

· 国外医学 ·

精准医学的新计划

美国学者 Collins 等在 2015 年第 9 期《新英格兰医学杂志》(*N Engl J Med*)上发表题为“A new initiative on precision medicine”的文章,提出“精准医学”项目的短期目标是为癌症治疗找到更多更好的治疗手段,长期目标则是为实现多种疾病的个性化治疗提供有价值的信息,预示着全球精准医学的时代即将到来。本刊编辑部专门摘译了这篇文章,以飨同道。

美国总统奥巴马一直以来都在表达一个强烈的信念:科学在改善国民健康方面大有潜力。2015 年 1 月 20 日,他宣布了一项研究计划,朝着治愈癌症和糖尿病等疾病的目标迈进,也让国民能够获得保持自己和家庭成员健康所需的个性化信息。

精准医学是一种将个体差异纳入考虑的预防和治疗策略,这并不是一个新概念。例如,20 世纪以来,血型一直被用于指导输血。但是,随着大规模生物数据库(如人类基因组序列),个体化描述患者特征的方法(如蛋白质组学、代谢组学、基因组学、各种细胞分析,甚至是移动健康技术),以及分析大数据的计算机组的发展,这一概念已经大大扩展了。现在需要的是一个广泛的研究计划,鼓励精准医学的创新,并严格测试,最终构建循证基础,以指导临床实践。

所提出的计划主要有两个部分:近期目标是关注癌症,长期目标是形成适用于全部健康和疾病范畴的知识。得益于基础研究的进步(包括分子生物学、基因组学和生物信息学),这两部分的研究现都触手可及。此外,该项目试图通过社交媒体和移动设备,将学科交叉的趋势与美国人民日益增长的参与医学研究的愿望相结合。

肿瘤学是提高精准医学短期影响的明智选择。癌症是常见的疾病,是在美国及全世界范围内导致死亡的最主要原因。因为人口老龄化,其发病率持续增加。癌症的可怕还在于其致死性和症状,以及治疗方法通常具有毒性或者导致毁容。研究已经揭示了许多驱动癌症的分子病变,提示每种癌症都有自己的基因组特征,发现一些肿瘤特异性的特征和多种类型肿瘤的共同特征。虽然很多癌症是患者生命存续期内基因组损伤累积的结果,但遗传变异也会增加癌症风险,其机制有时候非常复杂。对致癌机制这一新的认识已经开始影响到肿瘤的风险评估、诊断分类和治疗策略,对抗特异性分子启动子的抗体和药物的使用也越来越多。许多靶向疗法已经(和正在)被研发,有几种已显示出疗效,其中一些效果显著。另外,新的免疫疗法最近已经产生了一些深刻的

影响,有迹象表明肿瘤的分子标志物也可能是较强的临床获益预测因子。

这些特征的发现改进了预测、预防、诊断和治疗癌症的方法。这种改变既紧迫又很有希望。要实现这一承诺,需要付出更多的努力,这些都反映在总统的倡议里。为了更深入地了解癌症并发现分子诊断工具,需要分析更多的癌基因组。为了加快采用新疗法,需要针对成人和儿童患者开展更多新的临床试验,并建立更为可靠的临床前试验模型,还需要建立一个“癌症知识网络”——用数字形式存储所获得的分子和医疗数据,并以适宜的方式将其提供给科学家、医护人员和患者。

该计划中,关于癌症的这部分将着重解决一些在“精准肿瘤学”领域已经遇到的问题:不明原因的耐药,肿瘤基因组异质性,监测治疗反应和肿瘤复发的手段相对不足,以及药物联合使用的知识局限。

精准医学更加个性化的癌症分子治疗将丰富和修正(而非替代)当前肿瘤学的主要内容——预防、诊断、筛查和有效治疗方法,同时加快精准医学应用于其他医学领域。这些领域中最引人注目的是遗传性疾病和传染病,但仍然有许多其他疾病与环境反应的研究也非常有前景。

该计划的第二个组成部分包括继续推进医学研究,从而更好地评估疾病风险,了解患病机制,以及对更多的疾病进行最佳治疗方案的预测,最终将精准医学的优势扩展到医疗健康和卫生保健的方方面面。

该计划将鼓励和支持下一代的科学家开发新方法,用于检测、分析广泛的生物医学信息——包括分子、基因组、细胞、临床、行为、生理和环境等参数。其在未来的应用存在很多可能性,例如:当前的血细胞计数可能由成百上千种免疫细胞类型检测所取代;人们可以从移动设备实时监测血糖、血压和心律;基因分型可能揭示特定的遗传变异,其保护机体免受特定疾病的危害;粪便采样可能识别导致肥胖的肠道微生物群;或血液测试可能检测到循环肿瘤细胞或肿瘤 DNA。这些都将有助于早期发现癌症或复发肿瘤。

这些科研创新首先需要试点研究进行测试。项目将在一些罕见的领域首先试点,在这些领域通过临床试验、电子病历等手段已经可以获取到丰富的信息。

最终,将在大量的人群中长期监测以评估最有效的方法。为此,该项目将招募超过 100 万自愿参加本研究的美国人,对他们进行长期观察,形成纵向研究队列。参与者将被要求同意研究者广泛使用其生物样本(如细胞群、蛋白质、代谢物、RNA、DNA,如果经费允许的话,甚至进行全基因组测序)和行为数据进行个体化分析,所有数据都与其电子病历相连接。在保护患者隐私的前提下,许多机构中有资质的研

究人员可以访问这些数据,从而吸引世界上最优秀的科学家和临床学家为本研究作出贡献。这些数据也将支撑药品和医疗器械的观察性研究,催生更多严谨的解决具体问题的干预性研究。

各种各样的研究活动将进一步加深人们对疾病的认识(包括疾病的起源和机制,预防和治疗的时机),从而为精准医学奠定扎实和广泛的基础。它还将开拓新的科学模式,这种模式强调受试者参与和开放数据共享。此外,参与者还可以访问自己的健康信息,了解使用其健康数据的研究进展。

该研究队列部分来源于现有的一些队列研究(多由美国国立卫生研究院资助)。研究者已经收集或预计可以很好地从愿意参与者中收集数据。创建这一资源库需要精心规划,以实现参与者的适当平衡,并开发出患者知情同意的新方法,在现有研究队列、患者群体和私营诊所之间并建立有效的合作。认真审核其他纵向队列研究的优缺点也至关重要。

要实现精准医学的目标,还需要优化国家的监管机构。为了解除桎梏,创造性的发挥参与者的潜力,美国国立卫生研究院正在与美国卫生和公共服务部创新性的运用“共同准则”(一条 10 年前原本旨在保护研究参与者的规则),使参与者成为现代科学的积极合作伙伴。为了加快这些科学发现的转化研究,美国 FDA 正在与科学界合作,确保其对基因组技术的监督既能支持创新,又能使公众相信该技术是安全、有效的。

虽然精准医学计划可能还需要许多年才能达到其最大效益,但是其短期内取得的进展也值得期待。除了上述癌症研究的结果,针对多种疗法的大型队列研究将揭示药物基因组学的早期洞见——向合适的患者提供适当剂量的正确药物。如果早期甄别出具有罕见功能缺失、基因突变的个体,就能针对广大患者人群提供靶向药物。人们利用移动医疗技术,阅读有益的健康信息,也可能改善慢性疾病的预防和治疗。

像这样宏伟的项目不可能提前计划完全,其本身会自行发展,以适应科学和医学的新发现。需要生物学家、医师、技术开发人员、数据科学家、患者和其他团体创造性的积极参与,去制定和发展必要的方法论。通过与全世界相关项目的合作,该项目将不止局限于美国,其目标在全世界范围内都有吸引力,这将会激励和吸引来自许多学科的杰出科学家。

这一计划还需要新的资源,而且不应该与现有项目去竞争资金支持,尤其是在当前财政困难的大环境下。只要有足够的资源,科学家、医师及患者不断付出大量的时间、精力和智慧,精准医学就能够发挥其全部潜力,最终实现让每个人都尽可能健康的目标。

(刘军兰 摘译 姜军 审校)

(收稿日期:2015-12-10)

(本文编辑:罗承丽)

刘军兰. 精准医学的新计划[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2016,10(2):124-125.