

精准医学：从基础研究走向临床应用

徐湘民¹，袁慧军²，杨正林³

1. 南方医科大学，基础医学院医学遗传学教研室，广州 510515；
2. 第三军医大学第一附属医院医学遗传中心，重庆 400038；
3. 四川省人民医院人类疾病基因研究四川省重点实验室，成都 610072

自“人类基因组计划”完成以来，人们对基因组变异信息与个体差异关系的认识在不断地加深，对疾病的发生机制、药物反应性，以及患者预后的预测等等生命健康密切相关的重要问题的研究，更是以空前的速度在不断完善和拓宽人们的认识。特别是高通量测序技术的广泛应用，使科研人员得以累积多种疾病的基于大量病例的基因组、转录组、代谢组等多组学海量数据。“千人基因组计划”(1000 genomes project)，“TCGA”(cancer genome atlas)等大规模测序计划的实施与数据共享，更为海量数据的挖掘和解读提供了前所未有的机遇和挑战。人类健康与医学的发展正在从传统医学迈向精准医学的新时代。

许多复杂疾病，甚至单基因遗传病的不同临床表型，都是由于个体基因组、转录组或表观遗传因素等综合作用下的结果。这些差异将直接决定对疾病患者临床治疗方案的个体化与个性化，过去“一药多用”的格局将会随着人们对多组学差异的认识加深而被不断修正和取代。本期“精准医学：从基础到临床”专刊将为大家展现表型与基因型关系在人类疾病上的典型案例，以及本领域中一些已有方法或新方法的系统回顾，如当前热门的基因编辑技术在肿瘤及孟德尔遗传病的机制探究、分型诊断和靶向治疗等方面的应用现状综述。

作为当前的研究热点，基因组编辑技术的研究是建立疾病模型和遗传性疾病基因治疗的一个重要方向。而基于多种基因组编辑技术研究平台，尤其是 CRISPR 编辑体系的疾病模拟、大规模遗传筛选、转录调控、DNA 检测等平台的建立更是为精准医学的最终实现提供了重要的技术支撑。李爽等对近年

来以 CRISPR/Cas9 基因组编辑体系为核心的基因组编辑技术进行了综述，介绍了该技术在细胞系和动物模型中在研究目标基因功能中的应用。同时，本文也对基因组编辑技术向临床应用的转化和当前存在的技术问题进行了讨论，通过体内原位靶向致病基因修改突变的手段，将为多种疾病特别是单基因遗传病提供诱人的前景(详见本期 177~188 页)。

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)也是近年来备受青睐的一个热点研究领域。随着 RNA 测序技术的广泛应用，已有大量的 lncRNA 被发现广泛参与到各种生命活动过程中并与个体生理病理状态的转换密切相关。施剑等通过介绍 lncRNA 改变细胞核高级结构从而调控关键基因表达的分子机制，并探讨了 lncRNA 作为分子标志物在肿瘤临床诊治中的可能性。lncRNA 的广泛存在成为目前研究染色质 3D 结构和真核生物基因表达调控网络的一个很好的切入点，建立 lncRNA-疾病异常调节关系网，有望将其作为识别复杂性状疾病的分子标志物，用于疾病的风险预测和诊治(详见本期 189~199 页)。

在基因组突变及其致病性的解读方面，邹永新等围绕“影响 RNA 剪接的基因变异”，系统性地阐述了影响 RNA 剪接的变异相关知识，同时还推荐了目前用于检测 RNA 剪接的主要分析方法，如患者体内的 RNA 分析、体外检测中的剪接分析和 Minigene 报告测定等，为准确判断这类遗传突变及其遗传效应的提供了很好的借鉴和参考(详见本期 200~207 页)。

耳聋是一种常见的出生缺陷。对于遗传性耳聋而言，其遗传病因学及致病机制的阐明，对于开展该病的临床诊治及预防控制意义重大。王翠翠等以

近年来高通量测序技术应用于遗传性耳聋研究为主题,对该病精确诊断和个性化遗传咨询进行了综述。并以非综合性耳聋患者为例,说明在大规模平行测序中发现 *CACNA1D* 基因突变与心血管系统异常的有趣结果。此外,本文还介绍了利用胎儿游离 DNA 开展遗传性耳聋无创遗传检测的知识(详见本期 208~219 页)。

在肿瘤的临床诊断中,液态活检作为一种非侵入性的病理检测方法,能够实现对肿瘤患者快捷且无创伤的诊断和治疗监测。通过获取患者体内中的肿瘤循环细胞、肿瘤循环 DNA、外泌体等物质中包含的遗传信息,可以为患者的个性化医疗提供有力的依据。近年来,随着液态活检研究内容的扩大及其捕获与检测技术的发展,液态活检在临床中的应用也日益收到人们的广泛关注。王晨等介绍了这项值得关注的用于临床肿瘤精准诊治的新技术,通过对其研究对象、检测技术及其临床应用的介绍展示了该技术在肿瘤临床治疗中的应用价值和巨大潜力(详见本期 220~231 页)。

β -地中海贫血症是一种中国南方常见的常染色体隐性遗传病, β -地中海贫血症患者个体间由于胎儿血红蛋白(HbF)的表达量差异可导致临床严重性表现不一。叶宇华等通过对 1802 例 β -地中海贫血症患者的目标区域捕获测序,获得了 202 个血红蛋白相关基因的外显子变异数据,系统分析了这些基因 5'UTR 上游开放阅读框(upstream open reading frame, uORF)的遗传变异,并首次报道 *CHTOP* 和 *TGFB1* 基因 5'UTR 区二个显著影响下游基因表达的变异,为 β -地中海贫血症临床表型的精确诊断和预

测提供了潜在新靶点(详见本期 232~240 页)。

在遗传性眼科疾病中,家族性渗出性玻璃体视网膜病变(familial exudative vitreoretinopathy, FEVR)的临床表型严重性存在着很大的个体差异。刘玉庆等研究了 3 个 FEVR 家系和 1 个散发型患者,利用生物信息学,荧光素酶报告基因及信号通路分析方法,报道了 5 个发生在 *LRP5* 基因上的致病突变,丰富了 FEVR 的致病突变谱,为我国 FEVR 患者的遗传咨询和分子诊断提供了新的参考(详见本期 241~249 页)。

在复杂性状疾病探讨中,王诗铭等采用了 1004 例大样本非小细胞肺癌患者,分析了自噬通路基因多态性与晚期非小细胞肺癌含铂化疗疗效的相关性,从自噬通路中 13 个基因中,筛出了对含铂化疗总生存时间,无疾病进展时间有显著影响的 SNPs,这一研究显示自噬通路基因多态性是预测含铂化疗疗效的潜在分子标记物,为肺癌的个性化医疗提供了药物基因组新知识(详见 250~262 页)。

精准医学的发展日新月异,已经覆盖到当前医学研究和临床应用的各个领域。限于组稿精力有限和期刊容量限制,本期专刊权作抛砖引玉,希望大家能为大家深入认知精准医学的发展提供些许参考。当然,必须要看到以高通量测序技术为推进器的个体化检测与个体化医疗,给当前的科研人员和临床医生带了新的课题和使命。如何在高通量测序产生的大数据中,通过分析、归纳、挖掘和解读,探索疾病的遗传学机制,不断完善对疾病的认识,从而实现基础研究与临床应用的对接,是精准医学大背景下每一位生命科学工作者应该思考的问题。