

追踪尿液中的“癌症信号”

● 本报记者 冯丽妃

随着基因组学的发展,精准医学已经成为未来医学发展的趋势。那么,究竟什么是精准医学?

中国科学院北京基因组研究所(国家生物信息中心,以下简称基因组所)研究员慈维敏认为:“精准医学的核心目标其实就是用多组学的方式,全面刻画某些分子特征与疾病防、诊、治各个过程的关联性,最后把基础知识转化到临床应用。”

2009年,慈维敏从美国康奈尔医学院博士后出站后加入基因组所,把目光聚焦于泌尿肿瘤。

与肺癌、结直肠癌、胃癌等发病人群规模更大的癌种相比,我国泌尿肿瘤如肾癌、膀胱癌、前列腺癌的研究相对较少。

为此,慈维敏选择以尿液为对象,开展基于基因组学和表观基因组学特征的泌尿肿瘤无创诊断的研究。通俗地说,就是利用尿液中尿沉渣里的脱

落细胞和游离DNA,判断一个人有没有患癌、患了什么癌、所患的癌症处于早期还是晚期,甚至能不能治愈。

这些问题都很重要。不过,简单的尿检能够回答吗?

慈维敏表示,泌尿系统的解剖学位置,使其更容易通过尿液将肿瘤变异细胞直接释放出去,特别是膀胱癌。她在实验室中也证实了这一点。“与产前诊断一样,我们可以用微量的尿液进行全基因组测序,从而准确地判断一个人是不是罹患泌尿系统肿瘤。”她对《医学科学报》记者说。

利用尿液检测,慈维敏和团队十余年来战胜重重挑战做出了一连串的创新成果,回答了上述问题。

譬如,团队确认尿路上皮癌是对这一诊断方法十分敏感的癌种之一,并对尿路上皮癌进行了风险分层,从而对患者进行更精准的分类治疗。如由马兜铃酸引起的相关尿路上皮癌是一类低

危风险类型的恶性肿瘤,可通过早期诊断和监测进行保肾治疗;DNA甲基化低的尿路上皮癌患者也是低风险类患者,即使是肌层浸润性的,亦可能进行保肾治疗。

“由此可见,肿瘤的风险分层,对临床选择手术方式、术后灌注和随访策略至关重要。”慈维敏说。现在,她和团队只希望把前列腺癌的尿液诊断模型优化好。“如果前列腺癌诊断稳定,其他数十种泛癌种应该也可以检测。”

慈维敏解释,肾是人体内最大的生物反应器,会通过尿液反复过滤把杂质排出去。同时,血液要保持稳态,因此免疫细胞会在癌细胞早期出现时尽可能地将其吞掉,而吞噬后的癌细胞碎片也可能释放到尿液中。

当前,我国每年新发肿瘤人数逾450万,死亡人数超过300万,新发癌症及死亡人数均列全球之首。慈维敏



慈维敏

希望以泌尿肿瘤研究为核心,使尿液微量样本的基因组学检测包含更多的信息,组合出包含各种癌症特征的“条形码”。只要一检测,癌症精准诊断和溯源立刻实现。

慈维敏希望能够把已经研究成熟的技术进行成果转化,服务国民健康。在她看来,中国科学院成立的精准医学学科是全国第一个相关的二级学科,必须担负起领头羊的作用。

不过,她不想做什么“小买卖”,一定要找一个志同道合的创新型企业真正把事情往前推。“一个人一辈子吃不了多少,喝不了多少,总得有一件事情要投入进去。”慈维敏说。

把低剂量联合化疗写入白血病诊疗指南

● 本报记者 冯丽妃

过去13年,中国科学院北京基因组研究所(国家生物信息中心,以下简称基因组所)研究员王前飞把研究重心放在了血液病上。其中一个重要方向是儿童急性髓系白血病(AML)低剂量化疗。

通过8年探索,他和合作者倡导的低剂量联合方案,已被写入中低收入国家儿童AML诊疗指南和中国临床肿瘤协会儿童及青少年急性白血病诊疗指南。

不过,在精准医学方向的探索上,这并非他们的最终目标。

白血病是一种常见的血液肿瘤,中国至少有400万白血病患者,每年新增约4万例,其中50%是儿童,儿童白血病在我国15岁以下儿童死亡原因中位列第一。数字背后有患儿被病魔缠身的痛苦,也有许多家庭的负重与绝望。

“目前,高剂量化疗是治疗白血病的主要手段,为尽可能对肿瘤细胞‘赶尽杀绝’,临床上往往采用最大耐受剂

量。高剂量化疗易导致血小板缺乏等严重并发症,这往往会产生高额费用,迫使贫困家庭放弃治疗。”王前飞向《医学科学报》记者介绍。

曾亲眼目睹贫困家庭的患儿父母因无法承担高昂的费用忍痛放弃治疗,使他受到了极大的触动。

2014年起,王前飞团队与苏州大学附属儿童医院合作,在国际上首次将1/10剂量化疗药物联合细胞因子G-CSF方案(低剂量联合方案)用于治疗初诊儿童急性髓系白血病,并采用基因组测序技术,全程跟踪检测疗效。团队评估了183例患儿疗效,结果表明该方案具有与传统常规化疗相似的临床和分子疗效,并使人均单疗程治疗费用节省2万~3万元。

王前飞团队与合作者还进一步开展精准基因组医学研究,在化疗后残留肿瘤细胞特征及化疗方案杀伤肿瘤细胞的机制研究方面取得一系列成果。

但王前飞表示,目前我国的“III级专家推荐”仅作为选用疗法的参考,尚未成为国内白血病治疗一线方案,最终是否采用,仍需临床医生做出判断。“从精准医学的角度看,我们希望只要来了一名患者,就可以通过其分子特征检测,判断他是否适合使用低剂量联合方案。”他说。

由于分子特征提炼需要大规模人群队列的多组学研究及动物模型的验证,这个目标面临很多挑战。一方面,儿童急髓白血病发病率相对低,需要长时间积累足够的临床和组学数据;另一方面,由于物种差异,很难构建可以准确模拟患儿低剂量治疗所需化疗剂量的小鼠模型。

近年来,受到吴仲义教授研究的群体进化理论的启发,王前飞意识到单时间点探讨白血病机制可能无法有效解决难治复发问题,借助演化规律探索新型治疗手段或将成为临床诊疗



王前飞

的新方向。在前期研究基础上,他和团队进一步开展了不同剂量化疗药、靶向药等多种治疗方案的耐药演化机制研究。目前,他们已经发现了调控因子ANP32A、激酶FLT3耐药突变体等潜在的诊疗新靶点。

目前,国内多家医院已联合启动了低剂量联合方案的多中心临床试验。自2018年以来,已随机入组了400余例患儿,为深入研究低剂量联合方案的分层特征提供了临床资源和研究基础。

未来,王前飞期望借助对白血病异质性及其克隆演化机制的研究,为实现白血病的精准分层治疗、改善临床治疗效果提供理论依据。