

生物医学研究院科研季刊

2016年第2季度

复旦大学生物医学研究院编

2016年6月30日

目 录

- 葛均波院士受聘担任复旦大学生物医学研究院院长同时兼任新成立的复旦大学泛血管医学研究院院长
- 肿瘤液体活检研讨会在复旦大学成功举办
- 领会科创大会精神，开拓发展崭新局面-葛均波院士传达习近平总书记在全国科技创新大会、两院院士大会、中国科协第九次全国代表大会上的重要讲话精神
- 生物医学研究院第五十七期学术讲座
- 我院石雨江教授、施扬教授及谭理副研究员领导的研究团队6月10日在《Nucleic Acids Research》发表文章

葛均波院士受聘担任复旦大学生物医学研究院院长

4月20日，“复旦大学生物医学研究院院长聘任暨复旦大学泛血管医学研究院揭牌仪式”在枫林校区进行。中国科学院院士、校长许宁生出席仪式，并向中国科学院院士、上海市心血管病研究所所长、我校附属中山医院心内科主任葛均波颁发“复旦大学生物医学研究院院长”聘书。



副校长、上海医学院院长桂永浩主持仪式。葛均波在获聘后表示，将不负众望，尽心尽责，群策群力，共同开创生物医学研究院更加美好的未来。

中国工程院院士、我校附属中山医院陈灏珠教授，中国工程院院士、我校上海医学院闻玉梅教授，中国工程院院士、中国科学院上海药物研究所丁健教授，中国工程院院士、国家心血管病中心吴以岭教授，上海绿谷集团有限公司董事长吕松涛，山东步长制药集团董事长赵步长，北京万勃医疗投资有限公司董事长杨立新，生物医学研究院常务副院长杨芾原教授、党总支书记储以微教授，以及学校医科有关部门负责人、生物医学研究院全体 PI 和师生一起参加了仪式。

生物医学研究院成立于 2005 年，以重大疾病生物医学研究的前沿为导向，以国家发展战略需求为动力，一直致力于发展具有我国自主知识产权的关键和核心技术，形成具有“复旦特色”的研究方向。该院自 2009 年起每年在世界顶级期刊发表文章的“产出量”、灵活的人才考核机制和交叉学科的建设理念引起了多方关注。

葛均波长期致力于推动我国心血管疾病临床技术的革新和科研成果的转化，创造了多个心脏病诊治的“全国首例”和“上海第一”。他对“心肌桥”的突破性发现，震惊了医学界。他在血管内超声研究、新型冠脉支架研发、支架内再狭窄防治等领域取得的一系列突破性成果，为提升我国心血管病学领域的国际学术地位作出了突出贡献。自 2006 年起，葛均波作为双聘 PI 受聘于生物医学研究院，在该院 10 多年的“创业”期间，他一直关心和支持该院的建设和发展。

在当天的仪式上，桂永浩宣读了关于“复旦大学泛血管医学研究院”成立的批文。据了解，泛血管医学研究院由葛均波领衔创建，在我校附属中山医院、生物医学研究院、基础医学院、附属华山医院既有科研平台的共同支持下，通过“协同创新”与“交融式研究”模式，将系统开展血管生态与稳态、血管本构与重构、血管功能信息与计算机仿真、重大血管疾病精准医学、血管再生与组织工程、血管疾病模式动物、重大血管疾病系统与原位干预、靶器官损伤与修复研究及血管疾病管理信息化研究，创建上海市科创中心“国际泛血管医学研究计划”。



许宁生、桂永浩、陈灏珠、闻玉梅、葛均波共同为泛血管医学研究院揭牌。陈灏珠受聘担任泛血管医学研究院顾问委员会主席。葛均波兼任泛血管医学研究院院长。闻玉梅、丁健在致辞时表示，这是一项富有创新性的研究，体现了“中西结合”的思维，期待其能在科学研究方面取得丰硕的成果，为国家和社会作出更大的贡献。



据悉，开展泛血管疾病研究符合我校建设世界一流大学和国家重大疾病防控研究的战略需求。当前国际上尚无泛血管医学研究中心，泛血管医学研究院的成立有望打造我校跻身世界一流大学的标志性品牌学科群，并有望成为上海和国家医学科学发展及学科建设模式（开放式模式）实现重点突破的核心方向。泛血管医学研究院在整体推进进程中，将结合“基建建设、平台建设、集群建设、队伍建设、管理建设”，最终依托学校构建符合我国患者人群特点的“创新型血管诊治理念、技术和器械产品‘孵化器’中心”。

肿瘤液体活检研讨会在复旦大学成功举办

肿瘤液体活检，即通过检测肿瘤患者血液中相关肿瘤标志物来动态监测肿瘤的发生、发展和转移，为肿瘤的诊断和治疗提供可靠方便的监测手段。液体活检（liquid biopsy）被 MIT Technology Review 评选为 2015 年度十大突破技术之一。2015 年 2 月，美国确定了奥巴马提出的精准医疗计划，从 2016 年财政预算中为精准医疗项目划拨 2.15 亿美元经费，为实现包括使用“液体活检”血浆开发新方法来评估治疗反应以及抵抗可能的耐药性等目标。肿瘤液体活检以其简单易行、灵敏特异、无创或微创，近来给传统癌症治疗带来颠覆性变革。

为进一步推进肿瘤液体活检的研究，造福广大肿瘤患者，5 月 21 日，上海浦江沙龙系列研讨会之《肿瘤液体活检的机遇与挑战》（以下简称“肿瘤液体活

检研讨会”) 在复旦大学上海医学院圆满举办。此次研讨会得到了上海市科委基础研究处和上海市留学人员联谊会浦江人才分会(筹)的大力支持,由复旦大学生物医学研究院和遗传与发育协同创新中心共同主办。上海市科委基础处李力雄副处长、杨延锋主任科员、复旦大学生物医学研究院党总支书记储以微教授莅临现场出席研讨会。

上海市科委基础处李力雄副处长对来自全国各地的专家和与会人员的参加表示感谢和热烈欢迎。他提到创新环境建设是十三五规划中的最重要议题,上海市科委将为专家学者搭建科研交流平台,以学术沙龙的形式让大家讨论交流,希望打造开放环境,扩大朋友圈,缩小研究靶点,助力上海,乃至中国的科研事业。



上海市科委基础处李力雄副处长致辞

复旦大学生物医学研究院储以微书记表示肿瘤液体活检是很重要的研究方向,希望液体活检的相关研究能为今后的临床研究提供有力的帮助。当储书记得知此次会议的注册费用将全部捐助给中国癌症基金会时,她表示感动和诚挚的谢意,并预祝会议圆满成功。



复旦大学生物医学研究院储以微书记致辞

大会主席复旦大学于文强教授代表肿瘤液体活检研讨会组委会对到场的嘉宾和与会人员的到来表示热烈的欢迎和衷心的感谢。于教授强调了液体活检的重要研究意义，指出中国科研工作者应直面肿瘤液体活检的困难与瓶颈，变挑战为机遇，勇于挑战，敢于创新，为癌症筛查做出贡献。



大会主席于文强教授致欢迎辞

本次大会邀请到了来自全国各地的 15 位专家学者进行大会报告，他们有的是奋战在临床一线的肿瘤治疗专家，有的是医学基础研究和肿瘤免疫方面的专家，有的是从事液体活检的企业界人士。在本次会议上，他们与来自全国 13 个省市的 250 多位参会代表汇聚一堂，共同研讨肿瘤液体活检的机遇与挑战，旨在推动中国肿瘤液体活检的研究。



演讲嘉宾合影



250 多位参会者汇聚一堂，共同研讨

本次研讨会分为四个专题进行研讨，并设置两个单独的研讨沙龙环节，以便于参会者与嘉宾的充分交流。

表观遗传专题

复旦大学的于文强教授分析了临床肿瘤甲基化检测的难点，客观评估了肿瘤液体活检的前景，同时向与会者介绍了他们应用 DNA 甲基化标志检测循环肿瘤 DNA 最新研究成果。

复旦大学附属肿瘤医院的陈海泉教授主要从肺癌靶向治疗的角度剖析了液体活检的潜在价值。

复旦大学附属华山医院的钦伦秀教授主要针对 CTC、ctDNA 和 exosome 的研究进行了报告。

遗传标记专题

复旦大学生物医学研究院兼上海公共卫生中心的徐建青教授针对肿瘤免疫治疗与液体活检评估进行了讲解。

中国医学科学院肿瘤研究所的张海增教授从临床实际出发指出常规检测手段在发现肿瘤转移和复发中的局限性，突出了循环肿瘤检测技术和手段之于临床检测的重要意义，演讲中张教授也指出 CTCS 检测方法的局限性，为 CTCs 技术的完善提供了有价值的参考。

第二军医大学东方肝胆外科医院胆道外科的主任医师姜小清教授结合自己多年临床经验进行了胆道肿瘤循环细胞的检测及基因扩增方面的演讲。

循环肿瘤检测专题

上海鸪远生物的 CTO 刘蕊博士着重介绍了 ctDNA 在早期筛查，分型，用药指导以及复发，疗效鉴定等方面的优势，通过实例分析向大家展示了多维整合检测方案在 cell-free DNA 检测中的应用前景。

华山医院消化科的刘杰主任通过“基于大数据疑难病诊断平台的建立及肿瘤精准治疗方案选择”的研究体会，和大家分享了智能诊断在精准治疗中的广阔应用前景。

广州复大肿瘤医院的牛立志教授向大家介绍了冷冻治疗在治疗中的应用及价值，以及冷冻治疗前后，循环肿瘤细胞的数目变化，提出循环肿瘤细胞数目的变化可能成为非手术切除后疗效判断的一种非常有前景的检测手段。

武汉友芝生物的 CEO 周鹏飞博士则向大家展示了友芝生物公司在循环肿瘤细胞检测和捕获鉴定技术方面的技术开发工作，该公司研发的基于细胞滤膜的 CTC-biospy 在 CTC 单细胞分离鉴定方面的应用和优势。

南方科技大学的贺建奎教授主要从技术角度展开，介绍了三代测序仪的研究成果，以及基于三代测序仪进行循环肿瘤 DNA 检测的情况。

循环 DNA 标准化建库专题

药明康德的陈云弟主任介绍了在精准医疗与循环肿瘤 DNA 测序、数据质量与实验室和质量管理体系及数据分析的软件工具。凯杰公司中国区客户经理王翔博士展示了 QIAGEN 在 cell-free 核酸检测中的标准化流程。南京科维思生物技术有限公司的首席科学家兼 CEO 王焱博士进行关于“somatic mutation detection in circulating DNA”的介绍，重点阐述该公司在运用数字 PCR 进行不同类型突变分析中的技术优势。复旦大学的李伟博士从生物信息学角度分析了液体活检的主要分析方法及困难，并对其应用进行了展望。

在研讨会环节，参会者就自己在科研工作或临床治疗中的各种问题向嘉宾进行提问，现场气氛热烈，提问者络绎不绝。

为期一天的肿瘤液体活检研讨会已经落下帷幕，参会者普遍反映，此次研讨会干货颇丰，受益良多，期待这样的研讨会能够常态化，以便不同方向的科研工作者通力合作，攻克肿瘤液体活检的一个个难题。

值得一提的是，此次研讨会的全部注册费将捐助给中国癌症基金会，组委会希望通过实际行动为中国的癌症事业贡献自己的力量！

领会科创大会精神，开拓发展崭新局面

2016 年 6 月 8 日上午，研究院在明道楼二楼多功能厅举行了全院大会。院长葛均波院士大会上传达了习近平总书记在全国科技创新大会、两院院士大会、中国科协第九次全国代表大会上的重要讲话精神，生物医学研究院党总支书记储

以微、生物医学研究院副院长徐彦辉、生物医学研究院副院长陈震和生物医学研究院全体 PI 和教师参加了全院大会。

三大会议均是中国顶尖级的科技盛会，其中两院院士大会又包括中国科学院第十八次院士大会、中国工程院第十三次院士大会，故又被成为“四会”。《中国科学报》将“四会”合开评为“中国科技界以及以科技创新为第一动力的国家创新力量的总聚焦、总部署和总动员”。经济下行压力较大，产能过剩，产业结构失衡，亟需进行产业升级，跨越“中等收入陷阱”。



葛均波院士亲身参加了 5 月 30 日在北京召开的科学届的“集结大会”，他结合习总书记五个方面的讲话内容，结合研究院现有的工作，认为夯实科技基础、强化战略导向是研究院应该始终恪守的发展思路，号召研究院科研人员树立创新理念，在创新科研上实现研究院的特色。

葛院士在讲话中结合自己的工作经验，认为研究院的科研工作者应该加强合作，他还表示会调动一切积极性的政策，助推研究院的高端发展。葛均波院长的讲话鼓舞人心，他不仅诠释了科学的内涵，也指明了研究院今后的科研走向。

生物医学研究院第五十七期学术讲座

2016 年 6 月 21 日上午，来自美国宾夕法尼亚大学的吴昊博士在枫林校区明道楼二楼多功能厅为我院师生作了一场精彩的学术报告，主题名为“Charting DNA (De)methylome in Mammalian Stem Cells and Development”。报告会由我院徐彦辉研究员主持。



主讲人吴昊博士 2002 年毕业于清华大学，目前在美国宾夕法尼亚大学从事表观遗传学和心血管方面的研究工作，在表观遗传修饰测序及相关的生物信息学分析等方面具有丰富的经验，近年来以第一作者身份在 *Science*、*Cell*、*Nature* 等著名期刊发表了多篇研究论文。吴昊博士首先简要介绍了明星分子 DNA 去甲基化酶 TET 蛋白和 5mC 等带修饰的碱基在生命体发育和疾病中的重要作用。随后，吴昊博士介绍了以高通量测序等技术对 TET 蛋白和 5mC 等带修饰的碱基在基因组上的分布及其与转录、复制、DNA 损伤修复等的关系的研究。最后，吴昊博士分享了基因组 Non-CpG site 的甲基化在神经系统发育过程中的建立和变化的最新研究成果。

报告结束后，吴昊博士与现场师生就 5mC 等带修饰的碱基的生物学意义和其可能的识别蛋白研究等方面进行了热烈的讨论与深入的交流。

我院施扬、石雨江课题组揭示染色质调控的“蝴蝶效应”

我院石雨江教授、施扬教授及谭理副研究员领导的研究团队 6 月 10 日在《*Nucleic Acids Research*》发表了题为“A primary role of TET proteins in establishment and maintenance of De Novo bivalency at CpG islands”的研究论文。该研究工作揭示了染色质调控的“蝴蝶效应”：基因组 DNA 上的甲基化修饰（主要发生在胞嘧啶）被 TET（Ten-Eleven Translocation）家族蛋白氧化，启动 DNA 去甲基化反应，继而激发染色质组蛋白密码（Histone code）的重编程，导致基因转录活性从“完全沉默”（Silenced）的状态进入到“准备待发”（Poised）的状态。

研究人员发现 TET 蛋白不仅改变 DNA 甲基化修饰——生成 5mC 氧化产物（例如 5hmC）与启动 DNA 去甲基化，还可以在 DNA 高甲基化的 CpG 岛部位

建立全新的组蛋白双价结构域（Bivalent domain）——组蛋白 H3 同时存在 H3K4me3（转录激活标记）与 H3K27me3（转录抑制标记）两种修饰。具有组蛋白双价结构域的基因被设定在一种“准备待发”的转录状态——随时可以进入转录激活状态，也可以进入转录抑制状态。组蛋白双价结构域常见多能干细胞染色质，一般富集在发育分化相关基因的启动子区域。令人惊讶的是肿瘤细胞中这些基因的启动子通常丢失了组蛋白双价结构域并伴随着 DNA 异常高甲基化。因此，研究人员认为 TET 蛋白介导的这种“蝴蝶效应”一方面反映了高等生物染色质结构与基因转录调控的复杂性，另一方面也为肿瘤等复杂疾病的表观遗传调控网络异常与不同表观遗传调控通路之间的内在联系提供了新的分子机制解释。

我院博士研究生孔令春与吕瑞途为本文并列第一作者，石雨江教授、施扬教授与谭理副研究员为共同通讯作者。该项目获得了复旦大学、国家自然科学基金与美国 NIH 基金的资助。

原始论文：Kong L, et al. A primary role of TET proteins in establishment and maintenance of De Novo bivalency at CpG islands. *Nucleic Acids Res.* 2016 Jun 10. pii: gkw529.