

# 生命科学学会联合体“青年人才托举工程”项目

## 候选人推荐表

被推荐人姓名	李津臣	性 别	男	民 族	汉
出生年月	1989年9月	政治面貌	中共党员	学 历	博士
工作单位	中南大学湘雅医院				
联系地址	长沙市开福区湘雅路街道湘雅路87号			邮政编码	410008
电话号码	-		传 真	-	
E-mail	-		手 机	-	
职 称	助理教授		研究领域	医学遗传学、生物信息学	
教育及工作经历	2007.09-2011.06 重庆邮电大学 生物信息学院 生物信息学 2011.09-2014.06 温州医科大学 基因组医学研究院 遗传学（导师：孙中生） 2014.09-2017.06 中南大学 医学遗传学国家重点实验室 遗传学（导师：夏昆） 2017.07 至今 中南大学 湘雅医院				
科研工作概述	<p>被推荐人利用生物信息学、基因组学的方法研究神经精神疾病特别是孤独症的医学遗传学机制，以更好地服务于疾病的临床诊疗与遗传咨询。首先，被推荐人开发了多个医学遗传学相关的算法、软件和数据库，为各项工作的开展提供了坚实的工具支撑；其次，被推荐人利用开发的工具鉴定神经精神疾病特别是孤独症的致病突变、候选基因以及调控网络；最后，被推荐人通过多方面合作，利用开发的软件分析其他重大疾病的致病基因，发表了多篇高水平研究论文。被推荐人的主要科研工作概述如下：</p> <p><b>（1）整合分析不同神经精神疾病共有和特有的新发突变和候选基因。</b>不同神经精神疾病在临床表型上存在巨大交集，同一名患者可能携带多种临床表型，给疾病的精准疗带来巨大的挑战。被推荐人所在团队开发一个专门针对四种神经精神疾病（自闭症，癫痫、智力残疾、精神分裂症）新发突变的数据库（NPdenovo），供研究人员和临床医生查询、浏览、分析。基于这些数据，项目申请人深入分析了这四种疾病特有的以及共有的新发突变、候选基因、调控通路，以及大脑时空表达图谱。该研究从遗传学角度系统阐明了为什么部分患者具有多种临床表型，而部分患者只有一种临床表型，为临床上准确诊疗以及亚型分类提供了科学的遗传学依据。被推荐人作为<b>第一作者</b>，该研究成果发表在 <i>Molecular Psychiatry</i>, 2016 (5-Year IF= 12.439)。</p> <p><b>（2）头围大小相关基因在孤独症中的遗传机制研究。</b>流行病学调查表明大约有 20%的孤独症患者伴随头大畸形或者头小畸形，同时也有研究表明婴儿的头围大小可以一定程度上预测孤独症的发病风险。但是目前已知的头围相关基因只能解释 1%的孤独症患者，更多的候选基因有待进一步鉴定。被推荐人所在团队对 536 个中国孤独症儿童的 294 个基因进行捕获靶向测序，包括 136 个头围大小相关基因以及 158 个可能的孤独症风险基因，并最终鉴定出 66 个候选基因。通路以及网络分析发现这些基因同染色质重塑、转录调控和细胞周期相关，系统阐明了头围基因在孤独症中的重要作用以及遗传机理。携带这些基因突变的患者具有孤独症，头围异常以及智力低下等特征，为孤独症的精准诊断与临床分型提供了科学的遗传学依据。被推荐人作为<b>第一作者</b>，该研究成果发表在 <i>Molecular Psychiatry</i>, 2017 (5-Year IF= 12.439)。</p>				

(3) **国际上首次从遗传学角度解读孤独症临床诊断指南。**精神障碍诊断与统计手册第四版(DSM-IV)将孤独症分为多个亚型,例如典型孤独症 (autistic disorder, AD), 广泛性发育障碍 (pervasive developmental disorder, PDD), 阿斯伯格综合征 (Asperger's syndrome, AS)。最新版诊断手册 DSM-5 修改了相应的诊断标准, 将孤独症的三大核心症状修改为二大核心症状, 并将所有亚型统称为孤独症谱系障碍, 不再进行亚型分类。DSM-5 的更新在精神疾病领域引起了极大的争议, 同时也使得高功能孤独症患者更容易被排除在孤独症范畴之外。被推荐人所在团队基于孤独症三种不同亚型的新发突变数据, 发现 AD 和 PDD 共有大量的新发突变、致病基因、脑表达模式以及生物学通路, 但是 AS 相比于 AD 和 PDD 表现出更多的特异性。该结果提示大部分的 AD 和 PDD 患者具有类似的遗传背景, 可以合并在一起, 而部分 AS 患者具有特异的遗传背景, 为 DSM-5 的作为孤独症诊断标准提供了新的遗传学证据。本研究在国际上首次从新发突变的角度阐述了不同孤独症亚型遗传背景的相似性与差异性, 并鉴定出了多个在不同孤独症亚型中共有和特有的致病突变和候选基因。被推荐人作为**第一作者**, 该研究成果发表在 *Molecular Psychiatry*, 2018 (5-Year IF= 12.439)。

(4) **开发可视化的突变分析工具 mirTrios。**新发突变 (*de novo* mutation) 和罕见遗传突变 (rare inherited mutation) 是散发性复杂疾病 (例如, 儿童孤独症、癫痫脑病、先天性心脏病、部分先天性癌症等) 中最重要的致病因素, 但是准确地从高通量测序数据中检测有临床意义的新发突变与罕见遗传突变存在巨大挑战。为了解决这一难题, 被推荐人所在团队成功开发了一款基于核心家系测序数据的在线可视化分析工具 mirTrios。该工具可以准确地检测新发突变、罕见遗传突变, 还能进一步筛选疾病的候选基因。该研究为散发性复杂疾病致病突变的检测、候选基因的鉴定提供了操作简单、高准确率的在线分析工具。被推荐人作为**第一作者**, 该研究成果发表在 *Journal of Medical Genetics*, 2015 (5-Year IF=5.742)。

(5) **开发人类基因变异整合数据库与分析平台 VarCards。**为了进一步加速解读基因变异的致病性及其临床意义, 被推荐人所在团队分析与整理了超过 60 个常用的遗传和临床相关的数据库或工具, 并将人类编码区域的任意变异同这些数据集关联在一起, 开发了整合数据库与分析平台—VarCards。让用户不再费时费力地查询多个数据库, 而仅仅通过 VarCards 这一个数据库即可查询到任意编码区域的基因变异及其相关遗传、基因组, 和临床信息, 极大地提高了评估基因变异致病性和临床意义的效率。该数据库总共收录了 110,154,363 个单核苷酸变异以及 1,223,370 个插入缺失, 主要包括以下注释信息: (1) 基因变异对转录本、蛋白质的影响; (2) 基于 23 款软件对基因变异致病性的预测; (3) 基因变异在不同对照人群中的突变频率; (4) 基因变异相关的疾病与表型; (5) 基因与药物的交互信息; (6) 基因的功能、表达水平、分子通路、保守型以及相关疾病等信息。总的来说, VarCards 作为医学遗传学工作者的重要工具, 可以有效地筛选和鉴定疾病的致病突变与基因。被推荐人作为**第一作者**, 该研究成果发表在 *Nucleic Acids Research*, 2018 (5-Year IF=10.235)。

(6) **不同突变致病性软件的性能比较以及 ReVe 工具的开发。**随着高通量测序技术在医学遗传学领域的广泛应用, 一系列预测错义突变致病性的方法被开发出来。选择合适的预测方法可以更高效地鉴定致病突变与候选基因, 但是这些方法的性能还未得到完全评估。因此, 被推荐人所在团队基于三种不同的数据集对 23 种预测方法的 12 项指标进行了系统评估与比较。分析发现部分方法在不同条件下表现出不同的性能, 表明在不同的条件下应该选择不同的软件方法。进一步分析发现大部分方法的特异性低于敏感性, 表明通常情况下需要更严格的阈值来区分致病变异。另外, REVEL、VEST3 以及这两种方法的组合 (ReVe) 在所有数据集中均表现出最好的性能。最后, 被推荐人还通过孤独症新发突变的数据进一步评估了这些方法的性能, 发现 ReVe 同样表现出最好的性能。该研究总结了各种条件下不同方法的性能, 为最佳软件的选择提供了指导, 可更有效地服务于遗传研究与遗传咨询。项目申请人作为**第一作者和并列通讯作者**, 该研究成果发表在

	<p><i>Nucleic Acids Research</i>, 2018 (5-Year IF=10.235)。</p> <p>(7) <b>维生素 D 相关基因在孤独症中的医学遗传学研究</b>。国际上多项研究表明孤独症患者相比于正常儿童具有更低的维生素 D 水平。于此同时，适当的补充维生素 D 可以一定程度上减轻患者的核心症状，但是只适用于少部分患儿。被推荐人所在团队系统地分析了维生素 D 相关基因的新发突变数据，发现这些基因的突变率显著高于对照，并能形成一个同染色质重塑、转录调控和神经发育相关的网络。该发现解释了为什么部分孤独症儿童的维生素 D 水平降低，并为临床上部分患者使用维生素 D 改善孤独症核心症状提供了遗传学证据。被推荐人作为<b>第一作者</b>，该研究成果发表在 <i>American Journal of Medical Genetics Part B</i>, 2017 (5-Year IF=2.993)。</p> <p>(8) <b>开发癫痫相关突变与基因的整合数据库与分析平台 EpilepsyGene</b>。近年来随着测序技术的不断进步，研究的逐步深入，多个癫痫相关的致病突变和候选基因被发现但分散于不同的科技文献中，不利于癫痫疾病的进一步研究。被推荐人所在团队收集整理了癫痫相关的致病突变与风险基因，进行全面系统的注释、分类，并成功构建动态数据库 EpilepsyGene，对后续科学研究、致病基因鉴定以及临床早期诊断提供参与与依据。被推荐人同时还对癫痫基因进行了深入的生物信息分析，发现了多个分子通路并绘制了癫痫基因在大脑中的时空表达谱，对深入理解癫痫脑病发病机制具有重要意义。被推荐人作为<b>并列第一作者</b>，该研究成果发表在 <i>Nucleic Acids Research</i>, 2015 (5-Year IF=10.235)。</p> <p>(9) <b>PAK2 基因在孤独症中的致病机制研究</b>。被推荐人所在团队采用全外显子测序对中国孤独症样品进行了全外显子测序，在其中一个家系中检测到 PAK2 基因的新发无义突变。对大量的孤独症样品进行验证，又检测到多个罕见有害突变。生物学功能实验发现该无义突变显著降低了基因的表达水平。此外，该突变还会进一步改变脑皮层的神经元数目：脑皮层中间区域（intermediate zone, IZ）的神经细胞显著增加，但是其他区域如脑室区（ventricular zone, VZ），皮质板区（cortical plate, CP）的神经数量显著降低。通过行为学实验进一步证明 PAK2<sup>+/-</sup>小鼠表现出孤独症类似的表型。该研究在国际上首次证明 PAK2 是一个新的孤独症致病基因。被推荐人作为<b>并列第一作者</b>，该研究成果发表在 <i>Cell Reports</i>, 2018 (5-Year IF=8.700)。</p>
发表文章情况	<p>被推荐人近年来总共发表 16 篇 SCI 论文，累计影响因子为 136.78 分。其中以第一作者分别在国际权威杂志《Molecular Psychiatry》发表三篇研究论文，在《Nucleic Acids Research》发表研究论文二篇，在《Journal of Medical Genetics》和《Am J Med Genet Part B》发表研究论文各一篇；以并列第一作者在《Nucleic Acids Research》和《Cell Reports》发表研究论文各一篇；以参与作者身份在《PNAS》、《The American Journal of Human Genetics》等国际权威杂志发表多篇研究论文。</p> <p>(1)、作为第一作者发表的研究论文：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Li J, Zhao T, Zhang Y, Zhang K, Shi L, Chen Y, Wang X, Sun ZS. Performance evaluation of pathogenicity computation methods for missense variants. <i>Nucleic Acids Research</i>, 2018, doi: 10.1093/nar/gky678. (5-Year IF=10.235)</li> <li>2. Li J, Hu S, Zhang K, Shi L, Zhang Y, Zhao T, Wang L, He X, Xia K, Liu C, Sun ZS. A comparative study of the genetic components of three subcategories of autism spectrum disorder. <i>Molecular Psychiatry</i>, 2018, doi: 10.1038/s41380-018-0081-x. (5-Year IF= 12.439)</li> <li>3. Li J, Shi L, Zhang K, Zhang Y, Hu S, Zhao T, Ten H, Li X, Jiang Y, Ji L, Sun ZS. Varcards: clinical and genetic knowledge of coding variations in human genome. <i>Nucleic Acids Research</i>, 2018, 46(D1): D1039-D1048. (5-Year IF=10.235)</li> <li>4. Li J, Wang L, Guo H, Shi L, Zhang K, Tang M, Hu S, Dong S, Liu Y, Wang T, Yu P, He X, Hu Z, Zhao J, Liu C, Sun ZS, Xia K. Targeted sequencing and functional analysis reveal brain size related genes and their networks in autism spectrum disorders. <i>Molecular Psychiatry</i>, 2017, 22(9): 1282-1290. (5-Year IF=12.439)</li> <li>5. Li J, Wang L, Yu P, Shi L, Zhang K, Sun ZS, Xia K. Vitamin D-related genes are subjected</li> </ol>

	<p>to significant de novo mutation burdens in autism spectrum disorder. <i>Am J Med Genet Part B</i>, 2017, 174(5): 568-577 (5-Year IF=2.993)</p> <p>6. <b>Li J</b>, Cai T, Jiang Y, Chen H, He X, Chen C, Li X, Shao Q, Ran X, Li Z, Xia K, Liu C, Sun ZS, Wu J. Genes with de novo mutations are shared by four neuropsychiatric disorders discovered from NPdenovo database. <i>Molecular Psychiatry</i>, 2016, 21(2): 290-297 (5-Year IF=12.439)</p> <p>7. <b>Li J</b>, Jiang Y, Wang T, Chen H, Xia Q, Shao Q, Ran X, Xia K, Sun ZS, Wu J. mirTrios: an integrated pipeline for detection of de novo and rare inherited mutations from trios-based next-generation sequencing. <i>J Med Genet</i>, 2015, 52(4): 275-281. (5-Year IF=5.751)</p> <p>(二)、作为并列第一作者发表的研究论文:</p> <p>1. Wang Y<sup>#</sup>, Zeng C<sup>#</sup>, <b>Li J<sup>#</sup></b>, Zhou Z, Ju X, Xia S, Li Y, Liu A, Teng H, Zhang K, Shi L, Bi C, Xie W, He X, Jia Z, Jiang Y, Cai T, Wu J, Xia K, Sun ZS. PAK2 Haploinsufficiency Results in Synaptic Cytoskeleton Impairment and Autism-Related Behavior. <i>Cell Reports</i>, 2018, 24(18): 2029–2041. (5-Year IF=8.700)</p> <p>2. Ran X<sup>#</sup>, <b>Li J<sup>#</sup></b>, Shao Q, Chen H, Lin Z, Sun ZS, Wu J. EpilepsyGene: a genetic resource for genes and mutations related to epilepsy. <i>Nucleic Acids Research</i>, 2015, 43: D893-D899. (5-Year IF=10.235)</p> <p>(三)、作为参与作者发表的研究论文:</p> <p>1. Liu Y, Liang Y, Cicek A, Li Z, <b>Li J</b>, Muhle R, Krenzer M, Mei Y, Wang Y, Knoblauch N, Morrison J, Zhao S, Jiang Y, Geller E, Wu J, Xia K, Noonan J, Sun ZS, He Xin. A Statistical Framework for Mapping Risk Genes from De Novo Mutations in Whole-Genome-Sequencing Studies. <i>American Journal of Human Genetics</i>, 2018, 102(6): 1031-1047. (5-Year IF=10.085)</p> <p>2. Li X, Shi L, Zhang K, Wei W, Liu Q, Mao F, <b>Li J</b>, Cai W, Chen H, Teng H, Li JD, Sun ZS. CirGRDB: a database for the genome-wide deciphering circadian genes and regulators. <i>Nucleic Acids Research</i>, 2018, 46(D1): D64-D70 (5-Year IF=10.235)</p> <p>3. Cai T, Chen X, <b>Li J</b>, Xiang B, Yang L, Liu Y, Chen Q, He Z, Sun K, Liu P. Identification of novel mutations in the HbF repressor gene BCL11A in patients with autism and intelligence disabilities. <i>American Journal of Hematology</i>, 2017, 92(12): E653-E656 (5-Year IF=4.495)</p> <p>4. Guo S, Yang L, Liu H, Chen W, <b>Li J</b>, Sun Z, Chen X, Du J, Cai T. Identification of Novel Compound Mutations in PLA2G6-Associated Neurodegeneration Patient with Characteristic MRI Imaging. <i>Molecular Neurobiology</i>, 2017, 54(6): 4636-4643. (5-Year IF=5.136)</p> <p>5. Yu P, Yang W, Han D, Wang X, Guo S, <b>Li J</b>, Li F, Zhang X, Wong S, Bai B, Liu Y, Du J, Sun Z, Shi S, Feng H, Cai T. Mutations in WNT10B Are Identified in Individuals with Oligodontia. <i>American Journal of Human Genetics</i>, 2016, 99(1): 195-201. (5-Year IF=10.085)</p> <p>6. Cai T, Yang L, Cai W, Guo S, Yu P, <b>Li J</b>, Hu X, Yan M, Shao Q, Jin Y, Sun ZS, Luo Z. Dysplastic spondylolysis is caused by mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter gene. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i>, 2015, 112(26): 8064-8069. (5-Year IF=10.359)</p> <p>7. Wang T, Liu Q, Li X, Wang X, <b>Li J</b>, Zhu X, Sun Z, Wu J. RRBS-Analyser: a comprehensive web server for reduced representation bisulfite sequencing data analysis. <i>Human mutation</i>, 2013, 34(12): 1606-1610. (5-Year IF=5.253)</p>
<p>获奖情况</p>	<p>无</p>

**导师指导小组**

姓名	职称	单位	联系电话	E-mail
孙中生	教授	中科院北京生命科学研究院	-	-
夏 昆	教授	中南大学生命科学学院	-	-
唐北沙	教授	中南大学湘雅医院	-	-

<b>被推荐人 单位意见</b>	公章:  年 月 日
----------------------	------------------

<b>学会意见</b>	公章:  年 月 日
-------------	------------------

<b>联合体意见</b>	执行主席（签字）: 年 月 日
--------------	--------------------