

专家介绍

冯振卿, 博士, 教授, 博士生导师。1999 年获南京医科大学病原生物学博士学位, 2004—2005 年赴英国剑桥大学进行合作研究, 现任南京医科大学图书馆馆长。主要致力于肿瘤分子病理学、抗体技术和肿瘤靶向性细胞治疗的研究。近年来作为项目负责人先后主持国家“863”项目、国家自然科学基金、国家“973”项目子课题和江苏省科技支撑计划等, 发表论文 300 余篇, SCI 收录 80 余篇。申请国家发明专利 40 余项, 已获发明专利授权 23 项。获教育部科技进步二等奖 1 项, 江苏省科技进步二等奖 1 项、三等奖 1 项, 中华医学科技奖三等奖 1 项。主编、参编教材、教学参考书、学术专著 14 部。

精准医学之个体化肿瘤医学的现状与未来

冯振卿*

(南京医科大学, 江苏 南京 211166)

[关键词] 肿瘤; 发病机制; 精准医学; 个体化治疗

[中图分类号] R730.231

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)11-1283-02

doi: 10.7655/NYDXBNS20161101

恶性肿瘤一直是威胁人类健康、导致人类死亡的主要原因之一。最近的资料显示, 2012 年全世界约有 1 400 万新发癌症病例, 癌症相关死亡病例 820 万例, 其中发展中国家新发癌症病例约占全球总数的 57%, 死亡例数更是高达 65%。据报道, 2015 年中国癌症新发 430 万例, 死亡 280 万例。在中国癌症发病率和死亡率排名前 5 位的肿瘤中, 消化系统肿瘤占据 4 席(胃癌、肝癌、食管癌和结直肠癌)。

人类对恶性肿瘤的病因、发病机制及规律的研究已持续了整个世纪, 从基因突变、染色体易位、表观遗传改变、干细胞起源、肿瘤干细胞与肿瘤的复发转移, 到遗传、进化、发育、代谢的信号调控网络, 提出了许多假说。2000 年, Hanahan 和 Weinberg 在《Cell》发表了著名的“The hallmarks of cancer”, 系统阐述了肿瘤细胞的 6 个特征: 持续增殖、失去生长抑制、复制的永生性、侵袭和转移、诱导血管生成、抵抗细胞死亡和维持增殖信号, 强

调了肿瘤细胞在肿瘤发生中的核心地位。10 年之后, 他们再次在《Cell》发表该文章的升级版“The next generation”, 首次提出了“肿瘤微环境”的概念, 并指出“肿瘤微环境”是肿瘤的又一显著特征, 他们增加了肿瘤细胞的 4 个特征: 免疫逃逸、基因组不稳定和突变、细胞能量异常和促进肿瘤的炎症。自噬 (autophagy) 是真核细胞中一种普遍而又重要的生命现象, 是一种程序化的细胞内降解机制。近年来大量研究表明, 自噬与肿瘤的发生发展密切相关, 自噬在肿瘤早期发生过程中的抑制作用已被证实。2016 年诺贝尔生理学或医学奖颁给了第一位发现自噬基因的日本科学家大隅良典, 他的发现证实了自噬过程参与人体多种疾病的发生, 为对肿瘤发病机制的研究和肿瘤预防提供了新思路。

伴随着生物化学和分子生物学技术的进展, 特别是大规模基因测序技术的广泛应用, 人们对恶性肿瘤的发生、发展有了更多的认识, 在部分肿瘤的分子诊断与靶向治疗方面取得显著进展。2015 年 1 月美国总统奥巴马在国情咨文演讲中率先发起“精准医学”的倡议。2015 年 3 月, 我国科

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: fengzhenqing@njmu.edu.cn

技部召开首次精准医学战略专家会议,提出了中国精准医学的计划。2016年3月,国家科技部颁布了“精准医学研究”重点专项申报指南,旨在建立多层次精准医学知识库体系和安全稳定可操作的生物学大数据共享平台,突破新一代生命组学临床应用技术和生物学大数据分析技术,建立创新性的大规模研发疾病预警、诊断、治疗与疗效评价的生物标志物、靶标、制剂的实验和分析技术体系。

全基因组关联研究 (genome wide association studies, GWAS) 作为寻找基因变异与表型之间关系的遗传学方法,已经为人们打开了一扇研究复杂疾病的大门,也是被公认的鉴定复杂性疾病的遗传易感基因的重要方法。南京医科大学沈洪兵教授先后在《Nature Genetics》等期刊上发表多篇论文,通过高通量基因测序等技术,阐述了对慢性非传染性疾病,特别是肿瘤的病因和分子流行病学的分析,在肿瘤的早期诊断、遗传易感性和复发、预后的分子标志等方面取得了较突出的成绩,对于肿瘤分子诊断和肿瘤个体化治疗的推进具有重要意义。

随着精准医学计划和个体化医学模式的观念逐渐深入,肿瘤的治疗手段也从传统三大疗法,逐渐拓展为手术、化疗、放疗和免疫治疗4种主要疗法。肿瘤的免疫治疗是一种旨在激活人体免疫系

统,依靠自身免疫机能杀灭癌细胞和肿瘤组织的抗癌疗法。2013年,肿瘤的免疫治疗被《Science》评为十大突破之首,使人们越来越清晰地认识到基因问题不是恶性肿瘤的全部,并驱使研究者转而关注免疫治疗。抗体靶向治疗、肿瘤疫苗及 CAR-T 细胞治疗等免疫治疗手段,已取得了令人振奋的成绩,尤其是为进展性晚期癌症患者带来了希望。

尽管这些在肿瘤研究史上具有里程碑意义的重大发现给部分肿瘤患者带来了希望,但对于大多数肿瘤,依然缺乏足够的认识和个体化的治疗方案。因此,发现更多的肿瘤靶基因,研发精准的肿瘤分子诊断技术,建立有针对性的个体化肿瘤医学模式是未来肿瘤研究的主要方向。

本系列3篇论文聚焦于肝癌、胃癌、结直肠癌,分别阐明了肝细胞癌中细胞自噬相关基因 Beclin1 和 LC3 的表达可分别通过调控细胞增殖、凋亡和自噬来影响肝细胞癌的生物行为学和预后;人滋养层细胞表面糖蛋白 (human trophoblast cell surface glycoprotein, Trop2) 过表达对人胃黏膜上皮细胞 GES-1 迁移能力的影响;锌 α 2 糖脂蛋白 (zinc-alpha-2-glycoprotein 1, ZAG) 在调节大肠癌 HT-29 细胞恶性表型中的作用。研究结果对于进一步阐明肝癌、胃癌、结直肠癌的发病机制,肿瘤新靶点发现,肿瘤个体化治疗具有重要的参考价值。相信在不远的将来,人类将最终攻克癌症。

本刊现已启用网上稿件管理系统,作者登陆
<http://jnm.njmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询稿件
审理情况。