

附件

# 中国人群血液肿瘤患者IDH1、IDH2、DNMT3A 基因突变发现及其机理研究与应用

## 一、项目基本情况

**提名单位：**昆明医科大学第一附属医院

**主要完成人：**曾云，张登峰，杨金荣，于明，邹阳，向国强，王燕梅

**完成单位：**昆明医科大学第一附属医院、中国科学院昆明动物研究所、昆明医科大学

**项目所属学科：**医疗卫生

**任务来源：**国家自然科学基金委员会、云南省科技厅

**学科分类名称：**血液病学 代码:320.2430.

**所属国民经济行业：**卫生和社会工作

**计划名称和编号：**

1.国家自然科学基金地区项目《血液肿瘤患者IDH1基因的突变及其致病机理研究》（81060046）

2.云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项项目《DNMT3A在IDH1致急性髓系白血病基因组高甲基化中的作用》（2014FB027）

**项目研究起止时间：**2011年至 2017年

**成果最早应用时间：**2013年

**推广应用单位：**全国省内外十三所医疗单位

## 二、项目简介

血液肿瘤在病因学、病理学以及临床表现上都存在差异，是一大类异质性疾病，这为患者临床确诊和对症治疗带来许多难题。血液肿瘤的发病机制是复杂的，其中遗传因素对血液肿瘤的发病起着重要的作用。该项目在国家自然科学基金等项目，共35万元科研经费支持下，通过在中国西南群体中完成“中国人群血液肿瘤患者IDH1、IDH2、DNMT3A基因突变发现及其机理研究与应用”的系列工作，发现IDH1、IDH2、DNMT3A基因突变主要发生在急性髓系白血病(AML)患者，尤其是复发难治AML患者，其他恶性血液病中罕见突变；在机理研究中发现IDH1参与的传统通路HIF-1 $\alpha$ 信号和细胞内ROS可能没有参与IDH1突变致血液肿瘤的过程，而DNMT3A可能参与介导IDH1/2突变所致的基因组高甲基化。同时，该项目研究中取得了国际领先的“四个科学发现”，为这一类血液肿瘤患者的治疗提供新思路。该研究在国际上率先发现如下：

1. IDH1 p. I99M 与 IDH2 p. R140Q 突变同时出现在1例骨髓增生异常综合征(MDS)转化而来的AML患者中，且该患者预后极差。

2. 国际首次在NK/T淋巴瘤（鼻型）和外周T细胞淋巴瘤（非特异型）患者中检测到IDH1基因突变p. R132G、p. R132H，两例患者预后极差，提示IDH1的基因突变可能参与了部分非霍奇金淋巴瘤(NHL)病人的发病，可能是其预后不良的一个指标。该研究发现为这类患者的治疗提供了新思路和方向。

3. 在复发难治的 Ph+的B-ALL患者中可检测到DNMT3A基因突变，且该患者预后极差。为这类患者的治疗提供了新思路，为可能的药物开发提供了新的靶点。

4. DNMT3A参与介导IDH1/2突变所致的基因组高甲基化。该研究将两种重要的血液肿瘤致病基因在功能上进行了关联，为下一步开

展基于药物基因组学的个体化治疗提供重要的理论依据。

该研究成果在省内外十余所医疗单位广泛应用，成果应用临床以来，大大提高了伴有IDH1、IDH2、DNMT3A基因突变的恶性血液肿瘤患者尤其是急性髓系白血病患者治疗疗效，提高其缓解率，取得了良好的社会效益和经济效益。

该项目团队在国际范围内率先在血液肿瘤中发现IDH1、IDH2基因突变，经Google检索显示代表性论文（Zou et al. 2010. BBRC）迄今已被引用44次，是领域相关基础研究的重要论文。该项目共发表相关核心文章共14篇，其中SCI论文3篇，累积影响因子为6.891，北大中文核心期刊论文7篇，科技核心期刊2篇。研究执行过程中，共培养博士研究生1名，硕士研究生12名，已毕业12人，有2人晋升职称，获得省级临床重点学科1个。

### 三、候选人及候选单位对项目的贡献情况（推广应用情况）

#### （一）候选人对项目的贡献情况（推广应用情况）

序号	姓名	对项目成果创造性贡献
1	曾云	项目总负责人之一，负责项目申报，项目总体规划和组织实施，保障项目的进展顺利，组织论文发表，成果鉴定、项目结题验收等工作；承担两个项目实施，对本项目创新点1、2、3、4做出了重要贡献，是多篇代表性论文主要研究思路的提出者及通讯作者。对本项目重要成果发现和成果推广做出了创造性贡献。
2	张登峰	是本项目的主要贡献者，进行课题实验研究的样本收集、检测基因突变及IDH基因突变的致病机理的实验研究，开展相关数据分析，并参与部分论文撰写，对该项目创新点1、2做出了重要贡献，为本项目所发表的多篇论文的主要作者之一。
3	杨金荣	项目主要参与者，主要参与完成课题实验研究的样本收集、检测基因突变，行DNMT3A突变对IDH1突变所致AML患者基因组高甲基化的作用的实验研究，并参与部分论文撰写。对该项目创新点3、4做出了重要贡献，且为2篇“代表性论文”的第一作者。
4	于明	负责完成实验室指标的检测指导、研究结果的收集、数据统计处理、指导论文撰写等工作。对该项目创新点2、3做出了重要贡献，且为4篇“代表性论文”的作者之一。
5	邹阳	主要负责完成进行课题实验研究样本基因突变检测及IDH基因致病机理研究，展开数据分析，并参与部分论文撰写。对该项目创新点1、2做出了重要贡献，为本成果1篇SCI“代表性论文”第一作者。

6	向国强	主要参与完成进行课题实验研究样本及临床资料收集，检测基因突变，并参与部分论文撰写等工作。对该项目创新点1、2做出了重要贡献，是本项目所发表1篇“代表性论文”第一作者。
7	王燕梅	主要参与完成进行课题实验研究样本及临床资料收集，检测基因突变，并参与部分论文撰写等工作。对该项目创新点2、3做出了重要贡献，是本项目所发表1篇“代表性论文”第一作者。

## (二) 候选单位对项目的贡献情况（推广应用情况）

昆明医科大学第一附属医院在项目申报、项目的组织实施进程中给予了极大的支持和帮助，提供了良好的科研实验平台及文献检索通，并在科研经费的拨款和使用中严格监管和指导，确保了项目的顺利高效完成。中国科学院昆明动物研究所、昆明医科大学协助项目申报、项目的组织实施，同时提供了良好的科研实验平台，协助督促及时工作总结及论文发表。候选单位人才储备充足，学科间相互合作交融，注重血液肿瘤基因遗传因素的异质性理论、技术创新及临床工作中发现和衍生的基础研究，保证了由基础研究理论突破并转化到临床使用再进行临床推广，不断探寻血液肿瘤患者基因突变的突破点，扩大项目的收益范围及对象。

## 四、获得知识产权情况

该项目共发表相关核心文章共14篇，其中SCI论文3篇，累积影响因子为6.891，北大中文核心期刊论文7篇，科技核心期刊2篇。研究执行过程中，共培养博士研究生1名，硕士研究生12名，已毕业12人，有2人晋升职称，获得省级临床重点学科1个。

### 代表性论文：

1. Yang Zou, Yun Zeng, Deng-Feng Zhang, Shan-Hua Zou, Yun-Feng Cheng\*, Yong-Gang Yao\*. IDH1 and IDH2 mutations are frequent in Chinese patients with acute myeloid leukemia but rare in other types of hematological disorders. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402 (2) : 378-

383. (IF:2.595)

2. Mei-Sheng Xiao, Deng-Feng Zhang, Yun Zeng, Yun-promoter region of the CASP8 gene are not associated with non-Hodgkin's lymphoma in Chinese patients. *Annals of Hematology*, 2011, 90(10): 1137-1144. (IF:2.615)
3. Yun-long Li, Deng-Feng Zheng, Shi-Wen Zhang, Yun Zeng\*, Yong-Gang Yao\*. Screening for mutation R882 in the DNMT3A gene in Chinese patients with hematological disease. *International Journal of Hematology*, 2012, 96(2):229-233. (IF:1.681)
4. 李灿美, 杨凌, 曾云. DNA高甲基化与肿瘤的研究进展[J]. *云南医药*, 2011, 32(05):557-560.
5. 贺振新, 杨凌, 刘琳, 杨昭庆, 何勤, 曾云. 多发性骨髓瘤中细胞因子信号转导抑制因子1(SOCS1)基因异常甲基化的研究[J]. *昆明医科大学学报*, 2013, 34(03):58-62.
6. 向国强, 曾云\*. 急性髓系白血病基因突变研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2013, 26(11):808-812.
7. 王燕梅, 曾云\*, 于明. 急性髓系白血病中异柠檬酸脱氢酶基因突变研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2014, 27(06):1000-1008.
8. 陈煜娟, 曾云\*, 于明. 急性髓系白血病中DNMT3A基因突变的研究进展[J]. *重庆医学杂志*, 2014, (24):3250-3253.
9. 杨金荣, 曾云\*, 于明. 急性髓系白血病FLT3基因突变研究进展[J]. *重庆医学杂志*, 2016, 45(8): 1104-1107.
10. 阮经艳, 曾云\*, 狄勇. IDH1/2突变诱导急性髓系白血病基因组高甲

- 基化的研究进展[J]. 重庆医学杂志, 2017, 46(11):1552-1555.
11. 杨金荣, 陈煜娟, 王燕梅, 曾云\*, 于明. DNMT3A基因突变在AML中检测及临床意义分析[J]. 重庆医学杂志, 2018, 45(S):403-406.
  12. 李芬, 曾云\*, 谢瑜. sCD30与CA125的检测在非霍奇金淋巴瘤诊断中的临床意义[J]. 重庆医学杂志, 2018, 47(S):61-64.
  13. 刘坤梅, 申政磊, 曾云\*. 白血病与血管生成拟态[J]. 重庆医学杂志, 2018, 47(11):4177-4183.
  14. 钱丽, 曾云\*. 慢性髓性白血病相关信号通路的研究进展[J]. 重庆医学杂志, 2018, 47(7):2608-2613.

#### **五、项目曾获科技奖励情况**

无