

Supplementare Material

Logit adjustment of p-values

The left upper panel of S-Figure 1 displays the distribution of p-value from gene-based test. The left upper panel of S-Figure 1 displays the corresponding logit-transformed values: $x = \ln(\frac{p}{1-p})$, per method and routine. The deviation from the expected uniform distribution is clearly recognisable.

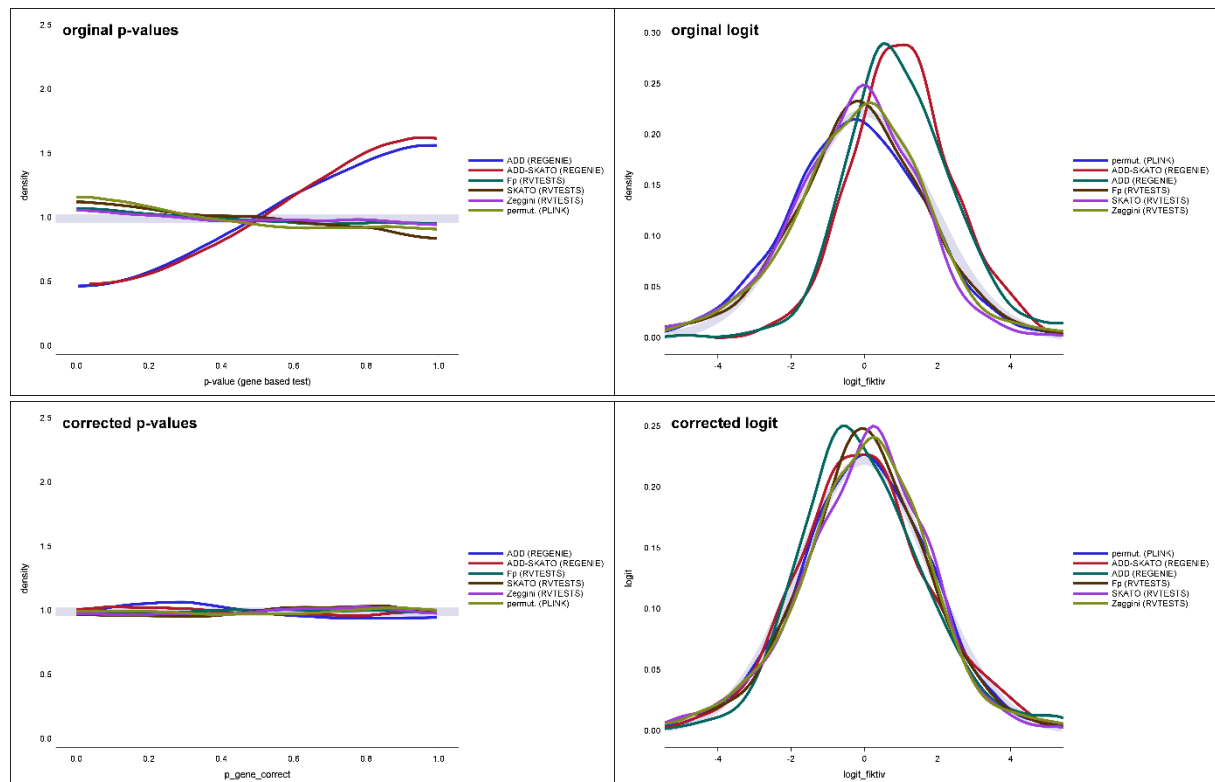
The mean m^* and the standard deviation s^* of equally distributed values (theoretical distribution) in the space 0-1 were determined.

The logit-transformed observed p-values were standardized to m^* and s^* . The standardized logit values were finally converted back into “corrected” p-values.

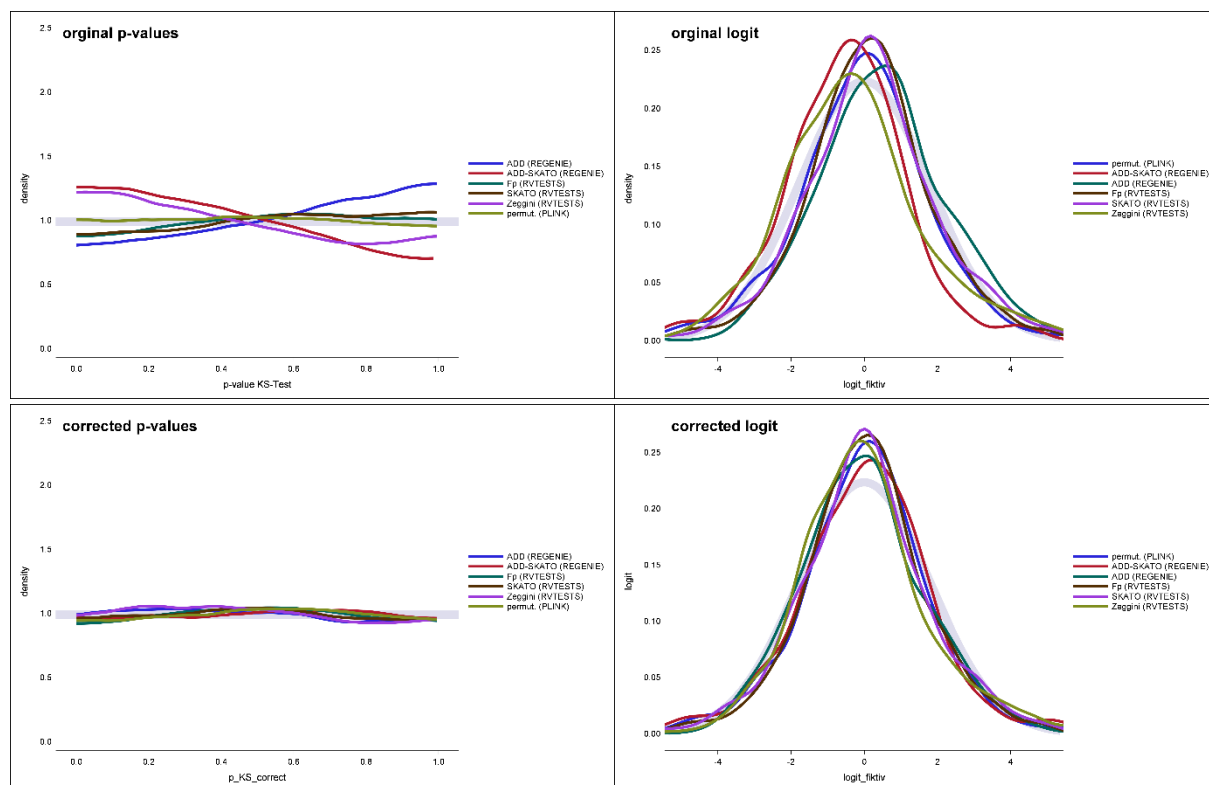
The left lower panel of S-Figure 1 displays the standardized logit values, per method and routine. The left lower panel of S-Figure 1 displays the distribution of “corrected” p-value from gene-based test, now following a uniform distribution.

S-Figure 2 displays the same for gene-set association testing.

S-Figure 1 Distribution on p-/logit-values before and after correction: gene-level association testing



S-Figure 2 Distribution on p-/logit-values before and after correction: gene-set association testing



Leading-edge genes

S-Table 1 Leading-edge genes of at least suggestive significant HPO-terms

GENE	MINIMAL P-VALUE†	TEST	HPO NO.	-	-	-	-	-
ENO3	0.003	RVTESTS-Zeggini	HPO:0003326					
APC	0.005	RVTESTS-Fp	HPO:0003326	HPO:0004375	HPO:0040277	HPO:0100006		
CYP11B1	0.005	PLINK-permutation	HPO:0003154	HPO:0011043				
GMPPA	0.01	RVTESTS-Fp	HPO:0003154	HPO:0011043				
LPIN2	0.01	REGENIE-ADD	HPO:0003326					
ACAD9	0.02	RVTESTS-SKATO	HPO:0003326					
BRAF	0.02	RVTESTS-Zeggini	HPO:0003154	HPO:0011043	HPO:0040277			
FTN	0.02	RVTESTS-Fp	HPO:0003326					
MAPT	0.02	RVTESTS-SKATO	HPO:0004375	HPO:0100006				
POR	0.02	RVTESTS-Fp	HPO:0003154	HPO:0011043				
RNASEH1	0.02	RVTESTS-SKATO	HPO:0003326					
SMO	0.02	RVTESTS-Fp	HPO:0002920	HPO:0004375	HPO:0011043	HPO:0040277	HPO:0100006	
ACP5	0.03	REGENIE-SKATO	HPO:0003326					
BDNF	0.03	RVTESTS-Zeggini	HPO:0004375	HPO:0100006				
DMD	0.03	PLINK-permutation	HPO:0003326					
PTPN2	0.03	RVTESTS-Fp	HPO:0003326					
ATP2A1	0.04	PLINK-permutation	HPO:0003326					
CAPN3	0.04	REGENIE-ADD	HPO:0003326					
DYSF	0.04	RVTESTS-SKATO	HPO:0003326					
ALX3	0.05	RVTESTS-SKATO	HPO:0004375	HPO:0100006				
CLCNKB	0.05	RVTESTS-Zeggini	HPO:0003326					
DSE	0.05	REGENIE-ADD	HPO:0003326					
PRKAR1A	0.05	PLINK-permutation	HPO:0002920	HPO:0004375	HPO:0011043	HPO:0040277		
WDPCP	0.05	PLINK-permutation	HPO:0004375	HPO:0100006				
ACADM	0.06	REGENIE-SKATO	HPO:0003326					
ANO5	0.06	RVTESTS-Zeggini	HPO:0003326					
CAVIN1	0.06	REGENIE-SKATO	HPO:0003326					
CLCN1	0.06	REGENIE-ADD	HPO:0003326					
LHX3	0.06	PLINK-permutation	HPO:0002920	HPO:0011043				
FGFR1	0.07	RVTESTS-Fp	HPO:0004375	HPO:0100006				
NBN	0.07	RVTESTS-Zeggini	HPO:0004375	HPO:0100006				
OTX2	0.07	REGENIE-ADD	HPO:0002920	HPO:0011043				
PDGFRA	0.08	REGENIE-ADD	HPO:0003326					
TSC2	0.08	RVTESTS-Zeggini	HPO:0004375	HPO:0040277	HPO:0100006			
AAGAB	0.09	PLINK-permutation	HPO:0004375	HPO:0100006				
BAP1	0.09	RVTESTS-Fp	HPO:0002920	HPO:0004375	HPO:0011043	HPO:0040277	HPO:0100006	
CRPPA	0.09	REGENIE-ADD	HPO:0003326					
KRAS	0.09	RVTESTS-SKATO	HPO:0004375	HPO:0040277	HPO:0100006			
NF1	0.09	REGENIE-SKATO	HPO:0004375	HPO:0100006				
PIK3CA	0.09	REGENIE-SKATO	HPO:0004375	HPO:0100006				
RB1	0.09	REGENIE-SKATO	HPO:0004375	HPO:0100006				
SCN4A	0.09	REGENIE-ADD	HPO:0003326					
STIM1	0.09	RVTESTS-SKATO	HPO:0003326					
ZSWIM6	0.09	REGENIE-SKATO	HPO:0004375	HPO:0100006				
CASQ1	0.10	REGENIE-SKATO	HPO:0003326					
CDKN1B	0.10	REGENIE-ADD	HPO:0040277					
SH3TC2	0.10	REGENIE-ADD	HPO:0003326					
COMT	0.11	REGENIE-SKATO	HPO:0003326					
EP300	0.11	RVTESTS-Fp	HPO:0004375	HPO:0100006				
GLI2	0.11	RVTESTS-Fp	HPO:0002920	HPO:0011043				
HRAS	0.11	PLINK-permutation	HPO:0004375					
LBR	0.11	RVTESTS-Zeggini	HPO:0003326					
NF2	0.11	RVTESTS-Fp	HPO:0002920	HPO:0004375	HPO:0011043	HPO:0040277	HPO:0100006	
SETBP1	0.11	RVTESTS-Fp	HPO:0004375	HPO:0100006				
TRAPP1	0.11	REGENIE-SKATO	HPO:0003154	HPO:0003326	HPO:0011043			
AIP	0.12	REGENIE-ADD	HPO:0002920	HPO:0003154	HPO:0003326	HPO:0011043	HPO:0040277	
GNAS	0.12	RVTESTS-SKATO	HPO:0002920	HPO:0003154	HPO:0004375	HPO:0011043	HPO:0040277	HPO:0100006
PFKM	0.12	RVTESTS-Zeggini	HPO:0003326					
ALDH4A1	0.13	RVTESTS-Zeggini	HPO:0003326					
ASXL1	0.13	PLINK-permutation	HPO:0003326	HPO:0004375	HPO:0100006			
TBX1	0.13	REGENIE-SKATO	HPO:0003326					
PMP22	0.14	RVTESTS-SKATO	HPO:0003326					
ACADVL	0.15	RVTESTS-Fp	HPO:0003326					
ATRX	0.15	RVTESTS-Zeggini	HPO:0003154	HPO:0011043	HPO:0040277			
L2HGDH	0.15	RVTESTS-Fp	HPO:0004375					
SLC25A4	0.15	PLINK-permutation	HPO:0003326					
SMARCB1	0.15	REGENIE-ADD	HPO:0002920	HPO:0011043	HPO:0040277			
ALDOA	0.16	RVTESTS-Zeggini	HPO:0003326					
BIN1	0.16	REGENIE-SKATO	HPO:0003326					
DICER1	0.16	RVTESTS-Zeggini	HPO:0004375	HPO:0100006				
FAT4	0.16	RVTESTS-SKATO	HPO:0004375	HPO:0100006				
KIF1B	0.16	REGENIE-ADD	HPO:0004375	HPO:0100006				
PHKA1	0.16	PLINK-permutation	HPO:0003326					
AAAS	0.17	RVTESTS-Fp	HPO:0003154	HPO:0011043				
VCP	0.17	RVTESTS-Zeggini	HPO:0003326	HPO:0004375	HPO:0100006			

GENE	MINIMAL P-VALUE [†]	TEST	HPO NO.	-	-	-	-	-
ZNF469	0.17	REGENIE-ADD	HPO:0003326					
ANKRD55	0.18	RVTESTS-SKATO	HPO:0003326					
DNA2	0.18	REGENIE-ADD	HPO:0003326					
NAB2	0.18	RVTESTS-Fp	HPO:0004375					
VHL	0.18	PLINK-permutation	HPO:0004375	HPO:0100006				
DNAJB6	0.19	RVTESTS-SKATO	HPO:0003326					
FLI1	0.19	PLINK-permutation	HPO:0004375	HPO:0100006				
LDHA	0.19	PLINK-permutation	HPO:0003326					
TP53	0.19	REGENIE-ADD	HPO:0003154	HPO:0011043	HPO:0040277			
GCDH	0.21	RVTESTS-Zeggini	HPO:0004375	HPO:0100006				
POLD1	0.21	RVTESTS-Fp	HPO:0004375	HPO:0040277	HPO:0100006			
SPTA1	0.21	RVTESTS-Fp	HPO:0003326					
SPRED1	0.22	RVTESTS-Fp	HPO:0004375	HPO:0100006				
TSC1	0.25	PLINK-permutation	HPO:0004375	HPO:0100006				
SEC23B	0.26	RVTESTS-Fp	HPO:0004375	HPO:0100006				
CDKN1A	0.28	RVTESTS-Zeggini	HPO:0004375	HPO:0040277	HPO:0100006			
POLE	0.28	RVTESTS-Fp	HPO:0004375	HPO:0040277				
PKD2	0.29	RVTESTS-Fp	HPO:0040277					
COQ6	0.33	PLINK-permutation	HPO:0004375	HPO:0040277	HPO:0100006			
ELP1	0.35	RVTESTS-Zeggini	HPO:0004375					
SDHA	0.35	RVTESTS-SKATO	HPO:0003326	HPO:0004375	HPO:0100006			
TK2	0.35	RVTESTS-SKATO	HPO:0003326					
ARMC5	0.36	RVTESTS-Fp	HPO:0002920	HPO:0011043	HPO:0040277			
DNM2	0.36	REGENIE-SKATO	HPO:0003326					
PNPLA2	0.37	RVTESTS-SKATO	HPO:0003326					
CCDC78	0.39	RVTESTS-Fp	HPO:0003326					
NOTCH3	0.39	PLINK-permutation	HPO:0004375	HPO:0100006				
ALG9	0.40	PLINK-permutation	HPO:0040277					
PHOX2B	0.40	RVTESTS-Zeggini	HPO:0004375					
EDN3	0.45	RVTESTS-Fp	HPO:0004375	HPO:0100006				
PTEN	0.45	REGENIE-SKATO	HPO:0004375					
MYO1H	0.46	RVTESTS-Fp	HPO:0004375	HPO:0100006				
GDNF	0.47	PLINK-permutation	HPO:0004375	HPO:0100006				
TGFBR2	0.48	RVTESTS-Fp	HPO:0004375	HPO:0040277	HPO:0100006			
BMPRI1A	0.53	PLINK-permutation	HPO:0004375	HPO:0040277	HPO:0100006			
ASCL1	0.62	PLINK-permutation	HPO:0004375					

[†] minimal p-value of all gene-level tests applied; HPO Human Phenotype Ontology