

DOI: 10.13376/j.cblls/2023007

文章编号: 1004-0374(2023)01-0042-06



徐萍, 研究员, 中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心战略情报部主任, 硕士研究生导师。主要从事生命科学与生物技术领域战略情报研究。

获长三角地区科技情报优秀工作者称号, 华东、上海市科技情报成果奖一等奖、二等奖。主持国家自然科学基金、科技部、上海市软科学课题、中科院相关项目多项, 近三年来发表文章 9 篇, 参编专著 3 部, 撰写调研报告多个, 相关专报获领导批示。

2022年精准医学发展态势

许 丽¹, 李 伟¹, 孙学会², 杨 忠², 杨若南¹, 徐 萍^{1*}

(1 中国科学院上海营养与健康研究所, 中国科学院上海生命科学信息中心, 上海 200031; 2 复旦大学生命科学学院, 上海 200433)

摘要: 精准医学的形成是科技自身发展的客观必然, 也是公众对健康需求的推动, 体现了医学科学发展趋势, 也代表了临床实践发展的方向。经过几年的快速发展, 精准医学研究理念和范式已广泛推广, 精准医学体系逐渐成熟走向应用。该文在系统梳理 2022 年精准医学领域的发展布局与举措, 前瞻领域发展新趋势、研究新进展、产业新突破的基础上, 展望了领域未来发展前景。当前, 精准医学的科学价值与健康维护作用进一步凸显, 各国系统布局、长期规划、持续加码支持精准医学发展; 大型人群队列平台建设广泛开展、疾病研究与疾病精准防治方案开始成熟, 诊断方案与治疗药物的开发思路及审批标准也开始发生转变, 精准医学发展进入新阶段。未来, 随高质量大型队列的建设、生命组学技术的发展, 以及相关政策体系的完善, 精准医学将呈现巨大发展前景。

关键词: 精准医学; 战略规划; 大型队列; 生命组学; 管理政策

中图分类号: R-1 **文献标志码:** A

Development trend of precision medicine in 2022

XU Li¹, LI Wei¹, SUN Xue-Hui², YANG Zhong², YANG Ruo-Nan¹, XU Ping^{1*}

(1 Shanghai Information Center for Life Science, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 School of Life Sciences Fudan University, Shanghai 200433, China)

Abstract: The development of science and technology and the demand of public's health have promoted the formation of precision medicine. Precision medicine reflects the development trend of medical science and

收稿日期: 2023-01-14; 修回日期: 2023-01-17

基金项目: 中国科学院文献情报能力建设专项“生命健康领域战略情报决策信息产品建设”项目; 中国科学院文献情报能力建设专项“生命健康智能情报分析模型研究”项目; 上海市科委软课题“生命健康基石—上海一体化大型人群队列建设机制与发展路径研究”(21692191700)

*通信作者: E-mail: xuping@sinh.ac.cn

represents the development direction of clinical practice. After several years of rapid development, precision medicine has gradually matured. This paper systematically reviews the development layout and measures of precision medicine in 2022, analyzes the new development trends, new research progress, and new industrial breakthroughs in the field, and forecasts the future development prospects of the field. At present, precision medicine plays an important role in science and health, and countries are making long-term plans and increasing their support for its development. The development of precision medicine has entered a new stage with the continuous development of large cohort, disease research, precise prevention and diagnosis and treatment methods. In the future, with the construction of high quality large cohort, the development of omics technology, and the improvement of relevant policy system, precision medicine will have great prospects for development.

Key words: precision medicine; strategic planning; large cohort; life omics; management policy

分子生物学及信息科学的进步, 尤其是生命组学和生物大数据技术的快速发展, 推动精准医学 (precision medicine) 的出现和发展, 精准医学体系应运而生。精准医学集合了诸多现代医学科技发展的知识与技术, 是生物技术、信息技术、医学研究的交汇、融合与应用。精准医学既是科学研究的前沿, 也体现了医学科学发展趋势, 代表了临床实践发展方向, 正在成为国际竞争制高点和经济新增长点。

自美国 2015 年提出精准医学计划 (Precision Medicine Initiative, PMI) 后, 经过几年的快速发展, 精准医学体系逐渐成熟, 其理念和研究范式已在医学研究和临床中应用和实践, 形成了更多的精准防治方案, 相关医药产品研发也进入高速发展阶段, 并逐步进入临床应用与推广阶段。精准医学充分考虑个体差异, 形成个性化治疗方案, 可以从根本上精准地优化诊疗效果, 提高国民健康水平, 避免医疗资源浪费, 优化医疗资源配置。同时, 发展精准医学可提升国家生物医药领域的创新能力, 并带动相关产业的快速突破, 推动经济发展。因此, 随着精准医学相关成果不断涌现, 其科学价值与健康维护作用进一步凸显, 美英等国家已制定长期规划, 系统、长期、持续加码支持精准医学发展, 其他国家也相继布局新一轮发展计划, 全球竞争空前激烈。

1 国际主要布局措施与趋势

各国主要发展规划持续推进, 不断加码布局精准医学的重点领域, 以大型人群队列和基因组测序为抓手, 夯实精准医学研究的平台基础。美国自提出和实施精准医学计划以来, 通过多个资助渠道为其提供发展资金, 并通过《21 世纪治愈法案》(21st Century Cures Act) 确保持续 10 年的长期稳定支持,

至 2022 年已向其投入 27 亿美元的资金, 美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 2023 财年预算仍然将其列入重点前沿领域进行资助^[1]。英国继“十万人基因组计划”(100 000 Genomes Project) 完成 (2012~2018 年) 后, 又相继布局的 100 万人全基因组测序、500 万人规模的大型队列“我们未来的健康”(Our Future Health) 均已于 2022 年进入实施阶段。2022 年, 英国投入 1.05 亿英镑启动 10 万名新生儿全基因组计划^[2], 以加强新生儿罕见遗传病的早期诊断和治疗。根据《基因组英国: 2022-2025 年英格兰实施计划》^[3](Genome UK: 2022 to 2025 implementation plan for England) 部署, “我们未来的健康”将基于英国生物样本库 (UK Biobank) 的全基因组测序数据进一步开展生物信息学研究和分析。此外, 新加坡的国家精准医学项目 (Singapore's National Precision Medicine) 也于 2022 年进入发展第二阶段, 旨在通过开展 15 万人的基因测序, 并整合相关数据与生活方式、环境和临床数据进行分析, 深入研究导致亚洲人疾病的因素。加拿大启动了全国精准健康计划 (All for One)^[4], 通过覆盖加拿大公民的全基因组测序等提高遗传性疾病等的精准诊治水平; 澳大利亚政府也投入 5 亿美元支持开展持续 10 年的基因组学研究计划, 并建立新机构“澳大利亚基因组学”(Genomics Australia)^[5] 负责具体实施。

2 精准医学发展现状与趋势

当前, 精准医学体系逐渐成熟, 大型人群队列平台建设广泛开展, 疾病研究与精准分型持续突破, 推动疾病精准防治方案的研发和推广, 相关产品陆续进入临床应用, 提高了疾病精准预防、诊断和治疗水平。同时, 诊断方案与治疗药物的开发思路与审批标准也开始发生转变。

2.1 大型人群队列与资源平台广泛搭建、持续迭代

大型人群队列建设广泛开展、不断升级，边研究、边应用，持续搭建开放共享的精准医学研究资源平台。美国精准医学计划重点布局的“百万人群队列”项目 (All of Us Research Program) 持续推进，2022 年招募规模已达 58 万人^[6]；该项目部分数据也已开始开放共享，美国 NIH 持续依托该队列资源开展相关研究，包括开展 1 万人的精准营养研究等^[7]。2022 年，英国 UK Biobank 完成其 15 万参与者的全基因组测序^[8]，这是迄今全球最大规模的全基因组测序工作，是英国推出的 100 万人全基因组测序的一部分；英国 500 万人规模的“我们未来的健康”项目也已进入全面招募阶段，参与者规模已达 10 万人^[9]。目前，英国已经将 UK Biobank、“十万人基因组计划”和“我们未来的健康”视为英国对疾病预防和早期诊断开展的大规模基础设施建设的三个关键，且持续将其基因组数据等资源向全球开放共享。

2.2 组学等技术发展驱动疾病精准分型研究不断突破

精准医学研究理念和范式不断深化和推广，除在癌症研究与治疗中广泛开展外，已经逐步应用于糖尿病、心血管疾病、阿尔茨海默病、罕见病等更多疾病的研究和临床决策指导。同时，随着基因组、转录组、蛋白质组等多组学技术发展，疾病分子分型从基于单组学分析向整合多组学联合分析的更精准分型阶段发展。

2022 年，多器官、单细胞、多组学特征谱的绘制为疾病精准分型以及精准防治方案的开发奠定基础。如国际 Tabula Sapiens 细胞图谱联盟绘制了包括 24 个不同组织和器官的人类多器官单细胞转录组图谱^[10]，德国亚琛工业大学、海德堡大学等绘制出人类心肌梗死的空间多组学图谱^[11]，美国麻省理工学院 Broad 研究所等绘制出了“心力衰竭”相关的多种细胞类型的单细胞基因组-转录组图谱^[12]，牛津大学利用空间转录组学构建出了前列腺癌横断面的空间转录组学图谱^[13]，美国西北大学医学院等基于转录组学、表观基因组学等技术绘制了迄今最全面的急性髓系白血病多组学图谱^[14]，以及中山大学开展了最大规模的亚洲泛实体瘤临床基因组学分析^[15]等。此外，美国加州大学旧金山分校基于肿瘤微环境的免疫特征，将不同肿瘤分为 12 种“免疫原型”(immune archetypes)，为肿瘤的精准分型提供了新思路^[16]，并可指导相关免疫疗法的开发。

2.3 精准防治方案开始逐步成熟指导临床决策

2.3.1 疾病诊断技术的灵敏度、特异性逐步提高

疾病诊断上，基于下一代测序 (next generation sequencing, NGS) 的基因检测、液体活检、分子影像等诊断技术的精准度逐步提高，多款产品获批上市。目前，基因检测技术已开始应用于遗传性疾病和肿瘤的诊断，多款伴随诊断基因检测产品获批用于指导相应靶向药物的精准选择。伴随诊断基因检测从单一癌种到多癌种、单基因到多基因发展，如美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的首例多癌种伴随诊断基因检测产品 FoundationOne CDx 再次获批作为“泛肿瘤”(Pan-Cancer) 靶向药物 Rozlytrek 在 2 种适应症上的伴随诊断；同时，我国艾德生物的“程序性死亡配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 抗体试剂”也获批成为首个国产 PD-L1 伴随诊断试剂盒，用于非小细胞肺癌患者帕博利珠单抗一线用药指导，对我国患者免疫治疗的用药选择具有重要意义。液体活检技术的灵敏度、特异性不断提高，开始步入临床，其中以循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 为检测对象的液体活检技术是当前研究热点，全球已开展 1 000 余项相关临床研究 (数据来源: clinicaltrials.gov ; 检索日期: 2023 年 1 月 10 日)。同时，基于表观遗传学的液体活检技术开始出现且精准度不断提高，如美国斯坦福大学开发的综合细胞游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA) 片段化特征与深度测序的表观遗传表达推断技术——EPIC-seq，能实现高灵敏度、高特异性的肿瘤检测、分型及伴随诊断^[17]；以色列魏茨曼科学研究所基于单分子成像技术分析表观遗传学参数的液体活检技术，对结肠癌检测的精确度高达 92%^[18]。分子影像技术可在细胞或分子水平观察个体疾病的起因、发生、发展等一系列病理生理变化，实现疾病的早期诊断，成为当前精准诊断领域发展较快的热点方向，目前多款产品已走向临床应用。

2.3.2 新型疗法创新助推疾病精准治疗的实现

靶向治疗、免疫治疗、基因治疗、RNA 疗法等新型疗法的创新发展大幅提高疾病治疗水平，助推个性化精准治疗的实现。

靶向药物研发进入高速发展阶段，迄今美国 FDA 已批准 100 余款靶向药物上市，是抗肿瘤新药研发的主流。其中，小分子抑制剂是靶向药物的开发重点，在新靶点、新机制、新适应症上不断取得突破，如继全球首款针对 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌

基因同源物(Kirsten rats sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)基因突变的靶向药物 Lumakras (Sotorasib) 获批后, 美国 FDA 又批准了第二例 KRAS G12C 突变靶向药 Krazati (adagrasib) 上市; 同时, 蛋白水解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimeras, PROTACs) 新技术的发展有望解决“不可成药”靶点和靶点突变导致的耐药性两大难题, 有效扩大靶向治疗的应用范围。此外, 靶向细胞表面的泛素连接酶和肿瘤治疗相关靶点蛋白的通用性蛋白降解靶向抗体 (proteolysis-targeting antibodies, PROTABs) 技术、基于细菌内的 ClpCP 蛋白酶降解系统的细菌 PROTACs (BacPROTACs), 以及自噬靶向嵌合体 (autophagy-targeting chimera, AUTOTAC) 等新技术加速了靶向蛋白质降解药物的发展。

免疫治疗近年来突破不断, 其中免疫检查点抑制剂药物和免疫细胞治疗是当前的研究热点, 其发展大大提高了疾病的精准治疗水平。免疫检查点抑制剂类药物主要聚焦于以细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、PD-1/L1 为代表的热门靶点, 新型靶点的开发、适应证选择及多靶点联合成为重要研究方向。2022 年, 全球首款淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3) 抑制剂 relatlimab 获批上市, 使 LAG-3 成为全球第四个有产品获批上市的免疫检查点。免疫细胞治疗中, 嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T 细胞) 治疗的疗效得到长期验证^[19], 成为血液瘤的重要治疗手段。2022 年, 我国南京传奇生物的 Carvykti (西达基奥仑赛) 成为首款获 FDA 批准的国产 CAR-T 细胞治疗产品, 迄今全球共有 8 款 CAR-T 细胞治疗产品获批; 同时, 体内 CAR-T 细胞治疗修复受损心脏^[20]、缓解系统性红斑狼疮^[21] 等探索进一步展示了 CAR-T 细胞治疗在其他疾病类型中的应用潜力。此外, T 细胞受体工程化 T 细胞 (T cell receptor-engineered T cells, TCR-T 细胞) 治疗在实体瘤治疗领域更具优势, 全球首款双特异性 TCR-T 细胞治疗产品 Kimmtrak 获 FDA 批准用于治疗葡萄膜黑色素瘤。

基因治疗在发病机制相对明确的遗传病、罕见病领域展现出临床前景, 已有多款产品获批。迄今, 全球已有 12 款基于基因转移技术的基因治疗产品获批, 2022 年获批的针对芳香族 L-氨基酸脱羧酶 (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) 缺乏症、血友病 A、血友病 B 等罕见病的多个首款基因疗法

为患者带来新希望。基因编辑疗法率先在遗传性疾病领域取得突破, 针对输血依赖型 β 地中海贫血的 CRISPR 基因编辑治疗产品 exa-cel (CTX001) 进入上市申请阶段; 首个体内基因编辑药物 NTLA-2001 也率先完成了 1 期临床试验^[22], 成为未来发展的新方向。

先进 RNA 疗法的产业化进程加速, 在遗传性疾病及其他慢性病领域持续取得进展。2022 年, 美国 Alnylam 公司的小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 药物 Vutrisiran 先后获得美国 FDA、欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准用于治疗成人遗传性转甲状腺素介导 (hereditary transthyretin-mediated, hATTR) 淀粉样变性的多发性神经病。迄今, 全球已分别有 9 款反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASO) 药物、5 款 siRNA 药物、2 款信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 疫苗获批上市。此外, 基于转运 RNA (transfer RNA, tRNA)^[23]、环状 RNA (circular RNA, circRNA)^[24] 等的新兴 RNA 疗法也渐露头角。

2.3.3 疾病诊疗方案的开发与审批模式开始转变

随着精准医学理念和研究范式的不断深化, 监管机构也持续思考、探索更优的诊断方案与治疗药物的审批模式。如美国 FDA 正在试点一项靶向药物伴随诊断产品审批的新模式, 提出诊断试剂只要符合最低性能标准 (minimal performance criteria), 即可广泛适用于所有同类靶向药物的审批思路。在此模式下, 靶向药物可基于相关靶点来选择相应的检测产品, 而不必局限于特定伴随诊断检测产品的“一药一伴随”传统模式, 从而大大扩展了对伴随诊断产品的选择范围。同时, 药物研发与审批思路也在发生转变。据统计, 美国 FDA 药物评价和研究中心 (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 2021 年批准的 50 款创新药中, 33 款有遗传学数据支持^[25]。2022 年, 美国 FDA 又批准了基于生物标志物的泛实体瘤抗癌药物 Dostarlimab 上市, 迄今已有 4 款 (另外 3 款为 Keytruda、Vitrakvi、Rozlytrek) 靶向基因突变特征而非癌症发生的组织类型的“泛肿瘤”药物上市。

3 展望

精准医学作为一种全新的医疗模式, 是对医学的更深入的理解, 核心目标是要实现“在合适的时间, 给合适的患者, 以合适的疗法”, 以期达到治疗效果最大化和副作用最小化的定制医疗模式。人

民健康是最重要的社会民生问题, 关乎国家经济发展和进步。目前, 全球医学研究目标已经从治疗为主转向预防为主, 而精准医学可有效寻找疾病发生的风险因素, 研发精准防治方案, 实现疾病的早发现、早干预、早治疗, 因此, 精准医学是实现“预防为主、关口前移”的重要路径。

当前, 精准医学快速发展, 相关技术不断成熟, 精准医学体系已经形成, 各国持续布局和支持, 我国也在“十三五”时期抢抓精准医学起步的时间窗口, 系统设计、前瞻部署了“精准医学研究”重点专项, 夯实了精准医学研究的整体框架。围绕精准医学的未来发展, 美国 NIH 院长 Francis Collins 等展望了精准医学至 2030 年的发展愿景, 提出了加速精准医学目标实现的七个关键领域^[26], 包括大型人群队列、常规化临床应用的基因组学技术、表型组学和环境暴露研究、大数据和人工智能、电子健康记录, 以及参与者多样性及相关隐私保护等。因此, 整合多维数据的高质量大型人群队列、生命组学等核心关键技术, 以及完善相关政策保障体系是助推精准医学目标实现的关键。

3.1 大型人群队列资源平台建设为精准医学的实现奠定关键基础

大型人群队列是精准医学的核心领域。随着数据驱动的科学范式的不断深化、精准医学研究的持续推广, 队列建设已呈现覆盖多样化人群、全生命周期和健康相关所有信息, 以及大型化、一体化、共享开放的特点。在精准医学发展的新阶段, 大型人群队列已不仅仅是流行病学研究的主要方法, 还能够汇集海量人群数据和生物样本资源, 发挥研究平台功能, 已成为国民健康水平提升和生物医药创新的关键基石。因此, 全球队列建设与研究加速发展, 由国家主导建设标准化、规范化、系统化、共享开放的国家级大型人群队列已成为其发展的主要模式, 这一新趋势为精准医学的发展和实现奠定了关键基础。

3.2 关键核心技术突破为精准疾病研究与诊疗方案开发带来发展机遇

随着高通量、多层次等生命组学核心技术的研发及临床应用, 加之环境暴露研究数据的持续丰富与引入, 以及大数据和人工智能等新兴技术的赋能, 为精准医学的快速发展搭建了关键功能性技术体系; 液体活检等新型精准诊断技术持续更新迭代, 其灵敏度、特异性逐步提高, 推动精准诊断目标的实现; 新型病毒载体、脂质纳米颗粒、病毒样颗粒

以及外泌体、红细胞等药物靶向递送技术进步也为疾病实现精准治疗奠定基础; 同时, 基因编辑技术持续迭代, 技术更高效、更安全, 操作更简单、更灵活, 推动了基因编辑疗法的发展, 均为精准医学目标的加速实现奠定了技术基础。

3.3 相关政策体系的完善仍是保障领域全面有序发展的重要议题

精准医学作为新生理念, 尚处于发展的早期阶段, 在引发社会关注的同时也存在定制化医疗方案价格昂贵、监管体系滞后于技术发展等诸多社会挑战, 现有监管框架可能并不完全适用或不能有效应对其发展过程中出现的不确定性, 各国也在持续探索建立灵活的监管审批制度以在有效管控风险的同时保障其快速创新。因此, 针对未来精准医学全面进入现有医疗体系, 持续完善优化精准医学临床应用的保障制度尤为重要, 包括制定精准医学相关大数据指导意见、数据安全伦理和隐私规范、医疗保险制度、行业发展规范, 以及精准医学培训教育体系建设和科普工作等, 引导并推动相关领域及产业的良性发展。

[参 考 文 献]

- [1] NIH. NIH request for the fiscal year (FY) 2023 budget Overview of FY 2023 Presidents Budget-NIH[EB/OL]. [2022-03-31] <https://officeofbudget.od.nih.gov/pdfs/FY23/br/Overview%20of%20FY%202023%20Presidents%20Budget.pdf>
- [2] Genomics England, NHS to Lead £105M UK Study with Aim to Sequence 100K Newborns[EB/OL]. [2022-12-13] <https://www.genomeweb.com/research-funding/genomics-england-nhs-lead-ps105m-uk-study-aim-sequence-100k-newborns#.Y5kuCcjqvqM>
- [3] Genome UK: 2022 to 2025 implementation plan for England[EB/OL]. [2022-12-13] <https://www.gov.uk/government/publications/genome-uk-2022-to-2025-implementation-plan-for-england/genome-uk-2022-to-2025-implementation-plan-for-england#implementation-actions-2022-to-2025>
- [4] Genome Canada. All for One: Canada's precision health partnership[EB/OL]. [2022-04-26] <https://genomecanada.ca/challenge-areas/all-for-one/>
- [5] Genomics Australia to guide the future of genomic health and medicine over the coming decade[EB/OL]. [2022-03-20] <https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-greg-hunt-mp/media/genomics-australia-to-guide-the-future-of-genomic-health-and-medicine-over-the-coming-decade>
- [6] NIH. Participants at a Glance[EB/OL]. [2023-01-10] <https://www.researchallofus.org/data-tools/data-snapshots/NIH>
- [7] NIH. NIH awards \$170 million for precision nutrition study[EB/OL]. [2022-01-20] <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-awards-170-million-precision->

- nutrition-study
- [8] Halldorsson BV, Eggertsson HP, Moore KHS, et al. The sequences of 150,119 genomes in the UK Biobank. *Nature*, 2022, 607: 732-40
- [9] Genome UK. Our Future Health hits 100,000 volunteers [EB/OL]. [2022-12-19]<https://ourfuturehealth.org.uk/news/our-future-health-hits-100000-volunteers/>
- [10] Tabula Sapiens Consortium* et al. The Tabula Sapiens: a multiple-organ, single-cell transcriptomic atlas of humans. *Science*, 2022, 376: eab14896
- [11] Kuppe C, Flores ROR, Li ZJ, et al. Spatial multi-omic map of human myocardial infarction. *Nature*, 2022, 608: 766-77
- [12] Reichart D, Lindberg EL, Maatz H, et al. Pathogenic variants damage cell composition and single-cell transcription in cardiomyopathies. *Science*, 2022, 377: eabo1984
- [13] Erickson A, He MX, Berglund E, et al. Spatially resolved clonal copy number alterations in benign and malignant tissue. *Nature*, 2022, 608: 360-7
- [14] Xu J, Song F, Lyu HJ, et al. Subtype-specific 3D genome alteration in acute myeloid leukaemia. *Nature*, 2022, 611: 387-98
- [15] Wu LQ, Yao HR, Chen H, et al. Landscape of somatic alterations in large-scale solid tumors from an asian population. *Nat Commun*, 2022, 13: 4264
- [16] Combes AJ, Samad B, Tsui J, et al. Discovering dominant tumor immune archetypes in a pan-cancer census. *Cell*, 2022, 185: 184-203
- [17] Esfahani MS, Hamilton EG, Mehrmohamadi M, et al. Inferring gene expression from cell-free DNA fragmentation profiles. *Nat Biotechnol*, 2022, 40: 585-97
- [18] Feduyk V, Erez N, Furth N, et al. Multiplexed, single-molecule, epigenetic analysis of plasma-isolated nucleosomes for cancer diagnostics. *Nat Biotechnol*, 2022 [Online ahead of print] doi: 10.1038/s41587-022-01447-3
- [19] Melenhorst JJ, Chen GM, Wang M. Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4+ CAR T cells. *Nature*, 2022, 602: 503-9
- [20] Rurik JG, Tombácz I, Yadegari A, et al. CAR-T cells produced *in vivo* to treat cardiac injury. *Science*, 2022, 375: 91-6
- [21] Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat. Med.*, 2022, 28: 2124-32
- [22] Intellia Therapeutics. Our Pipeline[EB/OL]. [2023-01-10] <https://www.intelliatx.com/our-pipeline/>
- [23] Wang J, Zhang Y, Mendonca CA, et al. AAV-delivered suppressor tRNA overcomes a nonsense mutation in mice. *Nature*, 2022, 604: 343-8
- [24] Qu L, Yi Z, Shen Y, et al. Circular RNA vaccines against SARS-CoV-2 and emerging variants. *Cell*, 2022, 185: 1728-44
- [25] Ochoa D, Karim M, Ghossaini M, et al. Human genetics evidence supports two-thirds of the 2021 FDA-approved drugs. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 551
- [26] Denny J, Collins F. Precision medicine in 2030—Seven ways to transform healthcare. *Cell*, 2021, 184: 1415-9