 6	8.74145E-05 1.8346
	1	38661814	rs61778695	C	A	0.0314 8	0.9685 2	4.43093E-05 1.93677
	1	67804320	rs578200723	GTTA	G	0.0016 8	0.9983 2	0.00002048 2 5.75441
	1	72488455	rs116544454	T	G	0.0139 6	0.9860 4	1.85829E-05 2.48638
	1	109823418	rs144022094	T	C	0.0006 4	0.9993 6	3.57493E-05 6.50582
	1	109933450	rs56072034	A	G	0.0255 6	0.9744 4	4.12342E-05 2.10457
	1	168696733	rs76129265	T	G	0.0574 0	0.9426 0	7.51539E-05 1.68733
	1	204092087	rs201772428	A	G	0.0003 6	0.9996 4	4.3011E-06 14.8225
	1	206776460	rs35252702	A	G	0.0067 9	0.9932 1	1.56671E-07 8.81138
	1	207610967	rs61821114	T	C	0.0150 4	0.9849 6	3.00757E-05 2.42913
[0711]	1	210901242	rs1934624	A	T	0.0219 3	0.9780 7	5.48665E-05 2.16618
	1	218938774	rs76354174	A	G	0.0228 1	0.9771 9	7.54499E-05 2.10557
	1	230907829	rs143186556	A	G	0.0008 9	0.9991 1	5.46536E-05 7.7448
	1	231133014	rs200114138	A	G	0.0010 1	0.9989 9	3.96515E-06 8.13897
	2	22958939	rs59447738	G	T	0.1023 4	0.8976 6	8.21388E-05 1.5646
	2	23005876	rs73918088	A	C	0.0553 0	0.9447 0	7.50922E-05 1.7204
	2	25861939	rs189303418	T	C	0.0015 6	0.9984 4	0.00004020 2 5.43754
	2	34108876	rs1718746	C	G	0.1537 9	0.8462 1	8.52475E-05 0.678928
	2	34119632	rs1705143	A	G	0.1521 2	0.8478 8	8.08594E-05 0.676255
	2	64630299	rs872241	G	A	0.3597 0	0.6403 0	7.17367E-05 1.37043
	2	64641736	rs11676644	C	T	0.3074	0.6925	0.00003214 1.39753

						6	4	1	
	2	115258481	rs56735442	A	G	0.0215 0	0.9785 0	3.59163E-05	2.25221
	2	122952399	rs75945051	G	A	0.0120 8	0.9879 2	4.38486E-05	2.48027
	2	126726522	rs76187206	C	G	0.0094 8	0.9905 2	5.74668E-05	2.79499
	2	160721407	chr2_160721407	A	AC	0.0000 1	0.9999 9	4.45501E-05	10.9923
	2	179428061	rs11896637	T	C	0.0030 4	0.9969 6	1.81846E-06	11.2684
	2	179441917	rs72646881	C	T	0.0032 4	0.9967 6	1.59099E-05	8.89845
	2	179612315	rs145581345	C	T	0.0013 5	0.9986 5	8.45307E-05	5.91193
	2	181910717	rs78593095	A	G	0.0138 8	0.9861 2	2.26398E-05	2.66342
	2	191278341	rs6725814	G	A	0.3781 1	0.6218 9	1.88302E-05	0.714396
[0712]	3	2748191	rs80225140	G	A	0.0308 0	0.9692 0	8.74289E-06	2.11655
	3	34944013	rs17032477	G	A	0.0170 0	0.9830 0	3.63638E-05	2.54994
	3	65100060	rs2128405	C	A	0.0727 1	0.9272 9	1.71219E-05	1.69956
	3	70783491	rs6766000	T	C	0.1385 2	0.8614 8	2.00031E-05	1.53315
	3	81810551	rs35196441	T	G	0.0010 0	0.9990 0	3.53506E-05	11.2502
	3	154812638	rs2196521	G	A	0.1281 1	0.8718 9	3.73634E-05	0.662498
	3	160379672	rs4679910	G	A	0.3867 7	0.6132 3	1.90222E-05	1.4334
	3	171853417	rs73167212	G	A	0.1128 9	0.8871 1	0.00002702	1.5595
	3	177796194	rs74911757	T	C	0.0122 9	0.9877 1	1.43291E-05	2.6372
	4	39943691	rs115509062	G	C	0.0317 8	0.9682 2	6.54964E-05	1.90376
	4	45117625	rs75072424	A	G	0.1176 5	0.8823 5	2.80438E-05	1.54717

	4	69795670	rs144454074	A	G	0.00307	0.9969 3	4.19779E-05	4.35549
	4	73555556	rs28616128	G	A	0.06206	0.9379 4	3.02015E-06	1.78187
	4	75191300	rs115044024	C	T	0.01950	0.9805 0	4.15557E-05	2.18747
	4	84216649	rs144185023	A	G	0.00166	0.9983 4	3.72469E-05	5.50931
	4	87939942	rs76456240	C	T	0.02364	0.9763 6	9.48747E-05	2.09846
	4	121958473	rs202221151	C	T	0.00031	0.9996 9	1.61977E-06	16.7318
	4	142326546	rs76589765	G	A	0.01836	0.9816 4	4.20983E-06	2.39938
	4	151724769	rs116015734	T	C	0.01283	0.9871 7	9.26679E-05	2.44853
	4	153821201	rs62319956	C	A	0.00963	0.9903 7	2.01266E-06	3.02949
	4	170238293	rs76519323	A	C	0.03375	0.9662 5	2.30315E-05	1.98212
[0713]	4	170498270	rs74557505	C	T	0.03048	0.9695 2	6.57926E-05	2.01122
	4	181162752	rs17069033	T	G	0.00223	0.9977 7	1.35337E-05	9.07875
	4	185567903	rs4647611	C	G	0.00897	0.9910 3	2.72675E-05	6.07186
	5	6826973	rs275444	C	G	0.12706	0.8729 4	3.53004E-05	0.530803
	5	19993490	rs4466171	A	T	0.02086	0.9791 4	3.08251E-06	5.43862
	5	43280480	rs55770078	A	G	0.00266	0.9973 4	1.16965E-05	4.82309
	5	99815379	rs115319054	A	C	0.01396	0.9860 4	8.88589E-05	2.37898
	5	133519273	rs79601653	G	A	0.05445	0.9455 5	9.89897E-05	1.68817
	5	155405405	rs958444	T	C	0.04320	0.9568 0	2.01272E-05	0.540169
	5	160448591	rs11749317	C	T	0.01465	0.9853 5	0.000080983	2.31323
	6	2885791	rs318470	C	A	0.0398	0.9601	9.76222E-0	0.534104

						5	5	5	
	6	16217762	rs149442766	A	G	0.00598	0.99402	3.42524E-05	3.20428
	6	26408145	rs144114619	A	T	0.00298	0.99702	4.57681E-05	4.32309
	6	33156845	rs41268014	G	C	0.00111	0.99889	1.61406E-05	7.06085
	6	36976747	rs140572234	C	G	0.00360	0.99640	6.20165E-08	4.94704
	6	36999980	rs114925152	G	C	0.01045	0.98955	0.000019845	2.8117
	6	37139030	rs35760989	C	G	0.00316	0.99684	2.15792E-05	4.19015
	6	101279459	rs9485415	T	C	0.05955	0.94045	2.95345E-05	1.79563
	6	147885588	rs140643252	A	G	0.00080	0.99920	0.000080315	7.36219
	7	21730647	rs7790948	G	T	0.14286	0.85714	3.13489E-05	1.51436
[0714]	7	35720134	rs79496619	T	G	0.01734	0.98266	3.21712E-05	4.65324
	7	38677134	rs78966608	A	C	0.06041	0.93959	7.06676E-05	1.69619
	7	100483400	rs200675508	A	G	0.00165	0.99835	7.25535E-05	5.06219
	7	104782689	rs55743527	G	T	0.00060	0.99940	1.36022E-06	11.6143
	7	122122078	rs73431600	A	G	0.01909	0.98091	5.15467E-05	2.32846
	7	122196872	rs73433754	A	C	0.01639	0.98361	3.48011E-05	2.47199
	7	154926067	rs117164958	C	G	0.01908	0.98092	7.61301E-06	4.84386
	7	158928541	rs13225056	A	G	0.02825	0.97175	1.53596E-05	2.04944
	8	2044114	rs147776183	T	C	0.00025	0.99975	8.64871E-06	13.5674
	8	9478274	rs78876374	T	C	0.05327	0.94673	8.85355E-05	1.69943
	8	19218826	rs145746072	A	G	0.00063	0.99937	1.91735E-05	5.15347

8	20354600	rs13249119	G	A	0.12835	0.87165	1.33633E-05	1.57795
8	20447019	rs73626732	A	G	0.08816	0.91184	1.40229E-05	1.65522
8	20460661	rs35258926	G	T	0.08444	0.91556	9.04111E-06	1.68733
8	39799765	rs7845003	T	C	0.38763	0.61237	9.39614E-05	1.37383
8	125839433	rs118040942	T	C	0.02098	0.97902	0.000059504	2.11631
8	130677813	rs57557483	A	G	0.03911	0.96089	8.17573E-06	1.95465
8	130694201	rs75572486	A	G	0.03949	0.96051	2.53314E-05	1.8823
9	10276812	rs10959000	A	G	0.06996	0.93004	7.85152E-05	1.65945
9	22080363	rs16905613	G	A	0.00861	0.99139	5.78633E-06	3.06828
9	38669062	rs2993177	A	G	0.02733	0.97267	7.37838E-05	0.512648
[0715]								
9	79453107	rs7853555	T	C	0.39843	0.60157	5.25711E-05	0.726342
9	83032179	rs72744937	G	A	0.01117	0.98883	6.92799E-05	2.60258
9	100137855	rs200908751	A	G	0.00074	0.99926	6.57652E-05	7.53882
9	101874496	rs76094400	A	G	0.01217	0.98783	3.95481E-08	3.22873
9	125704675	rs76670825	A	G	0.01316	0.98684	5.01185E-05	2.47436
9	125903047	rs77089732	A	G	0.01284	0.98716	0.00005145	2.45902
9	128794405	rs62570501	T	C	0.05704	0.94296	7.35517E-05	1.70643
9	131771551	rs17455482	A	G	0.00240	0.99760	5.2118E-06	5.14273
10	67680203	rs41313840	G	A	0.00029	0.99971	7.19977E-08	11.5573
10	127258691	rs7084502	A	G	0.41534	0.58466	7.81329E-05	0.720431
10	13145644	rs79858702	T	C	0.0088	0.9911	0.00007097	2.83622

		0				5	5	1	
	11	1795214	rs79194907	G	A	0.08673	0.91327	6.83674E-05	0.457071
	11	5146083	rs12365149	T	C	0.08312	0.91688	3.11673E-05	0.427618
	11	44547746	rs12275504	G	T	0.02803	0.97197	1.40655E-05	2.13659
	11	46727333	rs149066130	A	G	0.00042	0.99958	7.98651E-05	10.0401
	11	57982229	rs1966836	A	G	0.29483	0.70517	6.87681E-05	0.720184
	11	65414949	rs199717374	T	C	0.00021	0.99979	1.05822E-05	9.34606
	11	78904266	rs75970706	T	C	0.03718	0.96282	0.000040305	1.8614
	11	94665002	rs76360689	A	G	0.00749	0.99251	1.05432E-06	3.44965
	11	133713033	rs75786498	A	G	0.01903	0.98097	3.13102E-05	2.20737
[0716]	12	2174748	rs117821007	C	T	0.01160	0.98840	4.86991E-05	2.65265
	12	25681286	rs58907459	T	C	0.12688	0.87312	6.07118E-05	1.50994
	12	57589676	rs143285614	A	G	0.00041	0.99959	2.69071E-05	11.6706
	12	125302200	rs143093152	G	A	0.00050	0.99950	6.62377E-06	14.0613
	13	39433574	rs138539682	A	G	0.00073	0.99927	3.32149E-05	8.17464
	13	68302925	rs75022796	T	C	0.00560	0.99440	7.24669E-05	3.17997
	14	52276643	rs117852779	C	T	0.02739	0.97261	2.89233E-06	2.17106
	14	80405359	rs11159425	T	G	0.11363	0.88637	4.36025E-07	0.583
	14	80570671	rs114463019	G	T	0.01076	0.98924	3.85403E-05	2.71426
	14	87813714	rs28450466	A	G	0.37204	0.62796	9.45754E-05	1.35996
	14	93016441	rs57851052	C	T	0.32996	0.67004	5.53318E-05	1.37778

14	104863663	rs80083325	A	G	0.05367	0.94633	0.000073746	1.71423
15	22845849	rs150408740	G	A	0.00068	0.99932	1.76793E-05	8.79206
15	34498314	rs75915717	T	C	0.08459	0.91541	1.0293E-06	1.74564
15	41047777	rs35673728	C	T	0.06056	0.93944	6.67895E-05	1.67388
15	41254865	rs12915860	C	A	0.06743	0.93257	1.01336E-05	1.72191
15	41712936	rs62001419	A	C	0.05640	0.94360	9.84979E-05	1.68361
15	52689631	rs1724577	T	G	0.00955	0.99045	2.42041E-05	0.197849
15	58047086	rs77910305	G	C	0.00656	0.99344	1.30369E-05	3.14637
15	65851028	rs200531541	A	G	0.00017	0.99983	3.83063E-06	13.9416
15	78471034	rs34921279	T	C	0.00117	0.99883	2.40367E-05	8.48175
15	84063245	rs12591031	G	A	0.21734	0.78266	1.16687E-05	1.46192
15	91452594	rs142925505	T	C	0.00205	0.99795	6.04339E-07	5.95363
16	49391921	rs62029091	A	G	0.11884	0.88116	7.11949E-05	1.52258
16	49394276	rs8057939	C	T	0.12559	0.87441	1.12522E-05	1.57483
16	60671279	rs118097562	T	A	0.00770	0.99230	1.90641E-05	6.63236
16	61851413	rs151208133	T	C	0.00057	0.99943	6.3915E-06	9.86885
16	81194912	rs11642802	C	A	0.26295	0.73705	4.32104E-06	1.45947
16	90075827	rs201800670	T	C	0.00044	0.99956	1.60067E-05	12.5559
17	1462712	rs73298816	G	A	0.29300	0.70700	5.44207E-05	0.682825
17	3844344	rs144535413	T	C	0.00487	0.99513	1.11488E-05	3.62812
17	36485146	rs147966258	A	G	0.00190	0.99810	1.64933E-05	5.06987

[0717]

					8	2	5	
	17 39240563	rs193005959	A	C	0.0083 7	0.9916 3	3.72836E-0 5	2.98372
	17 55803083	rs72841559	C	G	0.0189 7	0.9810 3	2.26086E-0 5	2.2379
	17 56329775	rs368901060	ACCA T	A	0.0021 9	0.9978 1	4.70507E-0 6	5.18629
	17 63919929	rs7220318	G	A	0.0046 1	0.9953 9	2.39945E-0 5	10.9127
	17 72890474	rs689992	T	A	0.2653 9	0.7346 1	8.97907E-0 5	1.39123
	17 78215658	rs117140258	A	G	0.0269 1	0.9730 9	4.15567E-0 5	2.08397
	18 4610215	rs76902871	G	T	0.0126 7	0.9873 3	2.95635E-0 5	2.56921
	18 13501162	rs2298530	C	T	0.0371 8	0.9628 2	6.48889E-0 5	1.85512
	18 14310187	rs117505121	G	A	0.0105 7	0.9894 3	3.59448E-0 5	2.71447
[0718]	18 49288587	rs117781678	A	C	0.0100 2	0.9899 8	4.32852E-0 5	2.66495
	18 76650871	rs7240086	G	A	0.4333 6	0.5666 4	6.95487E-0 6	1.42281
	19 36018109	rs74726174	C	T	0.0006 9	0.9993 1	1.82372E-0 5	12.2885
	19 38867031	rs200403794	A	G	0.0001 9	0.9998 1	8.36021E-0 5	10.0252
	20 8782776	rs138434221	A	C	0.0003 1	0.9996 9	4.80296E-0 6	14.6291
	20 15632993	rs6110707	C	T	0.1777 9	0.8222 1	1.31264E-0 5	1.50802
	20 55021575	rs6069749	T	C	0.0784 5	0.9215 5	2.92257E-0 5	1.64645
	20 55111747	rs6014757	A	G	0.1516 0	0.8484 0	6.44584E-0 5	1.47163
	21 19045795	rs73200561	A	T	0.0087 9	0.9912 1	9.40896E-0 5	2.714
	21 37444937	rs2230191	A	G	0.0007 9	0.9992 1	3.4537E-07	13.3335
	22 28016883	rs1885362	A	C	0.1573 3	0.8426 7	4.65803E-0 5	1.70351
[0719]	22 40056937	rs113038998	T	C	0.0675 2	0.9324 8	1.37758E-0 5	1.73209
	22 44285118	rs117421847	A	G	0.0129 2	0.9870 8	6.60782E-0 5	2.4314

[0720] 实例3-遗传风险评估-58多态性小组

[0721] 本发明人已经发现,多基因风险评分可以将确诊的Covid-19感染的对所述感染产生严重反应的需要住院的患者与确诊的Covid-19感染的对所述感染产生严重反应的不需

要住院的患者进行区分。

[0722] 已经使用英国生物样本库研究中的2,863名患者开发出模型,其中825名患者因对感染具有严重反应而住院。

[0723] 使用对每个等位基因的几率比(OR)和风险等位基因频率(p)的估计值来计算基于SNP的(相对)风险评分,假定在log OR标度上是独立风险和相加风险。对于每个SNP,将未缩放的群体平均风险计算为μ＝(1-p)2+2p(1-p)OR+p2OR2。对于由风险等位基因的数量(0、1或2)定义的三种基因型,将调整后的风险值(其中群体平均风险等于1)计算为1/μ、OR/μ和OR2/μ。然后通过乘以58个SNP(表11)中的每个SNP的调整后的风险值来计算总体的基于SNP的风险评分。表3提供了所分析的58个SNP。

[0724] 因此,多基因风险评分可以将确诊的Covid-19感染的对所述感染产生严重反应的需要住院的患者与确诊的Covid-19感染的对所述感染产生严重反应的不需要住院的患者进行区分。由于OR较高,此小组的表现优于实例2中描述的108SNP小组。

[0725] 表9-在实例2的遗传风险评估中使用的信息多态性。

染色体	位置	SNP ID	等位基因1	等位基因2	频率等位基因1	频率等位基因2	关联的p值	OR
[0726] 1	156985516	rs1256241	G	C	0.180202869	0.819797131	7.34872E-05	1.43641
1	161092129	rs72647169	G	C	0.03574261	0.964257389	1.72286E-05	4.49562

	1	3482982 9	rs7995578 0	G	A	0.0388421 22	0.96115787 8	8.74145E-0 5	1.8346
	1	3866181 4	rs6177869 5	C	A	0.0314838 26	0.9685161 74	4.43093E-0 5	1.93677
	1	7248845 5	rs1165444 54	T	G	0.0139595 29	0.9860404 71	1.85829E-0 5	2.48638
	1	1099334 50	rs5607203 4	A	G	0.0255627 2	0.9744372 8	4.12342E-0 5	2.10457
	1	1686967 33	rs7612926 5	T	G	0.0574025 1	0.9425974 9	7.51539E-0 5	1.68733
	1	2076109 67	rs6182111 4	T	C	0.0150438 34	0.9849561 66	3.00757E-0 5	2.42913
	1	2109012 42	rs1934624	A	T	0.0219333 25	0.9780666 75	5.48665E-0 5	2.16618
	1	2189387 74	rs7635417 4	A	G	0.02281143 8	0.9771885 62	7.54499E-0 5	2.10557
	2	2295893 9	rs5944773 8	G	T	0.1023370 52	0.8976629 48	8.21388E-0 5	1.5646
	2	2300587 6	rs7391808 8	A	C	0.0552964 76	0.9447035 24	7.50922E-0 5	1.7204
[0727]	2	3410887 6	rs1718746	C	G	0.1537876 81	0.8462123 19	8.52475E-0 5	0.67892 8
	2	34119632	rs1705143	A	G	0.1521248 07	0.8478751 93	8.08594E-0 5	0.67625 5
	2	6463029 9	rs872241	G	A	0.3596958 61	0.6403041 39	7.17367E-0 5	1.37043
	2	6464173 6	rs1167664 4	C	T	0.3074604 7	0.6925395 3	0.0000321 41	1.39753
	2	11525848 1	rs5673544 2	A	G	0.0215024 75	0.9784975 25	3.59163E-0 5	2.25221
	2	1229523 99	rs7594505 1	G	A	0.0120781 52	0.9879218 48	4.38486E-0 5	2.48027
	2	1819107 17	rs7859309 5	A	G	0.0138754 58	0.9861245 42	2.26398E-0 5	2.66342
	2	1912783 41	rs6725814	G	A	0.3781064 77	0.6218935 23	1.88302E-0 5	0.71439 6
	3	2748191	rs8022514 0	G	A	0.0308036 99	0.9691963 01	8.74289E-0 6	2.11655
	3	3494401 3	rs1703247 7	G	A	0.0170003 58	0.9829996 42	3.63638E-0 5	2.54994
	3	6510006	rs2128405	C	A	0.0727120	0.9272879	1.71219E-0	1.69956

[0728]

	0				34	66	5	
3	7078349 1	rs6766000	T	C	0.1385222 68	0.8614777 32	2.00031E-0 5	1.53315
3	8181055 1	rs2196521	G	A	0.12811211 9	0.8718878 81	3.73634E-0 5	0.66249 8
3	1603796 72	rs4679910	G	A	0.38677112 5	0.6132288 75	1.90222E-0 5	1.4334
3	1718534 17	rs7316721 2	G	A	0.11289184 2	0.8871081 58	0.0000270 2	1.5595
3	1777961 94	rs7491175 7	T	C	0.0122874 22	0.9877125 78	1.43291E-0 5	2.6372
4	3994369 1	rs1155090 62	G	C	0.0317823 43	0.9682176 57	6.54964E-0 5	1.90376
4	45117625	rs7507242 4	A	G	0.11765478 3	0.8823452 17	2.80438E-0 5	1.54717
4	7355555 6	rs2861612 8	G	A	0.0620597 9	0.9379402 1	3.02015E-0 6	1.78187
4	7519130 0	rs1150440 24	C	T	0.0195010 76	0.9804989 24	4.15557E-0 5	2.18747
4	8793994 2	rs7645624 0	C	T	0.0236403 1	0.9763596 9	9.48747E-0 5	2.09846
4	1423265 46	rs7658976 5	G	A	0.0183562 47	0.9816437 53	4.20983E-0 6	2.39938
4	1517247 69	rs1160157 34	T	C	0.01283111 3	0.9871688 87	9.26679E-0 5	2.44853
4	1702382 93	rs7651932 3	A	C	0.0337509 16	0.9662490 84	2.30315E-0 5	1.98212
4	1704982 70	rs7455750 5	C	T	0.0304754 32	0.9695245 68	6.57926E-0 5	2.01122
5	6826973	rs275444	C	G	0.1270647 44	0.8729352 56	3.53004E-0 5	0.53080 3
5	1999349 0	rs4466171	A	T	0.0208643 74	0.9791356 26	3.08251E-0 6	5.43862
5	9981537 9	rs1153190 54	A	C	0.0139564 51	0.9860435 49	8.88589E-0 5	2.37898
5	1335192 73	rs7960165 3	G	A	0.0544450 35	0.9455549 65	9.89897E-0 5	1.68817
5	1554054 05	rs958444	T	C	0.0432039 62	0.9567960 38	2.01272E-0 5	0.54016 9
5	1604485 91	rs1174931 7	C	T	0.0146529 92	0.9853470 08	0.0000809 83	2.31323

	6	2885791	rs318470	C	A	0.0398515 42	0.9601484 58	9.76222E-0 5	0.53410 4
	6	3699998 0	rs1149251 52	G	C	0.0104522 07	0.9895477 93	0.0000198 45	2.8117
	6	1012794 59	rs9485415	T	C	0.0595506 03	0.9404493 97	2.95345E-0 5	1.79563
	7	2173064 7	rs7790948	G	T	0.1428646 17	0.8571353 83	3.13489E-0 5	1.51436
	7	3572013 4	rs7949661 9	T	G	0.0173437 5	0.9826562 5	3.21712E-0 5	4.65324
	7	3867713 4	rs7896660 8	A	C	0.0604123 03	0.9395876 97	7.06676E-0 5	1.69619
	7	1221220 78	rs7343160 0	A	G	0.0190907 43	0.9809092 57	5.15467E-0 5	2.32846
	7	1221968 72	rs7343375 4	A	C	0.0163948 55	0.9836051 45	3.48011E-0 5	2.47199
	7	1549260 67	rs1171649 58	C	G	0.0190777 85	0.9809222 15	7.61301E-0 6	4.84386
	7	1589285 41	rs1322505 6	A	G	0.0282462 98	0.9717537 02	1.53596E-0 5	2.04944
[0729]	8	9478274	rs7887637 4	T	C	0.0532694 31	0.9467305 69	8.85355E-0 5	1.69943
	8	2035460 0	rs1324911 9	G	A	0.1283531 9	0.8716468 1	1.33633E-0 5	1.57795
	8	2044701 9	rs7362673 2	A	G	0.0881620 98	0.91183790 2	1.40229E-0 5	1.65522
	8	2046066 1	rs3525892 6	G	T	0.0844403 78	0.9155596 22	9.04111E-0 6	1.68733
	8	3979976 5	rs7845003	T	C	0.3876305 29	0.6123694 71	9.39614E-0 5	1.37383
	8	1258394 33	rs1180409 42	T	C	0.0209772 49	0.9790227 51	0.0000595 04	2.11631
	8	1306778 13	rs5755748 3	A	G	0.03911191 6	0.9608880 84	8.17573E-0 6	1.95465
	8	1306942 01	rs7557248 6	A	G	0.0394873 71	0.9605126 29	2.53314E-0 5	1.8823
	9	1027681 2	rs1095900 0	A	G	0.0699556 22	0.9300443 78	7.85152E-0 5	1.65945
	9	3866906 2	rs2993177	A	G	0.0273250 82	0.9726749 18	7.37838E-0 5	0.51264 8
	9	7945310	rs7853555	T	C	0.3984292	0.6015707	5.25711E-0	0.72634

		7				45	55	5	2
	9	8303217 9	rs7274493 7	G	A	0.01116721 3	0.9888327 87	6.92799E-0 5	2.60258
	9	1018744 96	rs7609440 0	A	G	0.0121653 95	0.9878346 05	3.95481E-0 8	3.22873
	9	1257046 75	rs7667082 5	A	G	0.0131604 05	0.9868395 95	5.01185E-0 5	2.47436
	9	1259030 47	rs7708973 2	A	G	0.0128434 23	0.9871565 77	0.0000514 5	2.45902
	9	1287944 05	rs6257050 1	T	C	0.0570352 62	0.9429647 38	7.35517E-0 5	1.70643
	10	1272586 91	rs7084502	A	G	0.4153431 72	0.5846568 28	7.81329E-0 5	0.72043 1
	11	1795214	rs7919490 7	G	A	0.08673311 3	0.9132668 87	6.83674E-0 5	0.45707 1
	11	5146083	rs1236514 9	T	C	0.08311705 4	0.9168829 46	3.11673E-0 5	0.42761 8
	11	4454774 6	rs1227550 4	G	T	0.0280288 22	0.97197117 8	1.40655E-0 5	2.13659
[0730]	11	5798222 9	rs1966836	A	G	0.2948263 16	0.7051736 84	6.87681E-0 5	0.72018 4
	11	7890426 6	rs7597070 6	T	C	0.0371843 77	0.9628156 23	0.0000403 05	1.8614
	11	1337130 33	rs7578649 8	A	G	0.0190271 41	0.9809728 59	3.13102E-0 5	2.20737
	12	2174748	rs1178210 07	C	T	0.01159601 1	0.9884039 89	4.86991E-0 5	2.65265
	12	2568128 6	rs5890745 9	T	C	0.1268780 43	0.8731219 57	6.07118E-0 5	1.50994
	14	5227664 3	rs1178527 79	C	T	0.0273928 06	0.9726071 94	2.89233E-0 6	2.17106
	14	8040535 9	rs1115942 5	T	G	0.11362633 8	0.8863736 62	4.36025E-0 7	0.583
	14	8057067 1	rs1144630 19	G	T	0.0107599 57	0.9892400 43	3.85403E-0 5	2.71426
	14	8781371 4	rs2845046 6	A	G	0.3720427 81	0.6279572 19	9.45754E-0 5	1.35996
	14	9301644 1	rs5785105 2	C	T	0.3299590 28	0.6700409 72	5.53318E-0 5	1.37778
	14	1048636 63	rs8008332 5	A	G	0.0536695 05	0.9463304 95	0.0000737 46	1.71423

	15	3449831 4	rs7591571 7	T	C	0.0845932 27	0.9154067 73	1.0293E-06	1.74564
	15	4104777 7	rs3567372 8	C	T	0.0605589 97	0.9394410 03	6.67895E-0 5	1.67388
	15	4125486 5	rs1291586 0	C	A	0.0674259 2	0.9325740 8	1.01336E-0 5	1.72191
	15	4171293 6	rs6200141 9	A	C	0.0563992 46	0.9436007 54	9.84979E-0 5	1.68361
	15	8406324 5	rs1259103 1	G	A	0.2173390 31	0.7826609 69	1.16687E-0 5	1.46192
	16	4939192 1	rs6202909 1	A	G	0.11883654 2	0.88116345 8	7.11949E-0 5	1.52258
	16	4939427 6	rs8057939	C	T	0.1255916 49	0.8744083 51	1.12522E-0 5	1.57483
	16	81194912	rs1164280 2	C	A	0.2629495 97	0.7370504 03	4.32104E-0 6	1.45947
	17	1462712	rs7329881 6	G	A	0.2929982 83	0.7070017 17	5.44207E-0 5	0.68282 5
	17	5580308 3	rs7284155 9	C	G	0.0189707 21	0.9810292 79	2.26086E-0 5	2.2379
[0731]	17	7289047 4	rs689992	T	A	0.2653859 49	0.7346140 51	8.97907E-0 5	1.39123
	17	7821565 8	rs1171402 58	A	G	0.0269075 87	0.9730924 13	4.15567E-0 5	2.08397
	18	4610215	rs7690287 1	G	T	0.0126680 06	0.9873319 94	2.95635E-0 5	2.56921
	18	13501162	rs2298530	C	T	0.0371761 7	0.9628238 3	6.48889E-0 5	1.85512
	18	1431018 7	rs1175051 21	G	A	0.0105691 52	0.9894308 48	3.59448E-0 5	2.71447
	18	4928858 7	rs1177816 78	A	C	0.0100234 09	0.9899765 91	4.32852E-0 5	2.66495
	18	7665087 1	rs7240086	G	A	0.4333588 42	0.5666411 58	6.95487E-0 6	1.42281
	20	1563299 3	rs6110707	C	T	0.1777870 33	0.8222129 67	1.31264E-0 5	1.50802
	20	5502157 5	rs6069749	T	C	0.0784515 67	0.9215484 33	2.92257E-0 5	1.64645
	20	55111747	rs6014757	A	G	0.1516047 1	0.8483952 9	6.44584E-0 5	1.47163
	22	2801688 3	rs1885362	A	C	0.1573319 33	0.8426680 67	4.65803E-0 5	1.70351
[0732]	22	4005693 7	rs1130389 98	T	C	0.0675182 25	0.9324817 75	1.37758E-0 5	1.73209
	22	44285118	rs1174218 47	A	G	0.0129162 57	0.9870837 43	6.60782E-0 5	2.4314

[0733] 实例4-将遗传风险评估和临床风险评估组合

[0734] 本说明书提供了用于Covid-19风险模型的方法，所述风险模型将遗传风险评估和临床风险评估组合，所述风险评估可以用于将对Covid-19感染具有严重反应的病例与对Covid-19感染不具有严重反应的对照进行区分。

[0735] 并入到组合模型中的临床风险因子被分配相对风险，所述相对风险指示与Covid-19感染的严重程度的关联程度，通过相乘将临床因子与多基因风险评分组合。例如，临床风险因子A被分配相对风险RRa，并且临床风险因子B被分配相对风险RRb。然后将全风险评分计算为多基因风险评分xRRa x RRb＝组合风险。

[0736] 表10-用于将对Covid-19感染具有严重反应的病例与对Covid-19感染不具有严重反应的对照进行区分的108SNP多基因风险评分的性能特性。

[0737]

多基因风险评分中SNP的数量	几率比	标准误差	Z-统计量	P>z	95%置信区间	ROC区域
108	1.57	0.109307	6.51	0.00	1.371796 – 1.801599	0.66

[0738] 表11-用于将对Covid-19感染具有严重反应的病例与对Covid-19感染不具有严重反应的对照进行区分的58SNP多基因风险评分的性能特性。

[0739]

多基因风险评分中SNP的数量	几率比	标准误差	Z-统计量	P>z	95%置信区间	ROC区域
58	5.49	0.6401827	14.61	0.00	4.369035-6.900403	0.87

[0740] 实例5-组合的遗传风险评估和临床风险评估-64多态性小组

[0741] 数据和合格性

[0742] 诸位发明人于2020年9月15日从英国生物样本库COVID-19数据门户网站提取了COVID-19测试和医院记录。在数据提取时，初级护理数据仅适用于仅仅超过一半的经鉴定的参与者，并且因此不被用于这些分析中。

[0743] 合格的参与者是针对COVID-19测试为阳性并且SNP基因分型数据和连锁的医院记录可用的参与者。在具有COVID-19测试结果的18,221名参与者中，1,713名参与者已经测试为阳性并且其中1,582名参与者具有可用的SNP和医院数据两者。

[0744] COVID-19严重程度

[0745] 诸位发明人使用测试结果的来源作为疾病严重程度的指标：门诊代表非重症并且住院代表重症。对于具有多个测试结果的参与者，如果至少一个结果来自住院患者场景，则认为所述疾病是严重的。

[0746] 针对严重COVID-19的风险的SNP的选择

[0747] 诸位发明人从由COVID-19宿主遗传学计划联盟对COVID-19的非住院病例和住院病例进行的荟萃分析(meta-analysis)的可公开获得的(第2版)结果中鉴定了62个SNP(COVID-19宿主遗传学计划(2020)和COVID-19宿主遗传学计划：结果.2020,2020年5月13日在www.covid19hg.org/results访问)。().$P<0.0001$用作基因座选择的阈值，并且在包含在荟萃分析中的五项研究中仅一项研究中去除与住院相关的变体。然后将具有<0.01的次要等位基因频率和-1至1的β系数的变体丢弃(Dayem等人,2018)。使用r^2阈值0.5对表示所

提交群体的种族的1000个基因组欧洲群体(CEU、TSI、FIN、GBR、IBS)进行连锁不平衡修剪(Machiela等人,2015)。在可能的情况下,选择SNP变体而不是插入-缺失变体,以便于实验室验证测试。

[0748] Ellinghaus等人(2020)发现的达到全基因组显著性的基因座的两个前导SNP也包含在内。因此,使用一组64个SNP用于严重COVID-19。

[0749] 遗传风险评分

[0750] 对于从COVID-19宿主遗传学计划中鉴定的SNP,重症的几率比在1.5至2.7的范围内(表4)。虽然诸位发明人通常通过使用所公布的几率比和等位基因频率来计算每个SNP的调整后的风险值(其中群体平均值为1)并且然后乘以每个SNP的风险来构建SNP相对风险评分(Mealiffe等人,2010),但是每个SNP的几率比的大小意味着这种方法可能产生若干数量级的相对风险SNP评分。因此,为了构建用于本研究的SNP评分,诸位发明人计算每名参与者在基因分型的SNP中存在的风险等位基因的百分比,如WO 2005/086770中一般描述的。更具体地,对于64个SNP中的每个SNP,如果受试者对于风险等位基因是纯合的,则所述受试者的评分为2,如果所述受试者对于风险等位基因是杂合的,则所述受试者的评分为1,并且如果所述受试者对于风险等位基因是纯合的,则所述受试者的评分为0。然后将总数转换为用于确定风险的百分比。

[0751] 使用百分比而不是计数,因为一些合格的参与者具有针对一些SNP的缺失数据(9%对所有SNP进行基因分型,82%缺失1至5个SNP,并且9%缺失6至15个SNP)。

[0752] ABO基因型的插补

[0753] 使用染色体9q34.2上的ABO基因中的三个SNP(rs505922、rs8176719和rs8176746)对基因分型的英国生物样本库参与者的血型进行插补。rs8176719缺失(或针对rs8176719没有结果的那些,在rs505922处的T等位基因)被认为指示单体型O。在rs8176746处,单体型A由G等位基因的存在表示,并且单体型B由T等位基因的存在表示(Melzer等人,2008;Wolpin等人,2010)。

[0754] 临床风险因子

[0755] 从疾病控制和预防中心网站上发布的电子健康记录(Williamson等人,2020;Petrilli等人,2020)和建议的大量流行病学研究中鉴定严重COVID-19的风险因子。在这些分析中没有考虑罕见的单基因疾病(地中海贫血、囊性纤维化和镰状细胞病)。

[0756] 将年龄分类为50至59岁、60至69岁和70+岁。这是基于参与者在第一波感染高峰期(2020年4月)时的大致年龄并且使用参与者的出生月份和年份进行计算。将自我报告的种族分类为白人和其它(包含未知)。在基线时的Townsend剥夺评分被分为由UK生物样本库的整体评分分布定义的五分位数。还从基线评估数据中获得身体质量指数和吸烟状况。对身体质量指数进行反变换,并且然后乘以10来重新定标。将吸烟状况定义为当前与过去、从未或未知。通过选择所关注疾病的具有ICD9或ICD10代码的记录来从医院记录中提取其它临床风险因子。

[0757] 统计方法

[0758] 使用逻辑回归来检查风险因子与COVID-19疾病的严重程度的关联。为了开发最终模型,诸位发明人开始于包含SNP评分、年龄组和性别的基础模型。然后,所述基础模型包含候选变量中的所有候选变量并且使用逐步向后选择来去除p值>0.05的变量。通过一次考虑

一个地添加去除的候选变量来细化最终模型。通过检查赤池信息准则(the Akaike information criterion)和贝叶斯信息准则(the Bayesian information criterion)来告知模型选择,其中>2的减少表明统计学上显著的改善。

[0759] 使用Pearson-Windmeijer拟合优度测试(Pearson-Windmeijer goodness-of-fit test)评估模型校准,并且使用接受者工作特性曲线(AUC)下面积测量模型判别。为了比较最终模型中变量的效应大小,诸位发明人使用年龄组和ABO血型的虚拟变量,使用每个调整后的标准差的几率(Hopper,2015)。来自最终模型的截距和β系数用于计算所有英国生物样本库参与者的COVID-19风险评分。

[0760] 使用Stata(16.1版)(StataCorp LLC公司(StataCorp LLC):美国德克萨斯州的大学城(College Station,Texas,USA))进行分析;所有统计测试都是双侧的,并且p值小于0.05被认为具有名义上的统计学显著性。

[0761] 结果

[0762] 在具有阳性SARS-CoV-2测试结果以及可获得的医院和SNP数据的1,582名英国生物样本库参与者中,564名参与者(35.7%)来自门诊患者场景并且被认为没有患有重症(对照),而1,018名参与者(64.4%)来自住院患者场景并且被认为患有重症(病例)。病例的年龄的范围为51岁至82岁,其中平均值为69.1岁(标准差[SD]=8.8)。对照的年龄的范围为50岁至82岁,其中平均值为65.0岁(SD=9.0)。病例的平均身体质量指数为29.0kg/m2(SD=5.4),并且对照的平均身体质量指数为28.5(SD=5.4)。对于所有分析,将身体质量指数转化为倒数乘以10,并且对于病例和对照两者,身体质量指数的范围为0.2至0.6。在SNP评分中病例的风险等位基因的百分比的范围为47.6至73.8,并且对照的风险等位基因的百分比的范围为43.7至72.5。表12示出了针对病例和对照的所关注变量的分布以及未调整的几率比和95%置信区间(CI)。

[0763] 所选择的模型包含SNP评分、年龄组、性别、种族、ABO血型以及自身免疫性疾病(类风湿性关节炎、狼疮或牛皮癣)、血液系统癌症、非血液系统癌症、糖尿病、高血压或呼吸系统疾病(不包含哮喘)的病史,并且与数据拟合良好(Windmeijer的H=0.02,p=0.9)(表13)。SNP评分与疾病的严重程度密切相关,风险等位基因每增加一个百分点,风险就增加19%。年龄的负面影响仅在年龄为70岁及以上的组中是明显的,并且虽然性别不是统计学上显著的(p=0.3),但是性别被保留,这是因为性别是考虑其它变量被添加到其中的基础模型的三个变量之一。显示种族对于非白人的风险增加43%,但是仅在统计学上略微显著(p=0.06)。AB血型具有保护性(p=0.007),但A血型的保护作用和B血型的增加的风险不是统计学上显著的(分别为p=0.1和p=0.4)。

[0764] 到目前为止,SNP评分是最强的预测因子,其次是呼吸系统疾病和70岁或以上的年龄。

[0765] 图1示出了最终模型和仅具有临床因素;仅SNP评分;以及年龄和性别的替代性模型的接受者工作特性曲线。仅SNP评分的AUC为0.680(95%CI=0.652,0.708)。具有年龄和性别的模型的AUC为0.635(95%CI=0.607,0.662),而具有仅临床因素的模型的AUC为0.723(95%CI=0.698,0.749)。鉴于AUC的最小可能值为0.5,具有仅临床因素的模型相较于具有年龄和性别的模型提高了65%(x2=57.97,df=1,p<0.001)。组合模型的AUC为0.786(95%CI=0.763,0.808),并且相较于具有仅临床因素的模型提高了28%(x2=

39.54,df＝1,p<0.001),并且相较于具有年龄和性别的模型提高了111％(x2＝113.67,df＝1,p<0.001)。

[0766] 表12-病例和对照的特性以及严重COVID-19的风险的未调整的几率比。

[0767]

变量		病例	对照	未调整的几率比	95%置信区间	p值
连续变量		**平均值（SD）**	**平均值（SD）**			
SNP评分	风险等位基因％	62.1（4.1）	59.3（4.7）	1.16	1.13,1.19	<0.001
身体质量指数的倒数（kg/m^2）	10/BMI	0.36（0.06）	0.36（0.06）	0.15	0.03、0.79	0.03
类别变量		**N（％）**	**N（％）**			
年龄组（岁）	50–59	218（21.4）	210（37.2）	–	0.97、1.71	0.08
	60–60	210（20.6）	157（27.8）	1.29		<0.001
	70+	590（58.0）	197（34.9）	2.89	2.25,3.70	
性别	女性	443（43.5）	298（52.8）	–	1.18、1.79	<0.001
	男性	575（56.5）	266（47.2）	1.45		
种族	白人	888（87.2）	489（86.7）	–	0.68、1.26	0.6
	其它	123（12.1）	73（12.9）	0.93		
	缺失	7（0.7）	2（0.4）			
在基线时汤森	1	134（13.2）	84（14.9）	–	0.75、	0.7

[0768]

变量		病例	对照	未调整的几率比	95%置信区间	p 值
德剥夺指数（Townsend deprivation index）的五分位数	2	165（16.2）	95（16.8）	1.09	1.58	0.5
	3	179（17.6）	98（17.4）	1.14	0.79,	0.6
	4	215（21.1）	124（22.0）	1.09	1.65	0.2
	5	325（31.9）	162（28.7）	1.26	0.77、1.54	
	缺失	0（0.0）	1（0.2）		0.90, 1.75	
ABO 血型	O	425（41.8）	235（41.7）	–	0.80、	1.0
	A	450（44.2）	249（44.2）	1.00	1.25	0.5
	B	113（11.1）	55（9.8）	1.14	0.79,	0.1
	AB	30（3.0）	25（4.4）	0.66	1.63	
					0.38、1.15	
在基线时的吸烟状况	从未/先前	882（86.6）	499（88.5）	–	0.84、	0.3
	当前	124（12.2）	60（10.6）	1.17	1.62	
	缺失	12（1.2）	5（0.9）			
哮喘	否	852（83.7）	487（86.4）	–	0.92、	0.2
	是	166（16.3）	77（13.7）	1.23	1.65	
自身免疫性（类风湿性/狼疮/牛皮癣）	否	947（93.0）	547（97.0）	–	1.41、	0.001
	是	71（7.0）	17（3.0）	2.41	4.14	
癌症-血液系统	否	972（95.5）	558（98.9）	–	1.87、	0.001
	是	46（4.5）	6（1.1）	4.40	10.37	
癌症-非血液系统	否	799（78.5）	486（86.2）	–	1.29、	< 0.001
	是	219（21.5）	78（13.8）	1.71	2.26	
脑血管疾病	否	847（83.2）	503（89.2）	–	1.22、	0.001
	是	171（16.8）	61（10.8）	1.66	2.28	
糖尿病	否	765（75.2）	493（87.4）	–	1.72、	< 0.001
	是	253（24.9）	71（12.6）	2.30	3.06	
心脏病	否	633（62.2）	437（77.5）	–	1.66、	< 0.001
	是	385（37.8）	127（22.5）	2.09	2.65	
高血压	否	419（41.2）	354（62.8）	–	1.95、	< 0.001
	是	599（58.8）	210（37.2）	2.41	2.98	
免疫功能受损	否	1,001	560（99.3）	–	0.80、	0.1
				2.38		

变量		病例	对照	未调整的几率比	95%置信区间	p 值
	是	（98.3）	4（0.7）		7.10	
		17（1.7）				
肾脏疾病	否	859（84.4）	521（92.4）	–	1.57、	< 0.001
	是	159（15.6）	43（7.6）	2.24	3.19	
肝脏疾病	否	937（92.0）	541（95.9）	–	1.26、	0.003
	是	81（8.0）	23（4.1）	2.03	3.27	
呼吸系统疾病（不包含哮喘）	否	571（56.1）	486（86.2）	–	3.73,	< 0.001
	是	447（43.9）	78（13.8）	4.88	6.38	

[0769]

[0770] 表13-给定阳性测试的严重COVID-19的风险的最后模型。

变量		β 系数	95%置信区间	p 值
模型截距		−10.7657	−12.5559, −8.9755	< 0.001
SNP 评分	风险等位基因%	0.1717	0.1429, 0.2006	< 0.001
年龄组（岁）*	18–29	−1.3111		
	30–39	−0.8348		
	40–49	−0.4038	−0.3819, 0.2619	0.7
	50–59	–	0.2213, 0.8438	0.001
	60–69	−0.0600		
	70+	0.5325		
性别	女性	–	−0.1005, 0.3779	0.3
	男性	0.1387		
种族	白人	–	−0.0084, 0.7167	0.06
	其它	0.3542		
ABO 血型	O	–	−0.4726, 0.0397	0.1
	A	−0.2164	−0.2348, 0.5773	0.4
	B	0.1712	−1.5087, −0.2404	0.007
	AB	−0.8746		
自身免疫性疾病（类风湿性关节炎/狼疮/牛皮癣）	否	–	0.1832, 1.3920	0.01
	是	0.7876		
癌症-血液系统	否	–	0.0994, 1.9756	0.03
	是	1.0375		

[0771]

[0772]

变量		β系数	95%置信区间	p值
癌症-非血液系统	否 是	– 0.3667	0.0401, 0.6933	0.03
糖尿病	否 是	– 0.4890	0.1450, 0.8330	0.005
高血压	否 是	– 0.3034	0.0313, 0.5756	0.03
呼吸系统疾病（不包含哮喘）	否 是	– 1.2331	0.9317, 0.1535	< 0.001

[0773] *注意:β系数是几率比的自然对数;对18-29、30-39和40-49年龄组的估计是基于2020年8月1日的疾病控制中心COVIDView报告的第9页上的信息。

[0774] 图2展示了病例和对照中COVID-19风险评分的分布的差异。病例的中值评分为3.35,并且对照的中值评分为0.90。百分之十五的病例和53%的对照的COVID-19风险评分小于1,并且18%的病例和25%的对照的评分为≥1且<2。COVID-19风险评分≥2例在病例中比在对照中更常见,其中13%的病例和9%的对照的评分为≥2且<3,8%的病例和4%的对照的评分为≥3且<4,并且38%的病例和6%的对照的评分为≥4。

[0775] 图3示出了整个英国生物样本库中的COVID-19风险评分的分布类似于图2b中的对照的分布。整个英国生物样本库的风险评分中值为1.32。百分之三十八的英国生物样本库的COVID-19风险评分小于1,而29%的评分≥1且<2,13%的评分≥2且<3,6%的评分≥3且<2,并且14%的评分为4或以上。

[0776] 实例6-组合的遗传风险评估和临床风险评估-7和10多态性小组

[0777] 为了进一步改进本发明的方法,诸位发明人于2021年1月8日从英国生物样本库下载更新的结果文件。合格的参与者是具有阳性SARS-CoV-2测试结果并且具有可用的SNP和医院数据的积极的英国生物样本库参与者。在具有可用的SARS-CoV-2测试结果的47,990名英国生物样本库参与者中,8,672名参与者(18.1%)具有阳性测试结果,并且其中7,621名参与者满足合格标准。

[0778] 诸位发明人使用测试结果的来源作为疾病严重程度的指标,其中住院患者结果被认为是重症(病例),并且门诊患者结果被认为是非重症(对照)。如果参与者具有多于一个测试结果,如果所述参与者的测试结果中的至少一个测试结果来自住院患者场景,则将所述参与者分类为患有重症。在7,621名合格的参与者中,2,205名参与者是病例,并且5,416名参与者是对照。

[0779] 诸位发明人从由COVID-19宿主遗传学计划联盟对COVID-19的非住院病例和住院病例进行的荟萃分析的可公开获得的(第4版)结果中鉴定了另外的40个SNP(COVID-19宿主遗传学计划(2020)和COVID-19宿主遗传学计划:结果.2020,2020年1月7日在www.covid19hg.org/results访问)。P<0.0001用作基因座选择的阈值,并且在包含在荟萃分析中的五项研究中仅一项研究中去除与住院相关的变体。然后将具有<0.01的次要等位基因频率和-1至1的β系数的变体丢弃(Dayem等人,2018)。使用r2阈值0.5对表示所提交群体的种族的1000个基因组欧洲群体(CEU、TSI、FIN、GBR、IBS)进行连锁不平衡修剪(Machiela等人,2015)。在可能的情况下,选择SNP变体而不是插入-缺失变体,以便于实验

室验证测试。从对Covid-19数据的可公开获得的荟萃分析中鉴定了另外的12个SNP(Pairo-Castineira等人,2020)。

[0780] 将上述经鉴定的SNP与在原始研究中鉴定的64个SNP组合,以提供116个SNP的测试SNP小组。

[0781] 为了开发用于预测严重COVID-19的风险的新模型,诸位发明人使用所有可用数据并且将其随机分成70％训练数据集和30％验证数据集(确保针对测试结果的来源平衡数据)。因为假定缺失数据是随机缺失的(如果不是完全随机缺失),所以使用具有20个插补的多重插补来解决身体质量指数(线性回归)的缺失数据和用于训练数据集中的新模型的开发的SNP数据(预测平均匹配)。为了密切反映现实世界中的数据的可用性,诸位发明人没有在验证数据集中使用插补的数据。

[0782] 考虑包含在新模型中的临床变量是年龄、性别、BMI、种族、ABO血型和以下慢性健康状况:哮喘、自身免疫性疾病(类风湿性关节炎、狼疮或牛皮癣)、血液系统癌症、非血液系统癌症、脑血管疾病、糖尿病、心脏病、高血压、免疫功能受损、肾脏疾病、肝脏疾病和呼吸系统疾病(不包含哮喘)。虚拟变量用于年龄和ABO血型的类别分类。

[0783] 选择用于开发新模型的SNP来自三个来源:(i)来自表2至4;(ii)从对COVID-191 2的非住院病例和住院病例的COVID-19宿主遗传学计划荟萃分析的(第4版)结果中新选择的40个SNP;以及(iii)来自Pairo-Castineira等人(2020)的论文的12个SNP。诸位发明人在测试数据集中使用未调整的逻辑回归来鉴定与P<0.05的严重COVID-19的风险相关的SNPS(参见表14)。

[0784] 使用Stata(16.1版)进行分析;所有统计测试都是双侧的,并且P<0.05被认为具有名义上的统计学显著性。

[0785] 表14-在实例6中评估的信息多态性。

[0786]

Chr	SNP	位置(GRCh37)	参考等位基因	频率	效应等位基因	频率	OR	95% CI	P
1	rs10873821	87628173	C	0.75	T	0.25	0.92	0.84, 1.02	0.10
1	rs112317747	239197542	T	0.97	C	0.03	1.26	1.00, 1.58	0.05
1	rs115492982	150271556	G	1.00	A	0.00	2.46	1.23, 4.91	0.01
1	rs12083278	31624029	G	0.29	C	0.71	1.04	0.95, 1.15	0.40
1	rs12745140	2998313	G	0.91	A	0.09	0.90	0.77, 1.06	0.20
1	rs17102023	46618634	A	1.00	G	0.00	1.33	0.63, 2.81	0.50
1	rs2224986	152684866	C	0.91	T	0.09	0.98	0.85, 1.14	0.80
1	rs2274122	36549664	G	0.20	A	0.80	0.97	0.88, 1.07	0.50
1	rs2765013	36374101	C	0.91	T	0.09	1.01	0.96, 1.26	0.20

	1	rs74508649	192526317	C	1.00	T	0.00	1.04	0.47, 2.32	0.90
	2	rs183569214	79895332	G	1.00	A	0.00	0.72	0.15, 3.45	0.70
	2	rs2034831	182353446	A	0.94	C	0.06	1.22	1.03, 1.46	0.02
	2	rs2270360	217524986	A	0.74	C	0.26	0.94	0.85, 1.04	0.20
	2	rs6714112	36905013	C	0.86	A	0.14	1.02	0.90, 1.16	0.70
	2	rs77764981	80029580	T	1.00	C	0.00	1.29	0.54, 3.10	0.60
	3	rs10510749	46180416	C	0.91	T	0.09	0.99	0.85, 1.15	0.90
	3	rs11385942	45876459	G	0.92	GA	0.08	1.16	1.00, 1.34	0.05
	3	rs115102354	46222037	A	0.95	G	0.05	0.96	0.79, 1.16	0.70
	3	rs12639224	45916222	C	0.73	T	0.27	1.02	0.93, 1.12	0.70
	3	rs13062942	62936766	A	0.64	G	0.36	0.92	0.84, 1.01	0.09
	3	rs13433997	46049765	T	0.88	C	0.12	1.10	0.97, 1.24	0.10
	3	rs1504061	1093795	C	0.95	G	0.05	1.13	0.94, 1.36	0.20
	3	rs1705826	3184653	C	0.63	G	0.37	1.03	0.94, 1.12	0.50
[0787]	3	rs17317135	27188298	G	0.95	A	0.05	0.89	0.73, 1.09	0.30
	3	rs1868132	125837737	C	0.90	T	0.10	1.02	0.89, 1.17	0.80
	3	rs34901975	45916786	G	0.89	A	0.11	1.12	0.98, 1.27	0.09
	3	rs35652899	45908514	C	0.93	G	0.07	1.17	1.00, 1.36	0.04
	3	rs35896106	45841938	C	0.92	T	0.08	1.17	1.01, 1.35	0.04
	3	rs6440031	141408691	A	0.08	G	0.92	0.94	0.80, 1.11	0.50
	3	rs71325088	45862952	T	0.92	C	0.08	1.15	0.99, 1.33	0.07
	3	rs71615437	46018781	A	0.92	G	0.08	1.12	0.97, 1.29	0.10
	3	rs73064425	45901089	C	0.92	T	0.08	1.15	0.99, 1.33	0.07
	3	rs76374459	45900634	G	0.94	C	0.06	1.20	1.02, 1.41	0.03
	3	rs764881487	148718087	G	0.96	T	0.04	1.25	1.02, 1.52	0.03
	4	rs112641600	112613026	C	0.89	T	0.11	0.83	0.72, 0.96	0.01
	4	rs115162070	69705994	G	0.93	A	0.07	0.90	0.75, 1.07	0.20
	4	rs11729561	106943200	T	0.92	C	0.08	0.96	0.82, 1.12	0.60

	4	rs35540967	44418592	T	0.93	C	0.07	1.02	0.87, 1.19	0.80
	4	rs3774881	5821877	T	0.84	C	0.16	0.91	0.81, 1.02	0.10
	4	rs3774882	5821922	C	0.92	G	0.08	0.90	0.77, 1.06	0.20
	4	rs6810404	27383278	C	0.51	A	0.49	0.97	0.89, 1.05	0.50
	5	rs10039856	142252549	C	0.90	T	0.10	1.10	0.96, 1.26	0.20
	5	rs11126517 3	171480160	C	1.00	T	0.00	0.97	0.35, 2.66	1.00
	5	rs11379114 4	180237828	C	0.93	T	0.07	0.97	0.82, 1.15	0.70
	5	rs2220543	173989338	T	0.71	A	0.29	1.04	0.94, 1.14	0.50
	5	rs4240376	123950404	G	0.80	T	0.20	0.99	0.89, 1.10	0.80
	5	rs4478338	169590905	T	0.92	G	0.08	1.08	0.93, 1.25	0.30
	5	rs62377777	122832716	T	0.79	C	0.21	0.96	0.87, 1.07	0.50
	6	rs10755709	12216966	A	0.70	G	0.30	1.11	1.01, 1.21	0.03
[0788]	6	rs14024777 4	18015447	C	0.93	T	0.07	0.93	0.78, 1.10	0.40
	6	rs14333414 3	31121426	G	0.93	A	0.07	1.00	0.85, 1.18	1.00
	6	rs16873740	45704813	T	0.88	A	0.12	1.16	1.03, 1.32	0.02
	6	rs3131294	32180146	A	0.13	G	0.87	1.00	0.88, 1.13	1.00
	6	rs61611950	27604726	C	0.99	T	0.01	0.92	0.56, 1.51	0.80
	6	rs6933436	6925195	A	0.71	C	0.29	1.01	0.92, 1.11	0.90
	6	rs9380142	29798794	G	0.30	A	0.70	1.08	0.99, 1.19	0.09
	6	rs9386484	106326754	T	0.76	A	0.24	0.95	0.85, 1.05	0.30
	7	rs6967210	152960930	T	0.99	C	0.01	1.17	0.86, 1.59	0.30
	8	rs10808999	38821327	A	0.13	G	0.87	1.01	0.89, 1.14	0.90
	8	rs11779911	40181978	C	0.67	A	0.33	0.99	0.90, 1.09	0.90
	8	rs11807244 8	16790149	T	0.92	C	0.08	0.82	0.70, 0.97	0.02
	8	rs13282163	38897470	A	0.92	C	0.08	0.93	0.80, 1.09	0.40
	8	rs2010843	74268198	T	0.47	C	0.53	1.04	0.96, 1.13	0.40
	8	rs332040	8730488	G	0.53	A	0.47	1.00	0.92, 1.09	0.90

	9	rs12236000	21131627	G	0.92	C	0.08	0.95	0.81, 1.11	0.50
	9	rs3895472	4329170	T	0.08	C	0.92	1.04	0.88, 1.22	0.70
	9	rs657152	13613926 5	C	0.63	A	0.37	0.95	0.87, 1.03	0.20
	9	rs7027911	81158113	G	0.57	A	0.43	1.11	1.01, 1.21	0.02
	9	rs71480372	27121456	A	0.66	T	0.34	0.98	0.90, 1.08	0.70
	9	rs74790577	29688719	A	1.00	T	0.00	1.05	0.27, 4.03	0.90
	10	rs10793436	44015051	G	0.68	T	0.32	0.95	0.86, 1.04	0.20
	10	rs1441121	54100345	T	0.57	A	0.43	0.95	0.87, 1.03	0.20
	10	rs1892429	37454397	A	0.84	G	0.16	0.99	0.88, 1.11	0.80
	10	rs2091431	37277870	A	0.28	G	0.72	1.03	0.94, 1.14	0.50
	10	rs5016035	12300063 8	T	0.51	G	0.49	1.00	0.91, 1.10	0.90
	10	rs71481792	9030308	A	0.38	T	0.62	0.89	0.82, 0.97	0.01
	11	rs10766439	2893867	A	0.37	G	0.63	0.97	0.89, 1.05	0.40
	12	rs10735079	11338000 8	G	0.36	A	0.64	0.98	0.90, 1.07	0.60
	12	rs11613792	8760610	A	0.85	G	0.15	1.01	0.88, 1.14	0.90
[0789]	12	rs12823094	10662495 3	T	0.76	A	0.24	1.08	0.98, 1.19	0.10
	12	rs6489867	11336355 0	C	0.36	T	0.64	0.98	0.90, 1.07	0.70
	12	rs7397549	56084466	T	0.59	C	0.41	0.99	0.90, 1.09	0.90
	13	rs12871414	74558505	C	0.74	T	0.26	0.95	0.86, 1.05	0.30
	13	rs1984162	23658838	A	0.75	G	0.25	1.10	1.00, 1.21	0.05
	13	rs2649134	63178476	C	0.97	T	0.03	0.93	0.72, 1.19	0.50
	14	rs12587980	72934229	C	0.63	T	0.37	1.03	0.95, 1.13	0.40
	14	rs14411469 6	77692036	G	1.00	A	0.00	2.53	0.51,12.44	0.30
	14	rs2238187	72908102	A	0.65	G	0.35	1.07	0.97, 1.17	0.20
	15	rs12593288	33908103	C	0.80	T	0.20	0.91	0.82, 1.01	0.08
	15	rs2229117	33916053	G	0.86	C	0.14	0.90	0.80, 1.02	0.10
	15	rs74750712	48984345	T	1.00	G	0.00	1.33	0.65, 2.69	0.40
	15	rs77055952	45858905	A	0.95	G	0.05	1.07	0.88, 1.29	0.50
	16	rs14564345 2	49311043	G	0.99	A	0.01	1.03	0.61, 1.74	0.90
	16	rs72779789	10579876	G	0.95	C	0.05	1.04	0.85, 1.26	0.70
	16	rs72803978	78624025	A	0.94	G	0.06	0.88	0.74, 1.05	0.20
	17	rs178840	29737612	G	0.75	A	0.25	0.93	0.84, 1.03	0.20

	17	rs34761447	9170408	C	0.90	T	0.10	1.02	0.89, 1.18	0.80
	17	rs9890316	80443309	G	0.69	A	0.31	1.01	0.92, 1.10	0.90
	18	rs12958013	67208392	T	0.86	C	0.14	1.08	0.96, 1.22	0.20
	18	rs14225753 2	30006171	T	0.97	C	0.03	1.01	0.78, 1.30	1.00
	19	rs10411226	53333975	G	0.25	A	0.75	1.04	0.94, 1.16	0.40
	19	rs11085727	10466123	C	0.72	T	0.28	1.06	0.96, 1.16	0.20
	19	rs2109069	4719443	G	0.68	A	0.32	1.01	0.92, 1.10	0.80
	19	rs60744406	44492164	A	0.41	G	0.59	1.02	0.94, 1.11	0.60
	19	rs74956615	10427721	T	0.95	A	0.05	1.05	0.87, 1.27	0.60
[0790]	19	rs8105499	32023957	C	0.70	A	0.30	0.98	0.90, 1.08	0.70
	20	rs56259900	39389409	A	1.00	G	0.00	1.15	0.65, 2.04	0.60
	20	rs76253189	60473717	C	0.99	G	0.01	1.01	0.72, 1.42	1.00
	21	rs13050728	34615210	C	0.68	T	0.32	1.08	0.99, 1.18	0.10
	21	rs2236757	34624917	G	0.70	A	0.30	1.06	0.97, 1.16	0.20
	21	rs2252109	43080428	A	0.48	T	0.52	0.98	0.90, 1.07	0.70
	21	rs75994231	44424444	C	0.98	T	0.02	1.06	0.79, 1.43	0.70
	22	rs11090305	24407483	T	0.80	C	0.20	1.06	0.96, 1.18	0.20
	22	rs5757427	22564734	T	0.65	A	0.35	0.96	0.88, 1.05	0.40
	22	rs62220604	49677464	G	0.73	A	0.27	0.97	0.88, 1.07	0.50
	22	rs7290963	22724951	G	0.55	T	0.45	1.00	0.92, 1.09	1.00

[0791] 新模型的开发

[0792] 诸位发明人在多重插补训练数据集中使用多变量逻辑回归来开发新模型，以预测严重COVID-19的风险。诸位发明人开始于包含所有临床变量和与严重COVID-19具有未调整关联的SNP的模型，并且使用向后逐步选择来开发最简约的模型。对于所去除的变量，通过将所述变量一次一个添加到简约模型中来对所述变量的包含或排除作出最终确定。为了直接比较最终模型中变量的效应大小，无论测量所述变量的尺度如何，都使用每个调整后的标准差的几率。将来自计算COVID-19风险评分的新模型的截距和β系数用于所有合格的英国生物样本库参与者。

[0793] 模型性能

[0794] 诸位发明人评估了新模型在插补的开发数据集和非插补的验证数据集中的性能。使用逻辑回归评估风险评分与严重COVID-19之间的关联，以估计每五分位数风险评分的几率比。使用接受者工作特性曲线(AUC)下面积评估模型判别。对于显示判别良好的模型，使用风险评分对数的逻辑回归来评估校准，以估计截距和斜率(β系数)。截距接近0指示校准良好，而截距小于0指示总体高估风险，并且截距大于0指示总体低估风险。斜率接近1指示分散良好，其中斜率小于1指示分散过度，并且斜率大于1指示分散不足。

[0795] 下面详述了表现最好的测试。

[0796] 风险模型

[0797] 开发了用于评估人类受试者对冠状病毒感染产生严重反应的风险的三种模型。具体地，所述方法可以用于确定所述受试者在感染冠状病毒的情况下需要住院的概率。第一模型仅基于性别和年龄(在本文中称为“年龄和性别模型”)，第二模型(在本文中称为“全模

型”)包含许多临床因素和遗传因素,而第三模型(在本文中称为“扩展模型”)包含相对于全模型中的临床因素和遗传因素的另外的临床因素和遗传因素。

[0798] 年龄和性别模型

[0799] 表15提供了年龄和性别模型的输入,并且表16提供了β系数。

[0800] 表15-年龄和性别模型产品输入

[0801]

临床风险因子	输入	接受	TRF 问题
年龄（岁）	值	50–84	年龄是多少?
性别	男性 女性	男性 女性	性别是什么?

[0802] 表16-年龄和性别模型风险因子

[0803]

变量	值	β 系数
年龄组（岁）	50–64	0
	65–69	0.4694892
	70–74	1.006561
	75–79	1.435318

[0804]

变量	值	β 系数
	80–84	1.599188
性别	女性	0
	男性	0.3911169

[0805] 使用以下计算对数几率:对数几率(L0)＝-1.749562+Σ临床β系数。

[0806] 年龄和性别相对风险＝e^{L0}。

[0807] 年龄和性别概率＝$e^{L0}/(1+e^{L0})$。

[0808] 如果临床因素中的任何临床因素是未知的,或者受试者不愿意提供相关细节,则所述因素被分配0的β系数。

[0809] 全模型

[0810] 表17提供了全模型的输入,并且表18和19提供了β系数。

[0811] 表17-全模型产品输入

[0812]

临床风险因子	输入	接受	TRF 问题
年龄（岁）	值	50–84	年龄是多少？
性别	男性 女性	男性 女性	性别是什么？
种族	白种人 非白种人 未知	全部	种族是什么？
身高（m）	（m） 未知	全部	身高是多少？
体重（kg）	（kg） 未知	全部	体重是多少？
脑血管疾病	否 是 未知	全部	曾经是否被诊断为患有脑血管疾病？
慢性肾脏疾病	否 是 未知	全部	曾经是否被诊断为患有慢性肾脏疾病？
糖尿病	否 是 未知	全部	曾经是否被诊断为患有任何类型的糖尿病？
血液系统癌症	否	全部	曾经是否被诊断

[0813]

	是 未知		为患有血液系统癌症？
高血压	否 是 未知	全部	曾经是否被诊断为患有高血压？
非血液系统癌症	否 是 未知	全部	曾经是否被诊断为患有另一种类型的癌症？
呼吸系统疾病（不包含哮喘）	否 是 未知	全部	曾经是否被诊断为患有呼吸系统疾病（不包含哮喘）？

[0814] 表18-全模型临床风险因子

[0815]

变量	值	β 系数
年龄组（岁）	50–69 70–74 75–79 80–84	0 0.5747727 0.8243711 1.013973
性别	女性 男性	0 0.2444891
种族	白种人 其它/未知	0 0.29311
身高（m） 体重（kg） 10 × BMI 倒数= $\frac{10 \times m^2}{kg}$	$\frac{10 \times m^2}{kg}$	-1.602056
脑血管疾病	否 是	0 0.4041337
慢性肾脏疾病	否 是	0 0.6938494
糖尿病	否 是	0 0.4297612
血液系统癌症	否 是	0 1.003877
高血压	否	0 0.2922307

[0816]

变量	值	β 系数
	是	
非血液系统癌症	否 是	0 0.2558464
呼吸系统疾病（不包含哮喘）	否 是	0 1.173753

[0817] 表19-全模型SNP风险等位基因

[0818]

SNP	风险等位基因	风险等位基因的数量	β 系数
rs10755709	G	0、1 或 2	0.124239
rs112317747	C	0、1 或 2	0.2737487
rs112641600	T	0、1 或 2	-0.2362513
rs118072448	C	0、1 或 2	-0.1995879
rs2034831	C	0、1 或 2	0.2371955
rs7027911	A	0、1 或 2	0.1019074
rs71481792	T	0、1 或 2	-0.1058025

[0819] 使用以下确定SNP风险因子(SRF)：(SRF)＝Σ(风险等位基因的数量xSNPβ系数)。

[0820] 使用以下计算对数几率：对数几率(LO)＝-1.36523+SRF+Σ临床β系数。

[0821] 年龄和性别相对风险＝e^{LO}。

[0822] 年龄和性别概率＝$e^{LO}/(1+e^{LO})$。

[0823] 如果临床因素中的任何临床因素是未知的，或者受试者不愿意提供相关细节，则所述因素被分配0的β系数。

[0824] 扩展模型

[0825] 表20提供了扩展模型的输入，并且表21和22提供了β系数。

[0826] 表20-扩展模型产品输入

[0827]

临床风险因子	输入	接受	TRF 问题
年龄（岁）	值	50–84	年龄是多少？

[0828]

性别	男性 女性	男性 女性	性别是什么？
种族	白种人 非白种人 未知	全部	种族是什么？
血型	O A B AB 未知	全部	血型是什么？
身高（m）	（m） 未知	全部	身高是多少？
体重（kg）	（kg） 未知	全部	体重是多少？
脑血管疾病	否 是 未知	全部	曾经是否被诊断为患有脑血管疾病？
慢性肾脏疾病	否 是 未知	全部	曾经是否被诊断为患有慢性肾脏疾病？
糖尿病	否 是 未知	全部	曾经是否被诊断为患有任何类型的糖尿病？
血液系统癌症	否 是 未知	全部	曾经是否被诊断为患有血液系统癌症？
高血压	否 是 未知	全部	曾经是否被诊断为患有高血压？
免疫功能受损疾病	否 是 未知	全部	曾经是否被诊断为患有免疫功能受损疾病？
肝脏疾病	否 是 未知	全部	曾经是否被诊断为患有肝脏疾病？
非血液系统癌症	否 是	全部	曾经是否被诊断为患有另一种类型的癌症？

[0829]

	未知		
呼吸系统疾病（不包含哮喘）	否 是 未知	全部	曾经是否被诊断为患有呼吸系统疾病（不包含哮喘）？

[0830] 表21-扩展模型临床风险因子和SNP风险因子

变量	值	β 系数
年龄组（岁）	50–64 65–69 70–74 75–79 80–84	0 0.1677566 0.6352682 0.8940548 1.082477
性别	女性 男性	0 0.2418454
种族	白种人 其它/未知	0 0.2967777
血型	O A B AB	0 0 0 -0.229737
身高（m） 体重（kg） 10 × BMI 倒数= $\frac{10 \times m^2}{kg}$	$\frac{10 \times m^2}{kg}$	-1. 560943
脑血管疾病	否 是	0 0.3950113
慢性肾脏疾病	否 是	0 0.6650257
糖尿病	否 是	0 0.4126633
血液系统癌症	否 是	0 1.001079
高血压	否 是	0 0.2640989
免疫功能受损疾病	否 是	0 0.6033541
肝脏疾病	否	0

[0831]

[0832]

变量	值	β 系数
	是	0.2301902
非血液系统癌症	否 是	0 0.2381579
呼吸系统疾病（不包含哮喘）	否 是	0 1.148496

[0833] 表22-扩展模型SNP风险等位基因

[0834]

SNP	风险等位基因	风险等位基因的数量	β系数
rs10755709	G	0、1或2	0.1231766
rs112317747	C	0、1或2	0.2576692
rs112641600	T	0、1或2	-0.2384001
rs115492982	A	0、1或2	0.4163575
rs118072448	C	0、1或2	-0.1965609
rs1984162	A	0、1或2	0.1034362
rs2034831	C	0、1或2	0.2414792
rs7027911	A	0、1或2	0.0998459
rs71481792	T	0、1或2	-0.1032044

[0835] 使用以下确定SNP风险因子(SRF)：(SRF)＝Σ(风险等位基因的数量xSNPβ系数)。

[0836] 使用以下计算对数几率：对数几率(LO)＝-1.469939+SRF+Σ临床β系数。

[0837] 年龄和性别相对风险＝e^{LO}。

[0838] 年龄和性别概率＝$e^{LO}/(1+e^{LO})$。

[0839] 如果临床因素中的任何临床因素是未知的，或者受试者不愿意提供相关细节，则所述因素被分配0的β系数。

[0840] 总结

[0841] 就病例与对照之间的区分而言，年龄和性别模型的AUC为0.671(95％CI＝0.646,0.696)，但AUC为0.732(95％CI＝0.708,0.756)的全模型具有实质性改进(x2＝41.23,df＝1,P<0.001)。图4示出了两种模型的接受者工作特性曲线。

[0842] 对模型进行了良好校准，而没有针对年龄和性别模型(α＝-0.02;95％CI＝-0.18,0.13;P＝0.7)或全模型(α＝-0.08;95％CI＝-0.21,0.05;P＝0.3)的总体高估或低估的证据。对于年龄和性别模型(β＝0.96,95％CI＝0.81,1.10,P＝0.6)以及对于全模型(β＝0.90,95％CI＝0.80,1.00,P＝0.06)，也没有分散不足或分散过度的证据。图5示出了两种模型的校准图。

[0843] 诸位发明人计算满足本研究的合格标准的所有英国生物样本库参与者患有严重COVID-19的概率；图6示出了分布。使用年龄和性别模型，平均概率为0.32(SD＝0.13)，并且范围为最小值0.15至最大值0.56。使用全模型，平均概率为0.27(SD＝0.16)，并且范围为0.04至0.98，这是比年龄和性别模型宽得多的范围。

[0844] 扩展模型在此数据集中的判别方面略有改进(表23)。

[0845] 表23-测试性能。

[0846]

模型	AUC	95％置信区间
年龄和性别	0.6755	0.65948-0.69160
全模型	0.7512	0.73653-0.76673
扩展模型	0.7524	0.73730-0.76749

[0847] 实例7-组合的遗传风险评估和临床风险评估-年龄在50岁以下

[0848] 计算患有严重Covid-19的风险的算法已经被修改，以使得能够为年龄为18-85岁

(先前为50-85岁)的患者提供风险计算。更具体地,提供年龄相关风险值的查阅表已经被修改,以包含用于以下年龄范围的三个另外的值:18-29、30-39、40-49(表24)。

[0849] 对于年龄在50岁以下的人,使用由于从美国疾病控制和预防中心(the United States Centers for Disease Control and Prevention)获得的Covid-19而引起的住院的风险的数据来调整重症的概率(https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covidview/index.html)。

[0850] 所分析的SNP和用于分析的方法与实例6中使用的相同。

[0851] 表24-测试性能。

[0852]

变量	值	β 系数
年龄组（岁）	18-29 30-39 40-49 50–69 70–74 75–79 80–84	-1.3111 -0.8348 -0.4038 0 0.5747727 0.8243711 1.013973
性别	女性 男性	0 0.2444891
种族	白种人 其它/未知	0 0.29311
身高（m）	值	在 BMI 计算中使用的
体重（kg）	值	在 BMI 计算中使用的
10 × BMI 倒数= $\frac{10 \times m^2}{kg}$	$\frac{10 \times m^2}{kg}$	-1.602056
脑血管疾病	否 是	0 0.4041337
慢性肾脏疾病	否 是	0 0.6938494
糖尿病	否 是	0 0.4297612
血液系统癌症	否 是	0 1.003877
高血压	否 是	0 0.2922307
非血液系统癌症	否 是	0 0.2558464
呼吸系统疾病（不包含哮喘）	否 是	0 1.173753

[0853] 本申请要求于2020年5月27日提交的AU 2020901739、于2020年6月19日提交的AU 2020902052、于2020年9月30日提交的AU 2020903536和于2021年2月17日提交的AU 2021900392的优先权,所述申请中的每个申请的全部内容通过引用并入本文。

[0854] 本领域的技术人员将理解的是,在不脱离广泛描述的本发明的精神或范围的情况下,可以对如在特定实施例中示出的本发明进行多种变化和/或修改。因此,本发明的实施例应当在所有方面都被视为是说明性的而非限制性的。

[0855] 本文所讨论和/或引用的所有出版物以其整体并入本文。

[0856] 关于已包含在本说明书中的文件、法令、材料、装置、物品等的任何讨论仅仅是出于为本发明提供上下文的目的。这不应视为承认任何或所有这些事项形成现有技术基础的一部分,或者是与本发明相关的领域中的公知常识,因为其在本申请的每个权利要求的优先权日期之前就已经存在。

[0857] 参考文献

[0858] Adessi等人(2000)《核酸研究(Nucl.Acids Res.)》28,E87。

[0859] Bennett等人(2005)《药物基因组学(Pharmacogenomics)》6:373-382)。

[0860] Brenner等人(2000)《自然生物技术(Nat.Biotechnol.)》18:630-634。

[0861] 疾病控制和预防中心(Centres for Disease Control and Prevention.)(2020)COVIDView:美国COVID-19活性的每周监测总结(COVIDView:aweekly surveillance summary of U.S.COVID-19activity)。可从以下网站获得:https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/pdf/covidview-08-07-2020.pdf(2020年8月14日访问)。

[0862] Chee等人(1996)《科学(Science)》274:610-614。

[0863] COVID-19宿主遗传学计划(COVID-19Host Genetics Initiative.)(2020)《欧洲人类遗传学杂志(Eur J Hum Genet)》28:715-718。

[0864] Dayem等人(2018)《核酸研究》46:W109-W113。

[0865] Devlin和Risch(1995)《基因组学(Genomics.)》29:311-322。

[0866] Ellinghaus等人(2020)《新英格兰医学杂志(N.Engl.J.Med.)》doi:10.1056/NEJMoa2020283。

[0867] Fodor(1997a)《美国实验生物学学会联合会杂志(FASEB Journal)》11:A879。

[0868] Fodor(1997b)《科学》277:393-395。

[0869] Hartl等人(1981)《人口遗传学入门(A Primer of Population Genetics)》,华盛顿大学(Washington University),圣路易斯(Saint Louis)。

[0870] Hopper(2015)《美国流行病学杂志(J.Epidemiol.)》182:863-867。

[0871] Katella(2021)耶鲁大学医学院(Yale Medicine),2021年5月13日(www.yalemedicine.org/news/covid-19-vaccine-comparison)。

[0872] Lockhart(1998)《自然医学(Nature Medicine)》4:1235-1236。

[0873] Lynch和Walsh(1998)《数量性状的遗传学与分析(Genetics and Analysis of Quantitative Traits)》,马萨诸塞州桑德兰的Sinauer联营公司(Sinauer Associates,Inc.Sunderland Mass.)ISBN 0-87893-481-2。

[0874] Machiela等人(2015)《生物信息学(Bioinformatics)》31:3555-3557。

[0875] MacLean等人(2009)《自然综述:微生物学(Nature Rev.Microbiol)》7:287-296。

[0876] Margulies等人(2005)《自然(Nature)》437:376-380。

[0877] Mealiffe等人(2010)《美国国立癌症研究所杂志(J.Natl.Cancer Inst.)》102:

1618-1627。

[0878] Melzer等人(2008)《公共科学图书馆遗传学(PLoS Genect.)》4:e1000072。

[0879] Mitra等人(2003)《分析生物化学(Analytical Biochemistry)》320:55-65。

[0880] Morozova和Marra(2008)《基因组学》92:255。

[0881] Pairo-Castineira等人(2020)《自然》https://doi.org/10.1038/s41586-020-03065-y。

[0882] Petrilli等人(2020)《英国医学杂志(BMJ)》369:m1966.doi:10.1136/bmj.m1966。

[0883] Sapolsky等人(1999)《遗传学分析:生物分子工程(Genet Anal:Biomolec Engin)》14:187-192。

[0884] Shendure等人(2005)《科学》309:1728-1732。

[0885] Slatkin和Excoffier(1996)《遗传性(Heredity)》76:377-383。

[0886] Voelkerding等人(2009)《临床化学(Clinical Chem.)》55:641-658。

[0887] Williamson等人(2020)《自然》584:430436。

[0888] Wolpin等人(2010)《癌症研究(Cancer Res.)》70:1015-1023。

序列表

<110> 基因技术有限公司
<120> 评估对冠状病毒感染产生严重反应的风险的方法
<130> 532228PCT
<150> AU 2020901739
<151> 2020-05-27
<150> AU 2020902052
<151> 2020-06-19
<150> AU 2020903536
<151> 2020-09-30
<150> AU 2021900392
<151> 2021-02-17
<160> 18
<170> PatentIn 3.5版
<210> 1
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 寡核苷酸引物
<400> 1
acctggtatc agtgaagagg atcag 25
<210> 2
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 寡核苷酸引物
<400> 2
tcttgataca actgtaagaa gtggt 25
<210> 3
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 寡核苷酸引物
<400> 3
tatttctttg ttgccctcta tctct 25

<210> 4
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 寡核苷酸引物
<400> 4
gaaagagatg ggttggcatt attat 25
<210> 5
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 寡核苷酸引物
<400> 5
taaaattaga actggagggc tgggt 25
<210> 6
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 寡核苷酸引物
<400> 6
tggcattata aacactcact gaagt 25
<210> 7
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 寡核苷酸引物
<400> 7
aatgccatct gatgagagaa gtttt 25
<210> 8
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 寡核苷酸引物
<400> 8

tacagtttta aaaatgggcg tttct 25

<210> 9

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 寡核苷酸引物

<400> 9

tataataaca cgtggaagtg aaaat 25

<210> 10

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 寡核苷酸引物

<400> 10

ttgtttgtat gtgtgaaatg attct 25

<210> 11

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 寡核苷酸引物

<400> 11

aagcaaacta ttcttcagga atcca 25

<210> 12

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 寡核苷酸引物

<400> 12

atttctgcat ttcactttgt gtggt 25

<210> 13

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 寡核苷酸引物

<400> 13
gtaaatgctg ctaacagagc tcttt 25
<210> 14
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 寡核苷酸引物
<400> 14
gaagagagtt tattagcaag gcctc 25
<210> 15
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 寡核苷酸引物
<400> 15
catttgggaa aagccactga atgga 25
<210> 16
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 寡核苷酸引物
<400> 16
agattgacta gccgttgaga gtaga 25
<210> 17
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 寡核苷酸引物
<400> 17
actgactcct gacactcttg aagcg 25
<210> 18
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

〈223〉 寡核苷酸引物

〈400〉 18

gactcttctc tggcatcttc tcatg 25

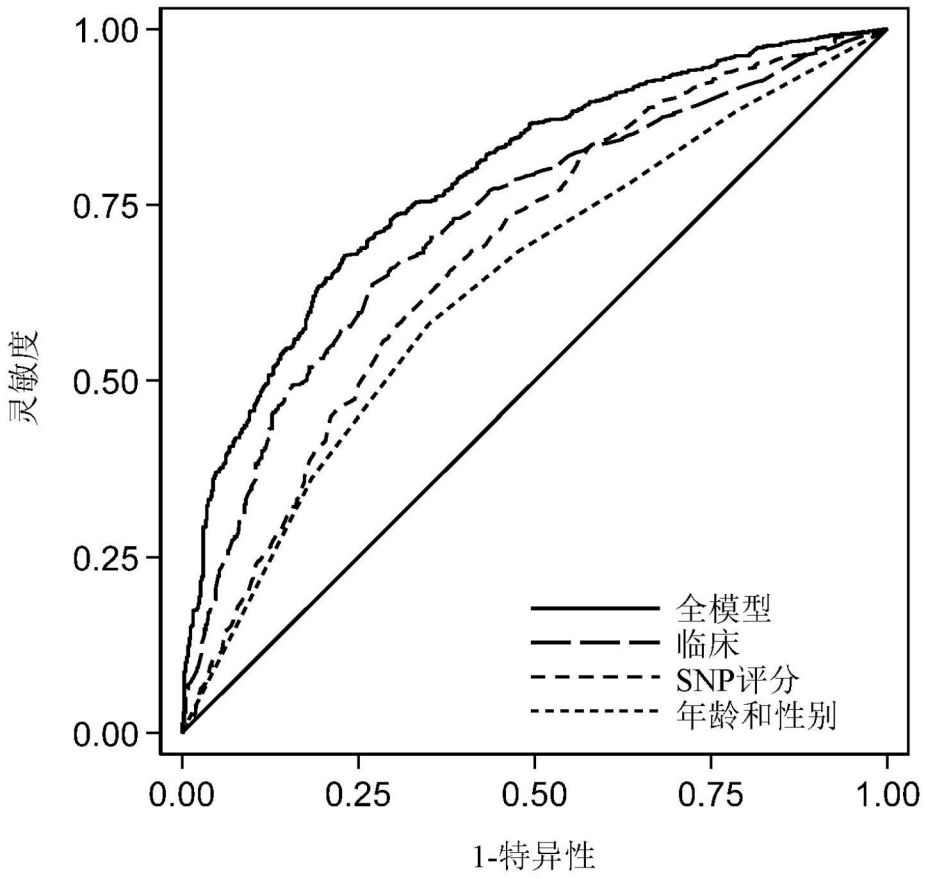

1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
灵敏度
0.00
0.25
0.50
0.75
1.00
1-特异性
全模型
临床
SNP评分
年龄和性别

图1

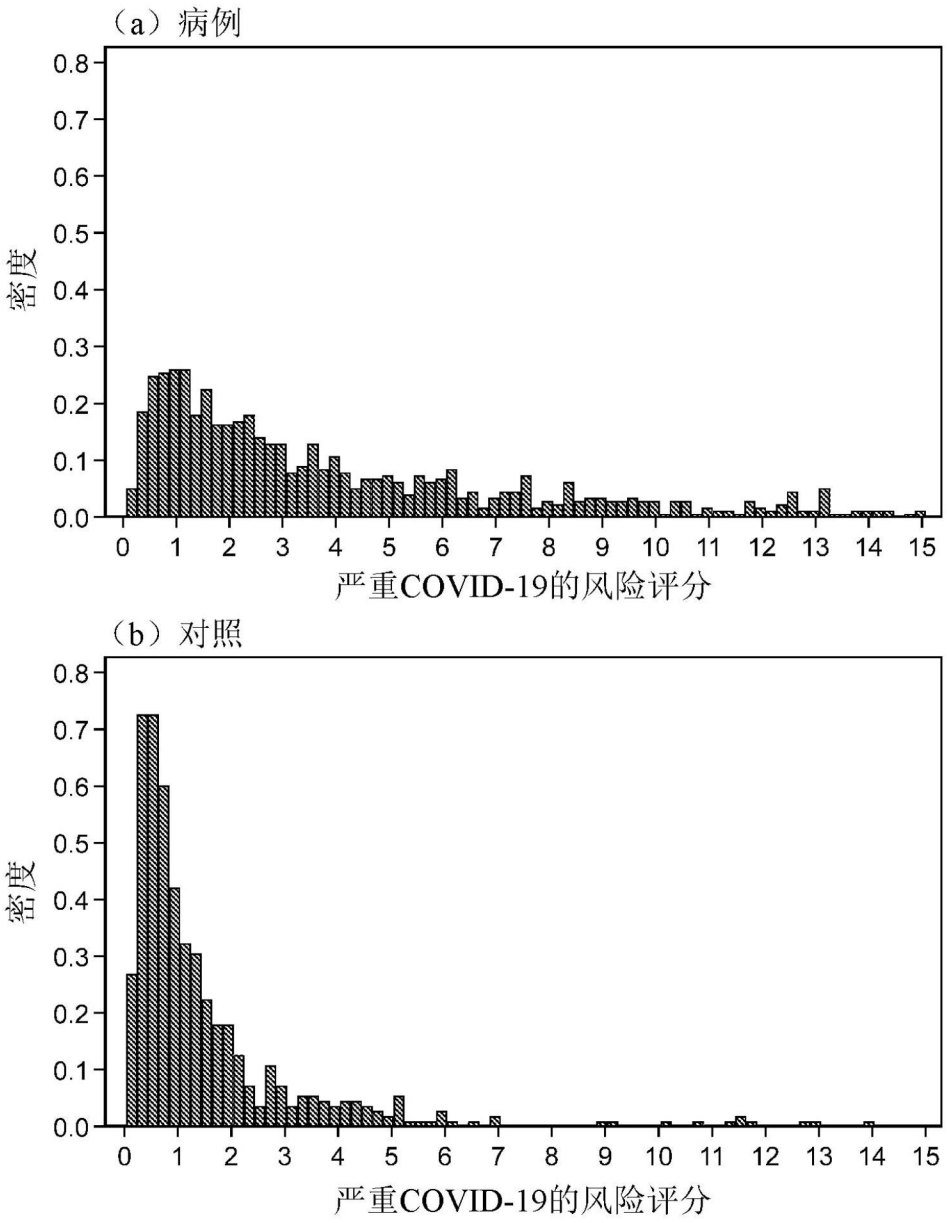

（a）病例
密度
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
严重COVID-19的风险评分
（b）对照
密度
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
严重COVID-19的风险评分

图2

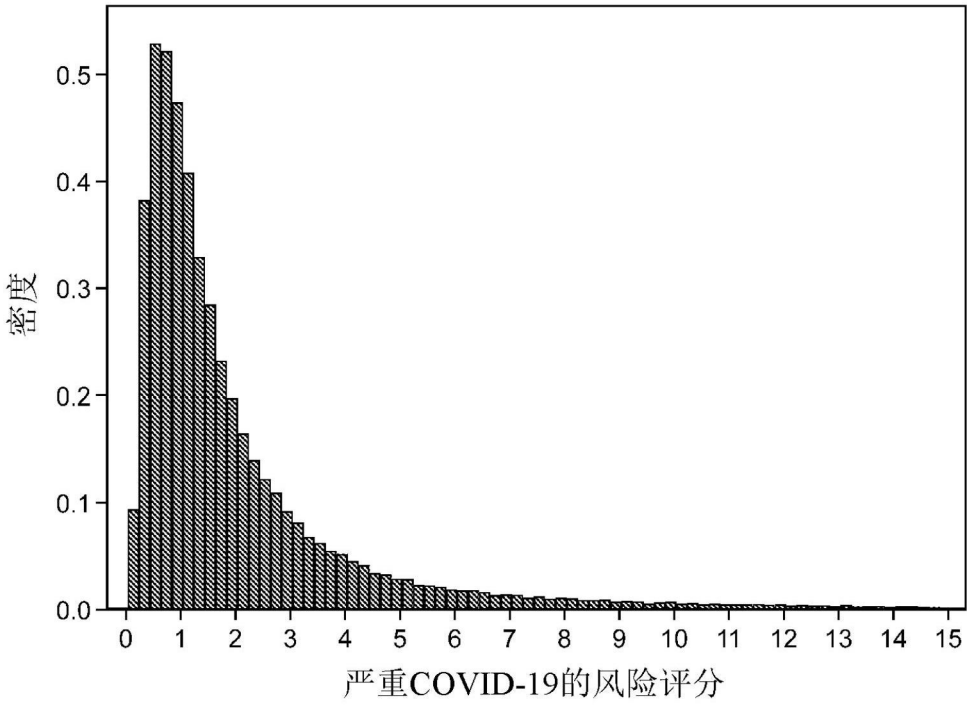

密度
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
严重COVID-19的风险评分

图3

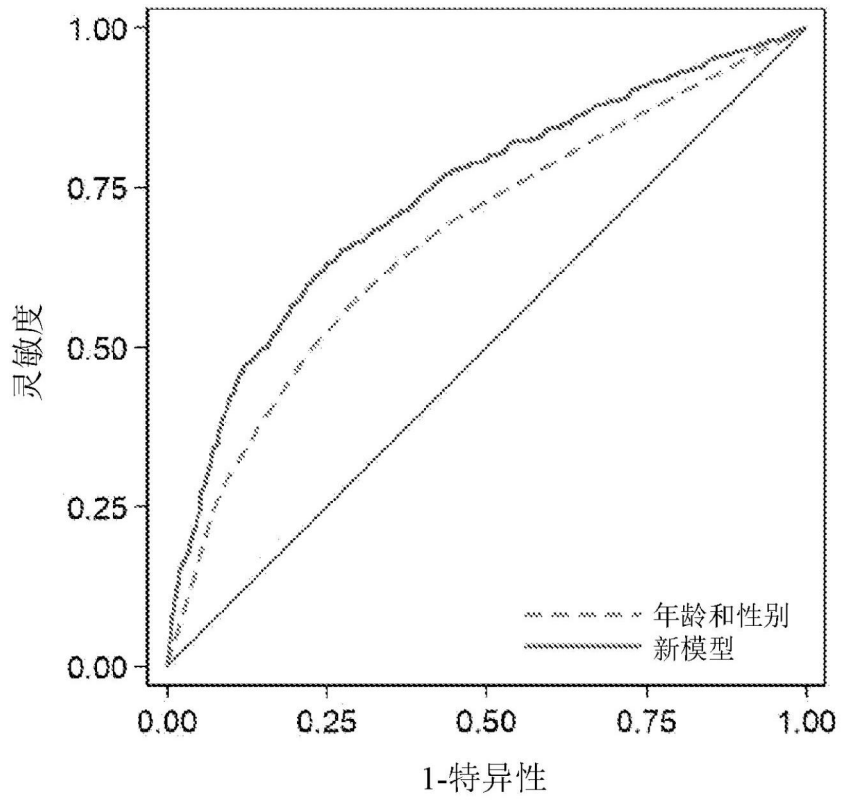

灵敏度
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0.00 0.25 0.50 0.75 1.00
1-特异性
年龄和性别
新模型

图4

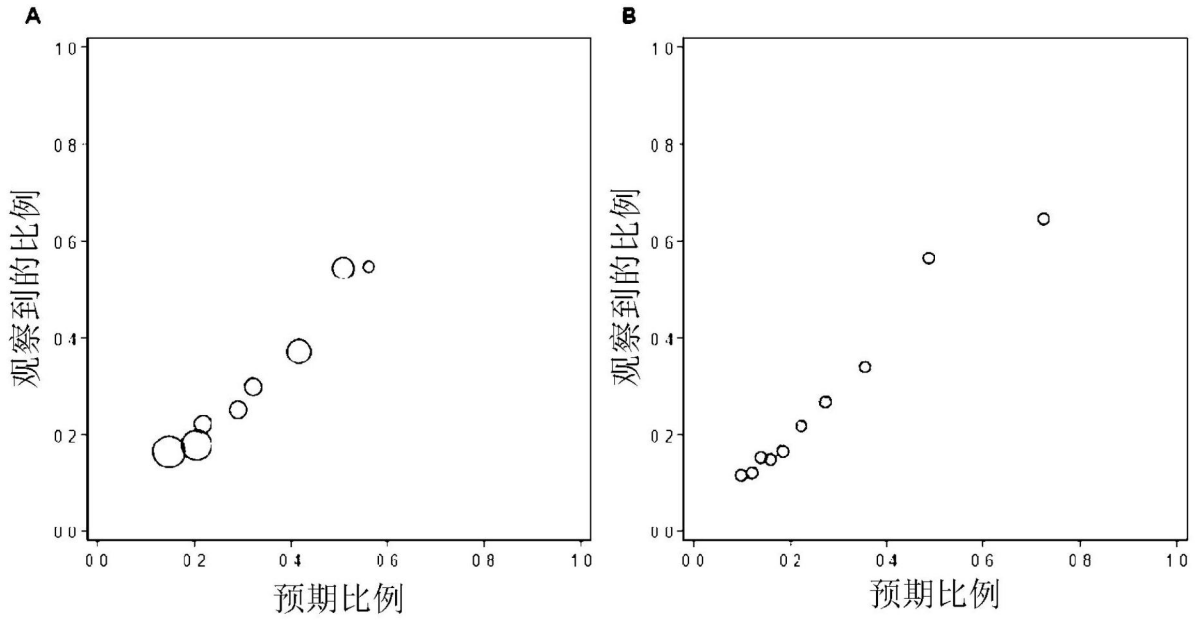


图5

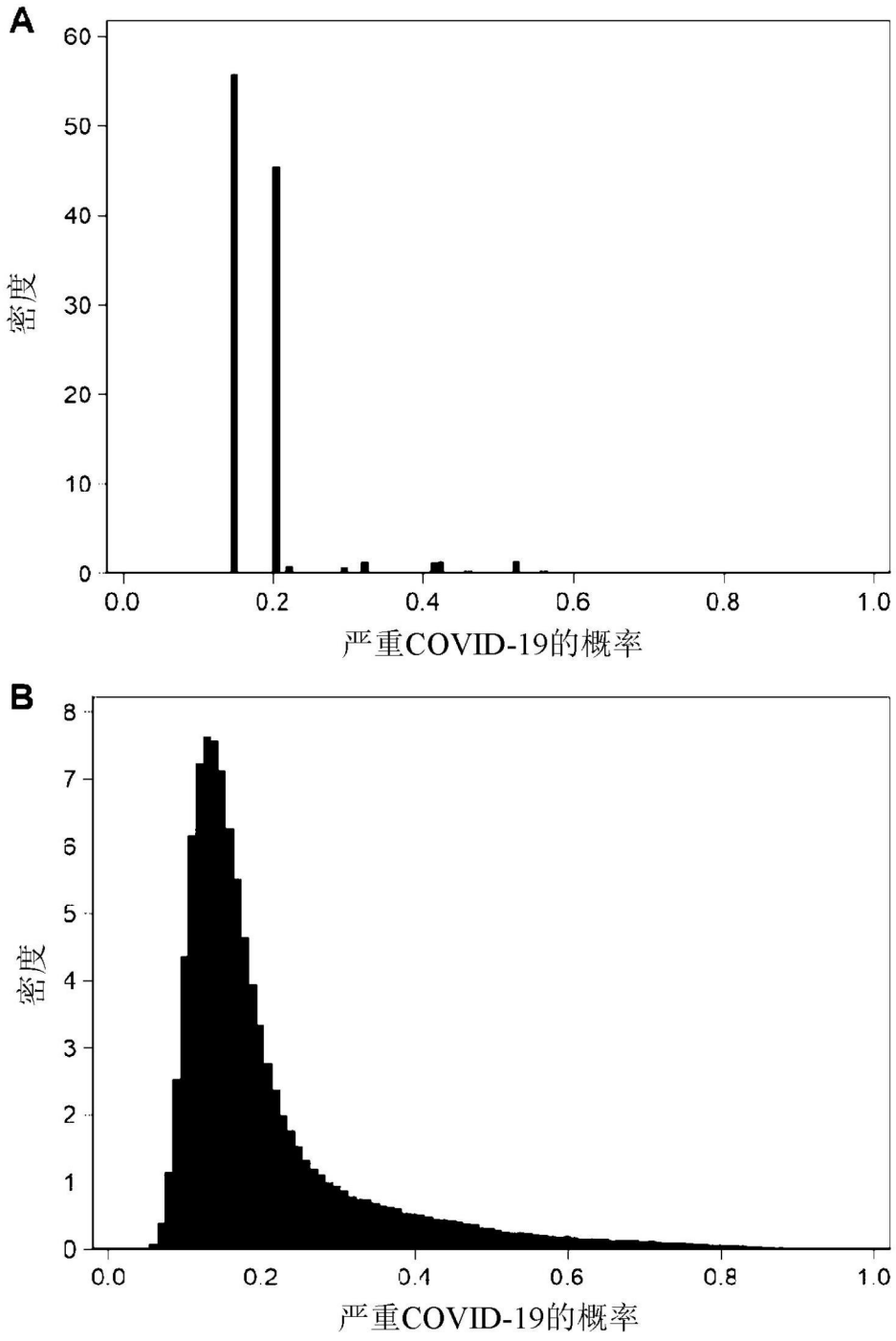

A
密度
60
50
40
30
20
10
0
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
严重COVID-19的概率
B
密度
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
严重COVID-19的概率

图6