个性化医学:进展与挑战
——第五届中德前沿探索圆桌会议综述*

文 / 中国科学院上海交叉学科研究中心
上海 200031

【摘 要】随着人类基因组序列的解码、二代测序技术的普及,以及诸如蛋白质组学和表观基因组学等分子生物学技术的发展,生物医学研究正在发生深刻变化,现代医学迎来以个性化医疗为特征的新时期。第五届中德前沿探索圆桌会议以“个性化医学”为主题,在上海成功举办。文章系统总结了会议研讨成果,提出了具有高度优先级的重点研究领域,形成了关于个性化医学的发展方向。

【关键词】 个性化医学,中德前沿探索圆桌会议

DOI 10.16418/j.issn.1000-3045.2015.01.015

1 会议背景

随着人类基因组序列的解码,二代测序技术的普及,以及诸如蛋白质组学和表观基因组学等分子生物学技术的发展,生物医学研究正发生深刻的变化。新的诊断和治疗方法已开始应用,然而仍需在临床常规操作方面展示它们的实用性和优越性。主要的潜在应用包括诊断方法的优化,预防和治疗措施的完善。通过获得大量有价值的分子数据,医学诊断项目不断被精细化,这样大大提高了依据不同患者制定个性化治疗方案的能力。通常,此方法被称为“个性化医学”。

从患者角度来看,个性化医学能够为订制个人的健康护理提供巨大的想象空间。由基因组、转录组、表观基因组和代谢组产生的不同个体化数据集可应用于开发个性化及最优化的个人治疗方案。此外,实时评估当前个体疾病进程中的生物学状态可应用于调整后的治疗方法,从而改变相应的治疗策略。到目前为止,个性化治疗还未进入广泛的临床应用阶段。目前试点的项目主要处在早期的探索阶段,基于大量分子谱分析的个性化治疗仅在少量的患者中得到应用。因此需要大量工作来提高个性化医疗的认知度,并促进其在临床上的实践。需要对该领域已有的知识进行严格评估,并分别针对个性化分子医学到临床应用的转化制定出战略性的指导方针。

在此背景下,第五届中德前沿探索圆桌会议以“个性化医学”为主题,共同探讨该领域最新的研究进展和未来面临的挑战。

* 联系人:张旭,中科院上海交叉学科中心主任,研究员。
E-mail: xu.zhang@ion.ac.cn
修改稿收到日期:2015年1月9日

2 会议概况

“中德前沿探索圆桌会议”(Exploratory Round Table Conference,ERTC),旨在通过中科院与德国马普学会的科学家与世界科技专家在若干前沿领域的交流和探讨,探索前沿领域发展的趋势、交换新的科学思想和理念,发现新的研究领域和方向,为中科院与德国马普学会及其他科技发达国家的研究合作,不断提供思路和建议。2010年以来,已经举办了五届,主题分别是:合成生物学、量子信息科学、基于空间平台的科学探索、重新审视电化学、个性化医学。

2014年5月14—17日,第五届中德前沿探索圆桌会议,作为中科院和德国马普学会共同庆祝合作40周年的系列活动之一,在上海召开。全国人大常委会副委员长陈竺和德国马普生化所Axel Ullrich做主旨演讲,中科院副院长张亚平、马普学会主席Peter Gruss出席并致辞。大会由中德前沿探索圆桌会议主席沈文庆和Hans Wolfgang Spiess共同主持。在为期4天的会议中,近50位在该领域做出杰出贡献的中外科学家,围绕5大主题进行讨论和评价:(1)用于疾病预测遗传信息的重新评估;(2)健康风险因素的层化分析;(3)分子记忆的稳定性和不稳定性;(4)消除获得性健康风险:治疗方案的选择;(5)个性化癌症治疗。会后,组委会在会议研讨基础上进行了更加深入的交流,提出了具有高度优先级的重点研究领域和若干发展建议。

3 具有高度优先级的重点研究领域

3.1 大型数据集的整合性重估

20世纪末至今,诱发单基因疾病的大量突变被发现,随着新数据的不断注入,人们对于基因型与表型的关系和遗传变异的理解亦是日新月异。然而,由单基因导致的疾病毕竟只占很少一部分,而现今人类社会居主导地位的是复杂疾病,即由多基因变异所致的疾病,对于这类疾病致病机理的研究更富挑战性。基于人类基因组计划及后续研究计划提供的庞大数据库,尽管全基因组关联分析研究(GWAS)能发现和识别导致复杂疾病的新的候选基因,但在重大疾病发病机制的探索方面,其发挥的空间相对有限。致病机制的内在复杂性、单个等位基因的低外显率、表型的不稳定性、对环境互作的低估及应用技术的限制是制约疾病预测、治疗和治愈方面取得进展的主要因素。

过去10年中发表了大量运用转录组的高通量测序、蛋白质组分析,以及精心设计的实验来探寻基因表达调控机制的研究成果。虽然这些技术方法给现代生物学带来了革新,但一些不足仍十分显见。其中,统计方法的应用和发展跟不上技术更新的步伐这一问题尤为突出,导致许多研究成果因为数据分析方面的不足而大打折扣。因此,对各层面研究过程的质控进行严格的重新评估,将有利于研究工作的顺利开展。此外,数据分析既依赖综合性的研究手段,包括癌症基因组的研究、大型队列研究和/或全基因组关联分析的研究等,都离不开来源于不同环境和社会条件的人群数据的整合。因此,通过分析不同地域人群的基因型来推断和发现新的通路和靶向位点,同时用进化的观点考量疾病的发展应得以重视。最后,个别群体内部的动态变化可以通过纵向研究来解决,这一点应该成为关注的焦点。可见,要充分挖掘这些数据,仅仅通过目前所尝试的使用静态的、单一时间点的关联分析,似乎相当局限。

3.2 表观遗传学信息在个性化医疗领域的附加值评估

全基因组关联分析(GWAS)理应提供有关个人患病风险的重要信息。但由于

GWAS的复杂性、低统计相关性、未知遗传修饰因子的引入，以及缺乏对大部分遗传变量和可变基因型-表型关联机制的解释，需要一种模式的转变并要求表观遗传学信息的整合。“表观基因组”的定义包括以下情况的组合：所有基因组范畴的染色质修饰、核苷酸的直接化学修饰和特定细胞类型中的小非编码RNA对基因表达模式的影响。表观基因组能随发育进程发生动态变化，响应外在环境因素，并在疾病过程中发生相应改变。因此，表观基因组信息的引入将有利于提高人们对大多数常见疾病的认识和理解。

表观遗传因素显著影响着疾病的发展似乎已不证自明。然而，表观基因组分析在个性化医疗中，对疾病分层和预测方面的潜能却尚未被完全开发。例如表观遗传学的预测价值，基于表观遗传变异的疾病分层，对疾病发生、发展的具体影响，及其对疾病的一般影响等方面，均未被最后证实。重要的是，表观基因组在帮助理解疾病发病机制中扮演的角色仍然是模糊不明的。

3.3 转化医学研究

随着前沿技术的快速发展，人们对疾病相关的生物过程有了前所未有的深入认识。然而，只有极少数疾病分子机制的研究成果被成功地转化为新的治疗手段。目前，转化脱节的问题仍然比较突出，临床医生和基础研究者之间缺乏交流，新的研究发现难以被有效地转化到临床和应用中。同时，当前对如何实践转化研究还未形成共识，也已经成为转化研究发展的阻碍。消除医学研究中的转化障碍，将为加速发展新的疾病治疗手段提供巨大的契机。临床医生和基础研究者的交流对转化医学的发展至关重要，必须根据最紧迫的临床需求制定和调整研究目标，加速研究进展向个体化治疗的及时转化。

4 发展方向

4.1 加强大数据集的整合分析

(1)整合欧洲和中国的数据库。中科院和马普学会的合作应在推动欧洲和中国大数据库的整合中起到重要作用。数据的交换、整合，既可以让各方研究小组检验自己的研究结果，同时，也为未来双边研究设计提供契机。不同类型的疾病在欧洲和中国人群中的患病率不同。综合分析欧洲和中国人群的数据，有助于检测与疾病相关的新的位点。联合项目的开展以及合作论文出版，都有赖于数据库的互通。

(2)建立数据共享网络，发掘合作者的共同研究领域。为推动合作与交流，建立一个正式的联合网络，用于发掘具有共同研究兴趣或方向的研究组。此外，还需设置一个具有访问权限的数据库或网站，以记录项目的进程、当前数据集以及该项目同领域相关的研究组。

(3)拓宽大数据采集渠道。中科院和马普学会应联合其他机构，实现大数据的采集和维护。为提高效率、降低成本，中德双方应充分利用现有网络资源实现战略互补。同时，对来自各个研究所的大数据集进行严格质控和有效整合。

4.2 提高表观遗传学在个性化医疗领域的附加值

(1)建立中科院和马普学会之间的资源网络。该资源网络应根据表观遗传研究的不同方面分别建立工作组，并同时启动一个联合行动项目。该网络应致力于解决表观遗传学研究的关键问题：加强对表观遗传调控在疾病发病机制中所起作用的研究，开发有效且灵敏的表观遗传变异检测前沿技术，评估表观遗传学药物的价值，将表观基因组应用为特定疾病领域的生物标志物研究工具，并探索其在测评药物——靶标效能方面的潜力。该网络组成员应定期会面，开展国内及国际交流合作与其他欧洲项目发展伙伴关系，并密切关注利用表观遗传学研究的成果应对当前欧洲及亚洲主要健康威胁的战略性目标。

(2)纵向研究中的组织特异性表观基因组分析。表观遗传学变异在人类疾病易感性中的作用尚未得到充分论证。由于表观基因组具有随时间

变化和细胞类型特异的特点,所以在采用与特定疾病相关的不同组织进行表观遗传特性纵向研究时,应建立不同的研究策略。尽管获得组织特异的人类标本进行纵向研究困难重重,中科院和马普学会的小组还是针对一系列疾病(如:神经、肝脏、心血管和肺),深入探究了它们的病理学特征,并获得了相应的人类样本。基于已有经验、资源和方法学的交互和共享,将有利于构建正常及疾病状态下的表观基因组图谱,该图谱有可能帮助探明有扰动调控途径中的关键机制。建立一套包含针对疾病发展的不同阶段在不同细胞类型中的表观遗传学变异全面目录,也将极大地增进我们对表观遗传学在疾病易感性和预后中发挥作用的理解,并可能由此而发现新型的防治策略。此外,另一个关注焦点在于探究组织表观遗传学变异和人类健康与疾病的关联上,这些标记可以作为患病风险和疾病发展的外围生物学标志物。

(3)表观遗传学药物的价值评估,及将表观遗传学标记作为疾病发生前预测性生物标志物的潜力评估。通过上述举措获得的知识不仅可以帮助揭示重要疾病相关的表观遗传学机制,还有可能刺激新疗法的发现。与此相关的,用以调控表观遗传学势能的相关药物治疗效果需要通过临床前和临床研究的检验。此外,药物靶向治疗的效率也需要经过评估,以保证治疗成功率的最优化,并减少不良后果的发生。由于某些表观遗传学变异先于疾病病理变化的发生,将表观遗传变异信号开发为疾病发生前诊断、预后和检测的预测性生物标志物的潜能也应得到相应的评估。

4.3 促进中科院和马普学会的个性化医学研究

(1)建立专门的个性化医学团队。由中科院与马普学会提议并召集组成专门的个性化医学研究团队。入选团队应有共同的研究兴趣,并对基础和临床研究的结合有一定的研究经验。双方联合研究团队应定期会面,就近期的发现进行交流和反馈,并共同决定未来的研究方向。个性化医学研究团队的建立,将大大推进不同学科科学家之间的交流,促进在特定领域的联合研究,将对双方在个性化医学的认识产生深远的影响,并可能成为获得广泛关注的典型范例。

(2)完善中科院与马普学会的合作机制。协调并整合双方的资源和研究布局,将更高效地加速转化研究的进展。通过整合双方互补的专业特长、研究资源、模式生物和临床样本,将共同解决很多的研究问题。中德前沿探索圆桌会议为开启双方交流提供了很好的平台,为了持续进步,需要各个领域共同的努力。建立跨领域的个性化医学研究团队以及对研究团队提供有选择性的资助都将帮助个性化医学的发展。

(3)联合医学界。与医学界的交流对促进个性化医学研究至关重要。新的研究发现也是临床医生寻求有实践意义的治疗方法的重要途径。临床医生和基础科学研究者之间的交流,需要上升到双方的研究院所高度,制度化、正式化,才能保证双方信息交流的通畅,以确保未来的研究聚焦解决最迫切的临床需求。将最新的转化研究成果,广泛传递给医学界,也能为新研究成果的应用提供更多的机会。

中国科学院

Personalized Medicine: Proceedings and Challenges
——Review of the 5th Exploratory Round Table Conference

（Shanghai Institute for Advanced Studies, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China）

Abstract Exploratory Round Table Conference（ERTC）is a joint activity of the Chinese Academy of Sciences（CAS）and the Max Planck Society（MPG）. ERTC is meant to provide a platform for leading scientists from Germany, China and international keyplayers to exchange ideas and reflect on opportunities of emerging research topics at an early stage. The main objective of the project is to act as a seed towards establishing pioneering topical areas in the organizations of CAS and MPG, as part of a priority-setting process at the leading edge of science. Since 2010 ERTC has been held five times annually, covering the fields of Synthetic Biology（2010）, Quantum Information Science（2011）, Space-Based Research（2012）, Electrochemistry-revisited（2013）and Personalized Medicine（2014）.

The decoding of the human genome sequence and the advent of next-generation sequencing methods and other molecular techniques such as in-depth proteomics and epigenetics has dramatically changed biomedical research. Personalized medicine ushers in a new era of modern medicine. The 5th ERTC, themed "Personalized Medicine" was held on 14—17 May 2014 in Shanghai. This paper reviews this conference, identifies key areas being of high priority: integrative re-assessment of large data sets, assessment of added value of epigenetic information, and strengthening translational medicine, and puts forward some specific measures to improve the study on personalized medicine in MPG and CAS.

The 5th ERTC focused on questions of personalized medicine with the aim to identify key areas being of high priority. Five major themes were evaluated and discussed:（1）reassessment of genetic information for disease prediction;（2）stratification of health risk factors;（3）stable and unstable molecular memory;（4）erasing acquired health risks: treatment options; and（5）personalized cancer therapy. At the end of the conference, action recommendations are given to presidents of the two organizations.

Some measures were suggested for the integrative analysis of large data sets, and actions were suggested to improve the added value of epigenetics in personalized medicine. In particular, the translational gap was extensively discussed throughout the 5th ERTC on Personalized Medicine and identified as a crucial target for further actions. Specific measures to strengthen translational medicine in MPG and CAS were identified during the conference. Notably, the proceedings of the conference emphasized the limited integration and interaction between clinicians and clinical as well as basic researchers. Such interactions were assumed to be essential for further progress in the field and were found mandatory for continuous adaptation of research problems to the most pressing clinical needs.

In conclusion, closing the translational gap in medical research offers tremendous opportunities to facilitate development of novel therapeutic interventions. The measures described above would strengthen translational medicine in both MPG and CAS, orchestrate efforts across the two institutions, and facilitate the timely translation of research findings into personalized treatments.

Keywords personalized medicine, exploratory round table conference