

泛生子科研成果发表于《Nature Genetics》

中美专家联合发现脑干胶质瘤新基因突变——PPM1D 突变

由北京泛生子生物科技有限公司首席科学家阎海教授与北京天坛医院张力伟教授共同主持、针对脑干胶质瘤的基因组研究发现，癌细胞中存在一种新的基因突变（称为 PPM1D 基因突变），该突变不仅促进癌细胞的生长，而且能阻止癌细胞的死亡，同时可能会导致患者对放射线疗法不产生任何应答，或可使放疗对这类患者不再有效。（Nat Genet. 2014 年 6 月 1 日在线版）

PPM1D 基因突变是科学史上此类基因突变中首个被发现具有促进特定肿瘤细胞生长功能的基因突变，这一发现不仅推动癌症基础理论研究的最新进展，同时也为脑干胶质瘤的靶向治疗提供了新的方向。

在该项研究中，来自中美两国的联合研究小组不仅发现了 PPM1D 基因的突变，而且发现这一基因的突变与常见的 TP53 基因突变总是不同时存在于同一个肿瘤组织中。阎海教授认为，这一发现具有明确的临床治疗意义。无论是 PPM1D 基因突变，还是 TP53 基因突变，都可能直接导致放疗对相应肿瘤细胞失去治疗效果。因此，通过基因组分析能够帮助相应患者避免无用且不良反应较大的放射治疗，制定更加有效的治疗方案。

泛生子首席执行官王思振表示：“这是泛生子公司正式运营半年来发表的首篇科研成果，显示泛生子与临床医院的合作模式具有巨大的科研潜力和临床药品研发潜力。这篇论文的发表体现了泛生子世界一流的科研水平，未来泛生子进行的科研项目将源源不断的显示出世界级影响力和应用价值。”

PPM1D 为脑干胶质瘤治疗的潜在靶标

PPM1D 基因突变具备促进肿瘤细胞生长的功能，那么阻止这一基因突变的功能就可能为患者提供新型的癌症治疗办法。

阎海教授认为，在药物研发历史上，阻断某种功能远比恢复某种功能容易。PPM1D 基因突变致使癌细胞生长，并且抑制癌细胞的死亡。同时意味着，可以针对这样的基因靶点

开发相关的新型药物，从而阻止癌细胞的生长。

阎海教授团队已开展针对 PPM1D 基因突变的药物研发项目，预计很快会有其他制药企业加入针对该基因靶点的新药研发行列中。在不久的将来，通过基因组分析发现携带该基因突变的患者，将有可能从更有效的靶向治疗方案中获益。

全基因分析技术用于个体化诊断极具前景

根据《2012 中国肿瘤登记年报》报道，每年中国新增 300 多万癌症患者，同时每年有 270 万癌症患者去世。如此众多的患者中有很多在放疗过程中，肿瘤产生抗性导致治疗无效，同时还有很多患者在化疗过程中对药物产生抗性。只有充分了解每个肿瘤患者的不同基因突变，才有可能从不同的治疗方案中选取最为合适的一种，这就是大家经常听说的个体化诊断与治疗。阎海教授指出，癌症的个体化诊断与治疗已经逐步进入大

家的视线。虽然当前用于个体化诊断的全基因分析技术仍然较为昂贵，但是随着成本的降低以及分析技术不断成熟，癌症的个体化诊断与治疗将逐步成为癌症领域的诊治标准。

王思振表示，全基因分析将不断揭示患者在分子层面的特征，与之协同的个体化诊断与治疗将不断为患者发现新型治疗方案。泛生子一定会在这个过程中扮演重要角色，为科学界、医生和患者寻找最优的解决方案，为中国癌症患者提供最优质的服务。



◀左图为泛生子办公室。

▼下图为泛生子实验室一角，发现脑干胶质瘤新基因突变——PPM1D 突变的基因组研究中的部分工作在此完成。

研究数据

该研究成果源于阎海教授与张力伟教授对脑干和丘脑胶质瘤的深刻理解。这两种类型的肿瘤通常为恶性，难以通过手术彻底切除。

为了对脑干和丘脑胶质瘤进行遗传学及表观遗传学研究，阎海、张力伟教授带领研究小组成员对 14 例脑干胶质瘤和 12 例丘脑胶质瘤进行了外显子组测序分析。此外，他们还还对 24 例胶

质瘤进行了针对性的基因突变分析，并对 45 例胶质瘤进行了全基因组甲基化分析。

研究发现，37.5% 的具有脑干胶质瘤标志性的突变 H3F3A 的肿瘤中存在 PPM1D 突变。PPM1D 编码野生型 p53 诱导的蛋白磷酸酶 1D，又称 WIP1。研究还发现，PPM1D 突变与 TP53 突变不同时存在于脑干胶质瘤肿瘤组

织中。同时体外实验研究显示，PPM1D 突变可以降低对 p53 的激活作用。PPM1D 基因突变表现为其 6 号外显子被截断，从而增强了 PPM1D 对 DNA 损伤检验蛋白 CHK2 激活功能的抑制作用。

上述研究结果表明，作为脑干胶质瘤的常见突变基因，PPM1D 可以成为治疗脑干胶质瘤的一种潜在靶标。

◎ 企业简介

北京泛生子生物科技有限公司（Beijing Pangenomics Technology，也称 Genetron Health）成立于 2013 年，是由顶尖海归和本土人才创办的高端服务型技术企业，旨在为中国广大健康人群、癌症患者及高危人群提供最优质的分子诊断分析与精确的个体化诊疗方案。

公司拥有最先进的 DNA 测序技术和近 20 年积累的癌症基因组分析经验。其技术具备自主知识产权，可帮助癌症患者最大可能的拓展个体化靶向治疗方案并延长生命，同时为癌症高危人群和健康人群评判个体患癌的风险，通过大数据分析帮助医学研究专家和靶向药物研发企业寻找癌症特异基因变化以及如何应用分子诊断精确判断疾病发展与治疗的关系。

研究团队由来自世界一流学府和研究机构（美国杜克大学、约翰霍普金斯大学、芝加哥大学，英国剑桥大学，中国科学院等）、不同专业背景（癌症遗传学、分子生物学、生物信息学、药理学、临床医学等）的专家学者组成。

◎ 专家简介

泛生子首席科学家阎海 为泛生子创始人之一、泛生子总裁，是美国杜克大学病理学和药理学、细胞生物学教授，担任杜克大学医学院分子肿瘤基因组学实验室主任。他是癌症基因组学研究的先行者之一，对脑肿瘤研究有重大贡献，最受人瞩目的科学贡献是在脑胶质瘤中发现 IDH1、IDH2 基因突变以及 TERT 基因突变。20 年来，在国际性专业期刊上发表了 80 多篇论文，包括《Science》、《Nature》、《New England Journal of Medicine》、《Nature Genetics》等，并在国际学术会议作过重要演讲。

天坛医院副院长张力伟 医学博士，教授，主任医师，硕士、博士生导师，首都医科大学附属北京天坛医院副院长，中国医师协会神经外科分会候任会长，中国医师协会神经肿瘤专家委员会主任委员，北京颅底外科多学科合作专家委员会总召集人。主要研究领域是颅底及脑干疾病的临床与基础研究。先后参与主持完成国家 863 课题，国家自然科学基金，卫生部行业基金、国际合作基金，首都医学发展科研基金等多项课题。

泛生子首席执行官王思振 泛生子的联合创始人兼首席执行官。自 HEC 巴黎高等商学院获得工商管理硕士学位后，王思振在消费服务行业拥有多年积累的国际业务开发、市场营销和运营丰富经验，并曾在 Capital One 银行任管理职位。在共同创办泛生子之前曾共同创立 iTalkBB 公司并担任执行副总裁。他从无到有的成功建立了一家在中北美和亚太地区业务领先的电信和 IPTV 服务提供商，并成功地在多个国家和多个地区建立并领导团队，在跨国法规和不同竞争格局中脱颖而出。