



时空分子医学: 临床转化医学的新时代

文章作者: 佚名 文章来源: 生物360 浏览数: 410 次 字体: [大小](#) 文章属性: [📄](#)

【编者按】近日复旦大学附属中山医院樊嘉院士和王向东教授在国际临床转化医学杂志 (Clin Transl Med, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ctm2.294>; 影响因子 7.9) 上率先提出来“时空分子医学”这个新概念, 把临床医学和分子医学上升到了一个新高度, 将成为临床转化医学的新世纪。时空分子医学以贯穿传统临医学、现代医学、未来医学为主题, 使临床医学多维化: 把临床医学的时间概念、空间概念、分子概念和整个医学概念融为一体。时空分子医学将为未来临床医学在疾病的预防、诊断、治疗、预后方面起到重要的指导作用。

本文作者为复旦大学附属中山医院 樊嘉、王向东,

题目: Spatiotemporal molecular medicine: A new era of clinical and translational medicine

。2021年1月17日正式在 Clin Transl Med 杂志发表 (2021 Jan;11(1):e294. doi: 10.1002/ctm2.294) 。

Received: 10 January 2021 | Accepted: 10 January 2021 | Published online: 16 January 2021
DOI: 10.1002/ctm2.294

EDITORIAL



Spatiotemporal molecular medicine: A new era of clinical and translational medicine

时空分子医学是一个新兴的医学概念和学科, 随着时空转录组学、蛋白质组学和代谢组学的不断发展, 时空分子医学将具有更加重要的应用价值。临床表型的空间化、时间化与多组学信息的结合, 从四维角度加深对患者的理解, 从而有助于患者的诊断和治疗。时空分子医学是一门新兴的医学学科, 可以精确地了解发病机理, 病史和流行病学, 旨在与时空相关的多维层面上实现对人类疾病分子水平的预防、诊断和治疗。人体是具有长、宽、高的三维物体, 而时空概念展现了有时间维度的四维连续体。疾病的临床空间化应从遗传学 (如家谱、谱系、种系异质性)、种群 (如区域分布、流行病学图谱) 和个体 (如器官间和器官内的位置和变异) 的水平进行考虑。临床时间化涵盖了疾病发生和发展的历史过程和进展、临床症状持续时间的变化以及患者对治疗反应的动力学。临床跨组学是一种从临床表型组学与分子多组学结合产生的不同网络层的交叉点来理解疾病的新方法。临床跨组学提供了与临床表型相关的三维信息, 包括与关键分子等要素的正相关或负相关关系, 与表型相关的基于分子维度的理解, 以及关键分子作为疾病表型特异性诊断生物标志物和治疗靶点的潜力。相比之下, 时空分子医学通过整合临床空间化、时间化、表型和分子多组学, 为疾病的诊断、治疗和预后提供了一个四维和动态的疾病图谱。时空分子医学将成为一门独立的、融合的学科, 从而适应医学的快速发展。本文特别强调了时空分子医学作为理解时空转录组学 / 蛋白质组学、细胞间相互作用和通讯、器官发生和发育在诊断和治疗中重要性的新视野和平台。

我们还讨论了时空医学和时空分子医学之间的差异、时空分子组学测量和分析的潜在适用性，以及对人工智能和计算机模型的需求。时空分子组学是时空分子医学的重要组成部分。例如，组织的转录组谱、分离的单个细胞类别或单个细胞展示了组织或细胞特异性转录功能，是 mRNA 表达的一维信息。Stahl 等人用独特的条形码标记了阵列反转录引物，并利用这些引物在组织切片上原位杂交 mRNA，在组织表面对转录组信息进行可视化 and 定量成像分析，并命名为空间转录组，以准确定位发生转录改变的组织和细胞的位置。这是一项革命性的发展，可以清楚地定位 RNA 表达上 / 下调的细胞的确切位置，提供了二维信息。

此外，基于单细胞测序和空间转录组学数据开发了单细胞空间转录组学的分析方法，该方法是重建组织及其邻近结构实现可视化，定义组织中细胞间相互作用，探讨细胞位置与转录表型之间的空间关系，以及展示谱系和种群的演变。单细胞和空间转录组学在深入了解疾病的细胞功能和发病机制以及在空间上精确识别靶细胞对治疗的反应等方面具有特殊价值。此外，时空蛋白质组学通过单向液相色谱 - 质谱串联法从可溶性或不溶性蛋白质中鉴定出肽段，提供了更全面的细胞类型和区域特异性蛋白质组学目录。已有时空蛋白质组学研究表明，三个选定的细胞群在四个不同脑功能区的蛋白表达不同，可能与亨廷顿舞蹈病的进展相关。

时空分子医学在细胞间通讯、微环境功能和相互作用研究方面的影响力巨大。微环境中的基因、蛋白质和细胞间的相互作用网络在生成趋化因子招募炎症细胞和生长因子促进癌细胞扩散的过程中起决定性作用。例如，肝微环境被认为是肝外肿瘤转移的好发部位之一，原因在于微环境中用于转移前微环境形成的非细胞成分含量丰富，细胞间通信的细胞成分和细胞衍生外泌体具有特殊表型特征，具有迁移的癌细胞和癌症干细胞，以及存在上皮到间充质或间充质到上皮转化的动态过程。随着时空测量和分析的快速发展，我们可以定义和监测非细胞成分的时空梯度形成，细胞内 / 细胞间的动态通信和细胞信号调控，以及癌症干细胞异质性和肿瘤内免疫细胞的动态变化。除了空间转录组学和蛋白质组学外，时空微环境还可以通过时空靶向多组学、细胞工程微环境的三维体外模型和时空纳米粒子转移来研究。

时空分子医学在探索胚胎发育、组织形态发生和器官发生的分子机制及分子修饰中具有特殊作用。基因组维度、结构和组织在基因转录、时空发育、基因组组装和靶向治疗的调控中起着关键作用。多个病灶 / 细胞群的发育动力学和调控以及来自相同或不同克隆的再生在地理和时间上取决于基因组表征。基因组组织的异质性存在于正常发育和肿瘤生长 / 复发中，并与肿瘤细胞对治疗的反应有关。Lee 等人测量了细胞群、单细胞、从肿瘤组织中分离出的特定区域细胞的基因组和表达特征，发现胶质瘤细胞的治疗反应取决于遗传相似性、突变和异质性。时空分子医学可以为器官发生提供多维视角，在此过程中，可以动态监测特定位置的基因调控、蛋白质相互作用和细胞间通信，以了解疾病的机制和预测疾病发生。时空分子医学揭示染色体重排与转录网络的动态关系，在不同水平上调控多种因子，以控制细胞分化、重排和结局，并在特定细胞中形成器官特异性细胞表型和功能。它还可以精确识别信号分子、分化过程、细胞类型和组织结构内特定区域的功能障碍。

从时空形态发生的角度，精准医学在临床诊断和治疗方面将得到进一步发展和完善。时空医学在临床诊断、治疗和预后方面已有几十年的历史。临床上检查不同器官在不同阶段和时间对病原体、疾病和治疗反应的过程本身就是一个时空过程。器官的时空图像可以使用超声，计算机断层扫描 (CT)，核磁共振 /CT，正电子发射断层扫描 /CT 或病理切片来构建。其中，利用软件进行时空图像关联的四维超声可以对衰老的器官解剖结构和功能进行检测，在疾病诊断中具有重要意义。带有自动图像分析功能的荧光内窥镜检查可以产生大量在人类消化道和呼吸道组织细胞中表达的靶基因的时空行为数据，以分析几何结构和荧光图像，并监测基因表达的时间变化。在一段时间内观察到的临床表型 (如症状、体征、图像、生化指标和疗效) 之间的因果关系及时间概念已经成为时空医学的一个重要组成部分，这是考虑到较短和较长的时间序列提出的。光子放射治疗肝癌的时空分割治疗方案被认为是一种从治疗靶区拯救健康组织的有效方法。时空流行病学也已用于监测疾病的发生频率，例如鼻疽、菌根真

菌、埃博拉病毒以及环境和社会经济因素。时空分子医学在时空医学的基础上又增加了一个分子水平，随着分子条形码标记技术的发展，时空分子医学将逐渐适用于临床实践和研究。使用先进方法检测组织切片中特定细胞的 mRNA 和蛋白表达的空间定位，为确定病理条件下疾病、功能障碍、信号和特异性调控改变的确切位置提供了新的机会。

尽管将面临诸多挑战，但这使未来在超声和计算机断层扫描的病理图像上识别细胞免疫表型中的 DNA 甲基化和蛋白质表达的转录组信息成为可能。时空医学与分子空间组学图谱的整合为早期诊断和个体化治疗提供了分子水平的新策略。合并图像和具有分子图谱的临床表型的方法包括使用寡核苷酸探针的原位杂交 / 荧光染色法，使用寡核苷酸的数字条形码标签，通过 DNA 化学反应荧光条码测序进行的 DNA 显微镜检查，结合单细胞 RNA 测序的 Drop-seq 成像技术，具有 RNA 测序和空间数据的低温组织切片，来自激光捕获显微切割的低温组织和 RNA 测序，具有空间条形码和 RNA 测序的 cDNA 原位合成，通过寡核苷酸连接和检测的 mRNA 条形码原位空间测序，虚拟重建组织的单细胞 RNA 测序，以及新的转录组烷基化依赖型单细胞 RNA 测序等，以确定单细胞数据的时间和空间特征。

以蛋白质在亚细胞水平上的定位和动力学为代表的空间蛋白质组学方法在全球具有一定的应用潜力，可用于发现细胞变异、蛋白质动态易位、相互作用网络和蛋白质定位的分隔。时空分子医学是分子医学的一部分，以基因诊断和治疗为特征。随着靶向 / 非靶向位点特异性和效率的提高以及对结构、机制、临床应用和基因组编辑系统脱靶效应理解的深入，基因组编辑整合基因测序、临床跨组学和单细胞生物医学数据，逐渐成为临床精准医学策略和多学科治疗策略之一。作为时空分子医学的一部分，空间转录组学、蛋白质组学、代谢组学和生物信息学可以作为重要工具来评估人体是否适合靶向基因编辑，并监测系统反应如何发生，以及时空因素如何调节功能开关或在基因治疗所导致的相关改变。时空分子医学的发展得益于人工智能、自动机器人、计算和数学模型的迅速发展。例如，人工智能细胞被认为是一个具有计算机数据库、生物元素数字化信息以及单细胞水平的编程功能和信号的系统。虽然该系统仍处于开发阶段，但具有深度学习和自动编程能力，尤其是具有临床表型特征整合能力的时空人工智能细胞，将使时空分子医学的临床应用变得更加容易。

时空分子医学的目标之一是将基因和蛋白质谱、调控、细胞间相互作用和通讯的时空分布转化为临床表型、患者疗效评估和精准医学策略。将单分子光谱、多组学、临床表型和数值建模相结合，可以从多个单细胞数据集集中了解细胞 / 器官响应和基因调控过程的波动。目前已经开发了许多计算机模型，包括用于监测公共卫生的空气污染时空模型、用于检测异质性动态的时空染色质流动性模型、用于神经元时空特征的种群形状解码模型以及用于时空 RNA 测序数据分析的基于网络的生物信息学模型。用于医学教育和临床操作的人体器官解剖和功能时空计算机仍处于成熟过程中。

大脑的空间导航和强化学习是在人工智能的辅助下使用描述性、机械性和规范性方法进行建模，这些方法可实现对病灶的空间定位，了解神经结构与行为之间的对应关系以及神经元中的分子网络。作为一门新兴的学科，时空分子医学面临着许多挑战，例如明确定义和概念、分类、标准化测量和分析方案。总之，我们提出了时空分子医学作为一门新兴的医学学科的概念，并相信随着时空转录组学、蛋白质组学和代谢组学的发展，时空分子医学将变得更加重要和适用。时空化的临床表型和组学信息相结合，形成了对患者的四维理解、诊断和治疗。时空测量和分析是限制时空分子医学临床应用的关键因素。尽管面临诸多挑战，时空分子医学将提高我们对疾病的认识，为精准早期诊断和治疗提供多维和靶向依据，并将成为临床转化医学的主题之一。该研究由以下基金赞助支持：上海临床生物信息学研究所和上海市心肺疾病人工智能技术工程中心，中国国家自然科学基金 (81873409)，精准医学国家重点研发项目 (2017YFC0909500)。(感谢复旦大学中山医院刘小霞医生原文翻译，武多娇主任校对。)

