



中国科学院学部
科学与技术前沿论坛 (第148期)

基于该酸表观遗传修而印 岳症早期端查技加

合议手而



湖北·武汉
2023年10月



目 录

论坛简介.....	01
论坛日程.....	03
论坛代表名单.....	05
报告摘要.....	09
论坛须知.....	23

主办单位：中国科学院学部

承办单位：中国科学院化学部

中国科学院学部学术与出版工作委员会

协办单位：武汉大学前沿交叉学科研究院

中南医院交叉研究院

化学与分子科学学院

科学技术发展研究院

《中国科学》杂志社

湖北·武汉

2023年10月



论坛简介

为将中国科学院学部建设成为创新思想活跃、学术作风严谨的我国科学技术方面的最高学术机构，切实发挥学部的学术引领作用，并为决策咨询工作提供科学技术支撑，2011年3月25日，中国科学院学部主席团六届十次会议决定开展“科学与技术前沿论坛”（简称“论坛”）活动。

论坛活动是中国科学院学部主席团统一领导下、各学部常委会和学部学术与出版工作委员会等共同承办的高层次学术活动，着眼于科学技术前沿探索、系统评述和前瞻预测。

论坛旨在推动前沿科学理论和技术探索，促进学科发展战略研究系统深入开展，促进学科交叉融合及国际学术交流，发现和培养优秀人才，倡导科学民主，鼓励学术争鸣，充分发挥学部对我国科学技术前沿和未来创新发展的引领作用。



论坛特邀若干报告人做主题报告，鼓励与会院士、专家围绕主题进行自由讨论，一般向社会开放。特邀的报告人一般为科研一线的优秀科学家，重视邀请国外专家和优秀青年学者。报告人应提交符合《中国科学》、《科学通报》(简称“两刊”)出版要求的论文，论坛论文和综述稿以“两刊”专栏或专辑、年度论坛报告集等方式公开出版。

科学探索无止境，百家争鸣创新篇。中国科学院学部愿为中青年科技专家提供展示才华的“舞台”，共同促进学术繁荣，为促进我国科技发展和服务国家发展战略做出应有的贡献。



论坛日程

(10月9日上午场)

时间	安排内容	
主持人：姜卫平院长		
08:30-09:00	论坛开幕式	武汉大学副校长唐其柱教授致辞 论坛主席周翔院士致辞 中国科技出版传媒股份有限公司(科学出版社)党委书记兼董事长、总经理胡华强先生致辞 国家自然科学基金委化学科学部黄艳处长致辞 合影留念
主持人：岳建民院士		
09:00-09:25	主题报告1	王红阳院士，海军军医大学东方肝胆外科医院 肿瘤早筛早诊精治是降低病死率的关键
09:25-09:50	主题报告2	王恩多院士，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心 tRNA的修饰
09:50-10:15	主题报告3	郭子建院士，南京大学 铂类药物参与的表观遗传修饰与肿瘤免疫
10:15-10:25	茶歇	
主持人：刘买利院士		
10:25-10:50	主题报告4	朱冰研究员，中国科学院生物物理研究所 DNA甲基化修饰的调控
10:50-11:15	主题报告5	朱叶青博士，杭州诺辉健康科技有限公司 多组学联合检测技术在癌症早筛领域的应用
11:15-11:40	主题报告6	何川教授(线上), 芝加哥大学 DNA甲基修饰测序新方法
午餐		



论坛日程

(10月9日下午场)

时间	安排内容	
主持人：陈兴教授		
14:00-14:20	主题报告7	刘默芳研究员，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心 PIWI/piRNA在男性不育及肿瘤中的新功能机制
14:20-14:40	主题报告8	顾晋教授，北京大学肿瘤医院 结直肠癌诊治中的科学问题
主持人：周芙玲教授		
14:40-15:00	主题报告9	杨朝勇教授，厦门大学 单细胞时空多组学测序解析肿瘤微环境
15:00-15:20	主题报告10	黄岩谊教授，北京大学 核酸测序化学与信息效率
15:20-15:30	茶歇	
主持人：王秀杰研究员		
15:30-15:50	主题报告11	徐讯研究员，深圳华大生命科学研究院 基于时空单细胞多组学的癌症检测技术研究
15:50-16:10	主题报告12	袁玉峰教授，武汉大学中南医院 循环源标志物与肝癌的精准诊疗
16:10-16:30	主题报告13	伊成器教授，北京大学 m6A的定量检测与潜在应用
主持人：席真教授		
16:30-18:15	论坛讨论	
主持人：周翔院士		
18:15-18:30	论坛总结	



论坛代表名单

姓名	单位	职务/职称
王红阳	海军军医大学东方肝胆外科医院	中国工程院院士
王恩多	中国科学院分子细胞科学卓越创新中心	中国科学院院士
郭子建	南京大学	中国科学院院士
岳建民	中国科学院上海药物研究所	中国科学院院士
刘买利	中国科学院精密测量科学与技术创新研究院	中国科学院院士
周翔	武汉大学	中国科学院院士
胡华强	中国科技出版传媒股份有限公司 (科学出版社)	党委书记 兼董事长、总经理
黄艳	国家自然科学基金委化学科学部	处长
余志义	国家自然科学基金委化学科学部	流动项目主任
唐其柱	武汉大学	副校长/教授
姜卫平	武汉大学科学技术发展研究院	院长/教授
朱叶青	杭州诺辉健康科技有限公司	董事会主席兼首席执行官
何川	芝加哥大学	教授
朱冰	中国科学院生物物理研究所	副所长/研究员
刘默芳	中国科学院分子细胞科学卓越创新中心	研究员
顾晋	北京大学肿瘤医院	院长/教授
杨朝勇	厦门大学	教授



姓名	单位	职务/职称
黄岩谊	北京大学	教授
徐 讯	深圳华大生命科学研究院	院长/研究员
袁玉峰	武汉大学中南医院	党委书记/教授
余向红	武汉大学前沿交叉学科研究院	党委书记
伊成器	北京大学	教授
宋宜云	Nature Chemical Biology期刊	高级编辑
席 真	南开大学	主任/教授
陈 兴	北京大学	院长/教授
王秀杰	中国科学院遗传与发育生物学研究所	研究员
邢金良	中国人民解放军空军军医大学	主任/教授
汪海林	中国科学院生态环境研究中心	研究员
王 初	北京大学	副院长/教授
罗 成	中国科学院上海药物研究所	研究员
贾桂芳	北京大学	教授
刘 涛	北京大学	教授
王晓岚	柏锴(上海)医疗科技有限公司	执行董事/总经理
程 靓	中国科学院化学研究所	研究员



姓名	单位	职务/职称
胡璐璐	复旦大学	教授
季泉江	上海科技大学	教授
刘建钊	浙江大学	教授
骆观正	中山大学	教授
成 昱	同济大学	教授
黄 静	湖南大学	副院长/教授
邢曦雯	暨南大学	副教授
徐 亮	中山大学	教授
刘朝兴	中山大学附属第七医院	副教授
朱 斌	华中科技大学	教授
周芙玲	武汉大学中南医院/护理学院	主任/院长/教授
李一荣	武汉大学中南医院	主任/教授
郑 芳	武汉大学中南医院	教授
汪付兵	武汉大学中南医院	教授
刘松梅	武汉大学中南医院	教授
张好建	武汉大学医学研究院	教授
殷 昊	武汉大学医学研究院	教授



姓名	单位	职务/职称
肖 锐	武汉大学医学研究院	教授
周 宇	武汉大学生命科学学院	教授
闫 卫	武汉大学生命科学学院	教授
袁必锋	武汉大学公共卫生学院	副院长/教授
王雅芬	武汉大学公共卫生学院	副研究员
黄卫华	武汉大学化学与分子科学学院	副院长/教授
袁 荃	武汉大学化学与分子科学学院	教授
王富安	武汉大学化学与分子科学学院	教授
向立民	武汉大学化学与分子科学学院	教授
刘艺斌	武汉大学化学与分子科学学院	教授
翁小成	武汉大学化学与分子科学学院	教授
田 油	武汉大学化学与分子科学学院	教授
王少儒	武汉大学化学与分子科学学院	教授
杜宇昊	武汉大学化学与分子科学学院	副教授
彭 双	武汉大学化学与分子科学学院	副研究员



报告摘要

(按报告顺序排列)



肿瘤早筛早诊精治是降低病死率的关键

王红阳院士

海军军医大学东方肝胆外科医院

近年来，全球肿瘤发病率和病死率居高不下，已成为危害人口健康的重要疾病。中国是全球新增肿瘤病例以及因肿瘤死亡人数最多的国家。肿瘤是以局部组织功能异常为特征、系统调控紊乱的全身性疾病，其发生发展不仅与基因有关，而且与环境生态、生活方式、饮食结构等诸多因素有关，涉及复杂的、动态演变的、遗传相关的宿主与环境交互过程，是21世纪生物学的重大挑战之一。

在过去的几十年里，尽管人们在鉴定致癌基因，研发靶向治疗等方面已做出了巨大努力，但肿瘤的早诊筛查、精确分型、药物选择和防治复发转移等重大问题仍未得到根本解决和实质性突破。肿瘤防控亟需研究范式的变革，即从传统的割裂式、局部分散的单学科研究，逐步向系统性、跨学科、交叉融合的整合式研究转变。针对肿瘤诊疗的难题和挑战，王红阳带领团队在研究的范式、思路和技术方面不断创新，坚持开展有特色的基础研究，并积极向临床转化应用，在肝胆肿瘤的早诊、精确分型、精准用药与研发等方面取得了系列研究成果。



tRNA的修饰

王恩多 院士

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心

在翻译调控中，转移核糖核酸 (transfer RNA, tRNA) 作为信使核糖核酸 (messenger RNA, mRNA) 与蛋白质之间的“接头分子”，保证遗传信息的正确解码，在蛋白质的生物合成中发挥重要作用。在所有不同类型的RNA分子中，tRNA上存在数量最为密集、种类最为繁多的转录后修饰。tRNA的转录后修饰具有多种重要的生物功能。

m^5C 修饰是RNA众多甲基化修饰中一类重要的化学修饰，发生在胞嘧啶的第五位上。我们研究了人tRNA甲基转移酶Dnmt2对底物tRNA的C38修饰的识别机理，发现酶识别底物的关键位点G34，hDnmt2对底物tRNAVal(AAC)第38位的 m^5C 修饰依赖于tRNA第34位的腺苷转肌苷 (A-to-I) 的反应。我们还研究了tRNA的反密码环和D-茎上对于Dnmt2识别的关键序列和位点。

我们还研究了催化tRNA第四位2'-O-甲基化 (Nm4) 修饰酶Trm13与底物tRNA相互识别机制和该酶在翻译和转录上的双重作用。鉴定了tRNA被酶识别的关键元件。发现hTrm13不仅定位在细胞质，也分布在细胞核，细胞核的hTrm13能够直接结合特定基因的启动子、调控基因表达，进而影响细胞的迁移。此过程不依赖于hTrm13的催化功能。机制上，hTrm13与三个转录因子相互作用，增加转录因子与DNA的结合能力，影响它们的转录活性。临床上，我们发现

hTrmt13 在乳腺癌与胰腺癌病人的癌组织中高表达，并且hTrmt13 的表达量与乳腺癌，肝癌，肾癌病人的生存期呈负相关。该项研究为未来癌症治疗提供新的思路和靶点。



铂类药物参与的表观遗传修饰与肿瘤免疫

郭子建院士
南京大学

免疫检查点药物(如: PD-1/L1 抗体)对于部分晚期癌症患者效果明显, 毒副作用小, 近年来广受关注。然而, 大规模临床研究显示目前单一免疫检查点抑制剂对多数实体瘤的应答率偏低(仅10-30%), 适用人群有待扩大, 开发免疫抑制剂与化疗药物、靶向药物相结合的肿瘤免疫联合治疗策略是提升肿瘤治疗效果的重要方向。据不完全统计, 2017年以来已有近十种化疗(大多包含铂药) 与免疫检查点药物联用的方案被FDA或NMPA批准。虽然联合疗法已被批准使用, 但铂药与免疫检查点药物的联合作用机制尚不清晰, 这也导致联合用药的适用人群无法实现精准筛选。本报告希望探讨: 第一, 临床铂药对癌细胞中DNA 或者RNA 表观遗传修饰的直接和间接影响及其与肿瘤新抗原的关系; 第二, 四价铂药物在金属免疫疗法中的重要平台作用; 第三, 通过设计新的铂类药物或者与表观遗传药物联用是否可以扩大免疫检查点药物的适用范围。



DNA 甲基化修饰的调控

朱 冰 研究员
中国科学院生物物理研究所

DNA 甲基化是重要的表观遗传修饰。本报告拟探讨DNA 甲基化 酶的稳定性调控机制、增强子特异性DNA 去甲基化机制及其在 细胞 记忆中的左右、以及DNA 甲基化抑制剂在肿瘤治疗中潜在的 联合应 用场景。

Academic Divisions



多组学联合检测技术在癌症早筛领域的应用

朱叶青博士

杭州诺辉健康科技有限公司

1. 遗传在早筛行业应用的重要里程碑
2. 国际早筛技术研发和产品路线的选择及阶段成果
3. 诺辉选择的多组学路线
4. 对临床和用户的价值
5. 诺辉取得的成绩
6. 现阶段及未来投入重点
7. 国际前沿进展

Academic Divisions



DNA 甲基修饰测序新方法

何 川 教授
芝加哥大学

DNA 并不仅仅由A、T、C 和G四种碱基组成，它还包含一些具有重要生物学功能的修饰。例如，5-甲基胞嘧啶(5mC)，作为第五种DNA碱基，是一种至关重要的表观遗传标记，占人类基因组DNA 中总胞嘧啶的2-8%。DNA 5mC 也是疾病重要标志物，对它们进行精确检测对于表观遗传研究和疾病诊断至关重要。我们针对这DNA 5mC 发展了新的检测方法，探索这个DNA 标记作为重大疾病诊断和预后指标的可能性。

Academic Divisions



PIWI/piRNA 在男性不育及肿瘤中的新功能机制

刘默芳研究员

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心

PIWI蛋白及其相互作用的piRNA 特异性在动物生殖细胞中表达，在动物配子发生过程中发挥重要作用。PIWI/ piRNA 的主要功能是沉默转座元件以保护动物生殖系基因组的稳定性和完整性，但我们发现小鼠PIWI(MIWI)/piRNA 通过与不同的辅助因子相互作用，可在转录后水平双重调控小鼠精子细胞中的蛋白质编码基因表达，包括在早期精子细胞中激活大量mRNA 的翻译和在后期精细胞中诱导mRNA 大规模清除降解，证明PIWI/piRNA 参与动物生殖细胞中的蛋白质编码基因表达调控。通过对男性不育症患者样本测序筛查，我们发现了一系列PIWI/piRNA 调控通路关键基因的遗传性突变，并进一步证明这些突变在男性不育中发挥致病作用，表明PIWI/piRNA 调控通路异常是男性不育新病因。此外，我们还发现生殖细胞特异性的PIWI蛋白在胰腺癌细胞中异常高表达，并进一步发现PIWI在癌细胞中以piRNA 不依赖方式促进胰腺癌转移。在本次报告中，我将简要汇报我们研究组近期关于PIWI/piRNA 在男性不育及肿瘤中的新功能机制方面的研究发现。



结直肠癌诊治中的科学问题

顾 晋教授
北京大学肿瘤医院

中国结直肠癌 (Colorectal cancer, CRC) 发病率及死亡率分别位居所有癌症第二位和第四位, 约40%患者接受了根治性手术后出现肿瘤再生或异时性转移, 且80-90%的转移灶无法再行根治性切除。复发、转移是当前结直肠癌诊疗的重点和难点问题。因此, 结直肠癌术后的早期和长期监测, 对及时发现复发转移, 及早进行临床干预、延长患者生存十分重要。粘液腺癌是结直肠癌中一个特殊而少见的类型, 占有所有结直肠癌的10%。所谓的粘液是因为在显微镜下可以看到肿瘤细胞内含有粘液成分。粘液腺癌对放疗的敏感度较差, 且目前尚未有针对粘液腺癌更有效的化疗药物, 其治疗仍以常规方案治疗为主。探索粘液腺癌放化疗抵抗机制及寻找有效治疗靶点也是非常重要的临床科学问题。结直肠癌免疫检查点抑制剂治疗, 正处在“MSI时代”, 因为微卫星不稳定性(MSI)或错配修复基因状态(MMR)是目前最佳的疗效预测指标。基于MSI状态, 可以根据对免疫治疗的疗效将结直肠癌患者分为两个群体: “优势人群”——MSI-H/d-MMR型肠癌(简称MSI-H型肠癌); “无效人群”——MSS/pMMR型肠癌(简称MSS型肠癌)。如何将MSS型肠癌这种对免疫治疗抗拒的“冷肿瘤”(cold tumor)转变为对免疫治疗有效的“热肿瘤”(Hot tumor), 将会是未来探索的热点。



单细胞时空多组学测序解析肿瘤微环境

杨朝勇教授
厦门大学

单细胞分析为细胞异质性研究提供了可靠、准确的研究方法和观测视野，为揭示生物发育规律、疾病发生发展机制等提供了重要的技术手段。基于单个组学包括基因组、转录组、表观遗传组、蛋白组、代谢组的研究方法推动了单细胞分析领域的迅猛发展。然而，细胞的表型及功能往往受到DNA、RNA、蛋白质等的共同调控，单细胞的单维度分析结果难以提供全面的生物学信息。单细胞多组学、多时空维度分析可以从多个组学、组织微环境等层面全面揭示细胞异质性，并建立各组学间的相关性及并揭示细胞与微环境的相互作用机制，更加深入准确地揭示单细胞状态、生长过程及功能。本报告将介绍课题组在单细胞表观遗传修饰测序方法创新、时空多组学分析器件与仪器研制、生信算法开发及在肿瘤微环境解析应用等的初步进展。

Academic



核酸测序化学与信息效率

黄岩谊教授
北京大学

核酸测序，本质上是一个化学测量学问题，即如何检测特定的核酸种类以及排列的方式。如果考虑到还需要探求不同核酸分子(例如信使RNA)在生物体内的空间分布，更是一个结合了多个维度检测需求的化学测量学问题。考虑到核酸分子的特殊性质，即它们的序列可以被特异性地识别和复制，我们可以把这个化学测量问题进一步提炼成一个信息获取问题。那么,如何利用最小的代价(最少的化学反应步骤)来获取尽量多的信息呢?我将讨论一下我的课题组在这个问题上的一些思考。

Academic Divisions



基于时空单细胞多组学的癌症检测技术研究

徐 讯 研究员

深圳华大生命科学研究院

随着测序技术的发展，生命科学研究正在从原来的以基因组为代表的单一组学技术向多组学技术整合发展。尽管，以多组学技术驱动的系统生物学研究正在改写生命科学及医学领域的研究范式，但多组学技术的整合分析仍然无法深入微观领域、以分子和细胞的视角探究生命及疾病的演进规律和内在机制。而随着单细胞及空间多组学技术的不断革新，使得研究者们可以在定位分子及细胞的空间位置的同时，在单个细胞精度下观察其结构、形态以及功能的变化。华大自主研发的具有纳米级亚细胞分辨率和厘米级观察视场的时空组学技术stereo-seq，不但能准确反映原位细胞及亚细胞结构的分布特征，而且能够实时、直观的展现单个细胞内部转录组、蛋白组、染色质可及性以及组蛋白修饰等一系列的多个组学信息，为研究者们探查癌症组织内部的系统演化规律和细胞命运转变机制提供了更加全面和便捷的工具。在未来，时空多组学技术在癌症研究领域的广泛应用，将为癌症的精准治疗提供临床应用新范式，推动生命科学研究领域进入下一个新的大发现时代。



循环源标志物与肝癌的精准诊疗

袁玉峰教授
武汉大学中南医院

面向肝癌早筛早诊、复发转移预警、干预新策略等亟需解决的难题，聚焦“循环源标志物与肝癌精准诊疗关键技术”这一重要科学问题，重点围绕肿瘤分子数据科学、肿瘤液体活检新技术、肿瘤类器官临床前模型、先进材料与肿瘤干预新策略等方面开展了系列研究。

(1)发现新型肝癌标志物：构建肝癌专病单细胞信息数据库，研究肝癌转变临界期的关键改变；单细胞结合多组学技术发现了肝癌早筛早诊新型循环源标志物；

(2)创立肝癌液体活检新方法：创建基于CTC异质性的肿瘤液体活检新技术，建立基于“CTC+”策略液体活检新技术，早期预警肝癌复发转移；建立了基于三维分层多孔微流芯片的外泌体分子表型谱的肝癌液体活检新技术；

(3)发展了肿瘤类器官临床前模型：创新肿瘤组织源类器官快速构建方法学，并成功构建肝癌患者外周血CTC源类器官，建立基于CTC源类器官的下一代功能性伴随诊断模型，动态指导肝癌免疫治疗，发展功能性肿瘤临床前模型。

(4)探究肝癌干预新策略：优化仿生纳米递送系统，靶向清除CTC、抑制转移前微环境，为临床中晚期肝癌患者延长生存期、改善治疗获益，提供了新思路。



m6A 的定量检测与潜在应用

伊成器教授
北京大学

N6-methyladenosine(m6A)is the most abundant RNA modification in mammalian cells and the best-studied epitranscriptomic mark.Despite the development of various tools to map m6A,a transcriptome-wide method that enables absolute quantification of m6A at single-base resolution is lacking.Here we use glyoxaland nitrite-mediated deamination of unmethylated adenosines(GLORI)to develop an absolute m6A quantification method that is conceptually similar to bisulfite-sequencing-based quantification of DNA 5-methylcytosine.We apply GLORI to quantify the m6A methylomes of mouse and human cells and reveal clustered m6A modifications with differential distribution and stoichiometry.In addition,we characterize m6A dynamics under stress and examine the quantitative landscape of m6A modification in gene expression regulation.GLORI is an unbiased,convenient method for the absolute quantification of the m6A methylome.



论坛须知

“科学与技术前沿论坛”是中国科学院学部开展的高层次学术活动，着眼于科学技术前沿探索、系统评述和前瞻预测。为共同推进我国科技事业的发展，让学术思想广泛传播，中科院学部将对论坛的报告进行录制并在剪辑加工之后发布到互联网进行传播。现特此声明，如您对此有异议，可与会务组工作人员联系，协商解决。

热忱欢迎各位代表参加本次论坛，为保证您在论坛期间的工作和生活顺利，请您注意以下事项：

一、会议时间

2023年10月8日-10日

二、会议地点：

湖北省武汉市翠柳村客舍(东湖沿湖大道8号)

三、会务组联系人：

翁小成：xcweng@whu.edu.cn

连文浩：lianwenhao@whu.edu.cn



