

MAQC 国际研究计划第十六次会议纪要

生物大数据标准化研究：实现个性化医疗的关键

石乐明

2014 年 12 月 15 日

由美国食品药品监督管理局(FDA)和复旦大学共同主办,复旦大学生命科学学院、遗传工程国家重点实验室、遗传与发育协同创新中心和药学院承办,药物基因组学研究中心协办的 MAQC 国际研究计划第十六次会议于 2014 年 11 月 8-9 日在复旦大学举行。这是 MAQC 国际研究计划自 2005 年启动以来首次在美国之外的国家举办。会议由石乐明教授团队负责组织,并得到了科技处和美国 FDA 的 Weida Tong 教授的支持和指导。

参会代表共 80 人,包括来自美国 FDA、哈佛大学、耶鲁大学、斯坦福大学、康奈尔大学及国内复旦大学、中科院、华大基因、药明康德等单位的团队核心成员。会议确定了 MAQC-IV 期的研究重点,将开展面向临床应用的组学大数据质量控制、大数据分析融合等研究,同时通过典型疾病的应用验证,为实现个性化医疗提供成功范例。大会共涵盖 31 场报告,分为以下四个部分:

第一、MAQC-III (SEQC)研究成果总结。复旦大学石乐明教授(MAQC 研究计划概述)、维也纳大学 David Kreil 教授(MAQC-III 主文章介绍)、康奈尔大学 Chris Mason 教授(ABRF-NGS 介绍)和 Sheng Li 博士(RNA-seq 系统噪音)、美国 FDA 的 Weida Tong 博士(RNA-seq 与基因芯片的比较)和 Joshua Xu 博士(RNA-seq 在毒理基因组学中的应用)、复旦大学博士生郁颖(基于 RNA-seq 的大鼠 bodymap)、德国 Cologne 大学儿童医院 Falk Hertwig 博士(基于 RNA-seq 预测神经母细胞瘤预后)、美国 GeorgiaTech/Emory 大学 May Wang 教授(RNA-seq 数据分析 pipeline 之比较)、斯坦福大学 Weihong Xu 博士(Affymetrix 转录组芯片与 RNA-seq 之比较)等 10 位学者对 MAQC-III (SEQC)期主要成果作了详细介绍。

由石乐明教授领导的旨在建立基因芯片和 RNA-seq 技术规范 and 数据分析标准的 MAQC/SEQC (MicroArray Quality Control / SEquencing Quality Control) 大型国际合作研究计划取得重要进展,该研究计划于 2005 年启动,由来自 10 多个国家 100 多个单位的近 200 名科学家共同参与完成。该研究计划的第 3 期(MAQC-III/SEQC)系统评价了各种新一代测序平台和生物信息学分析策略的技术性能、优势和局限性。研究发现,不同测序技术手段中均存在一定的基因依赖的表达偏好,测量结果的优劣与测序技术平台 and 数据分析流程的选择关系很大。该研究结果对 RNA-seq 技术在临床应用中的准确性和可靠性提出了更高更严格的要求,基于该研究结果而制定的质量控制方法和数据分析流程规范将加速推进基因组学数据的临床应用和个体化医疗的实现。MAQC-III 研究成果以 5 篇文章发表在《*Nature Biotechnology*》(影响因子 39.1), 2 篇文章发表在《*Nature Communications*》(影响因子 10.7), 3 篇文章发表在《*Scientific Data*》(为自然出版集团 2014 年创刊)。NPG 为此于 2014 年 10 月出版了包括 10 篇研究论文在内的关于 RNA-seq 质量控制和数据分析标准的专辑(www.nature.com/nbt/collections/seqc/),这是 NPG 为 MAQC 组学质量控制联盟出版的第 3 个专辑;而探讨基因芯片质量控制和面向生物标

志物发现的数据分析标准的前2个专辑分别于2006年(www.nature.com/nbt/focus/maq1/)和2010年(www.nature.com/focus/maq2/)出版发行。MAQC联盟旨在通过不同领域科学家之间的密切合作而实现基因芯片、新一代测序等基因组学方法及生物信息学分析手段的质量控制和标准化,从而提高组学研究的质量和可靠性,为组学大数据的临床应用奠定可靠的技术基础。

第二、转录组和癌症基因组研究介绍。此部分共有9位专家展示各自在转录组、癌症基因组等方面的在研课题以及尚未公开发表的最新研究成果,并提出当今在基因组学研究中存在的技术问题以及临床问题。其中,加拿大玛格丽特公主癌症中心 Benjamin Haibe-Kains 博士针对药物基因组学研究的可重复性问题展开讨论;西班牙 CIPF 研究中心 Joaquin Dopazo 博士就利用 mRNA 水平作为生物标志物展开了论述;康奈尔大学 Chris Mason 教授就新一代测序技术分析来自纽约市各地铁站及双胞胎宇航员 RNA 及 DNA 样本进行了有趣的介绍;上海张江转化医学研发中心总裁楼敬伟博士介绍了面向中国人常见肿瘤的“10X1000”肿瘤基因组研究计划及所面临的大数据挑战和契机;郑州大学第一附属医院王立东教授介绍了世界上关于食管癌的最庞大流行病学调查研究,指出临床研究迫切需要通过组学的方法解决疾病的诊断和预测问题;美国 FDA 的 Weida Tong 博士介绍了体外筛选方法在药物安全性评价方面的应用,特别是针对由药物导致的肝损伤;奥地利 Linz 大学的 Djork-Arné Clevert 博士介绍了深度学习(deep learning)在药物研发中的应用,认为该新方法在基因组学中具有广泛的应用前景,可明显提高生物标志物的预测能力;美国 AbbVie 公司 Viswanath Devanarayan 博士讨论了体外筛选试验的可重复性对药物发现的重要意义。这些亟待解决的问题对指导 MAQC-IV 期的未来研究方向起着重要的作用。

第三、关于 MAQC-IV 研究方向的建议。多位学者围绕 NGS 技术及其应用展开了讨论。耶鲁大学医学院 Christos Hatzis 教授发现在生物学及技术层面上乳腺癌 DNA-seq 测序结果均存在差异,对临床决策的影响不可低估;美国 FDA 的 Huixiao Hong 教授讨论了全基因组测序中的质量控制及 FDA 在相关政策制订方面所正在进行的努力;美国 NIH 的 Wenming Xiao 博士介绍了 TCGA 的情况以及他在 lymphoma 方面的研究工作;奥地利 Linz 大学 Djork-Arné Clevert 博士讨论了从 NGS 数据发现 CNV 的工作;美国 Rush 大学 Youping Deng 教授讨论了不同测序平台进行 DNA 甲基化测序数据可比性的问题;美国 FDA 的 Baitang Ning 教授介绍了利用 NGS 发现与药物不良反应相关的生物标志物的工作;Hongye Sun 博士介绍了药明康德在基因组学技术服务及 CLIA 临床检验方面的工作经验,强调质量控制是关键。随后,复旦大学石乐明教授针对其课题组近年来在 DNA-seq 质量控制及数据分析流程标准化、体外高通量筛选以及通过个体特异性组学信息预测药物不良反应和药效等方面的工作进行了简要介绍,并由其课题组博士生庆涛介绍了所收集的食管癌和前列腺癌等数据集及数据存储和分析过程中面临的挑战,以及使用目前世界上最快的超级计算机天河2号的经验;赵琛博士介绍了 DNA-seq 数据分析流程标准化及分析结果可重复性的重要性及相应措施,最后博士生朱嗣博介绍了体外药物筛选质量控制及标准化的研究思路及预试验结果。

第四、关于 MAQC-IV 研究方向的确定。在 Weida Tong 教授和石乐明教授共同主持下,参会代表对 MAQC 研究计划今后的研究重点展开了热烈讨论,特别围绕石乐明教授团队正在食管癌和体外筛选等方面的研究以及存在的挑战,初步确定了未来的研究方向。根据已有工作基础、骨干成员的研究兴趣以及研究问题的重要性,会议初步确定 MAQC-IV 未来4个重点研究方向及相应4个工作组(Working Group)负责人如下:

1. HTSQC (HTS/cell-based assays): Leming Shi & Benjamin Haibe-Kains
2. SeqQC (DNA-seq and RNA-seq): Christos Hatzis & David Kreil
3. EpiQC (DNA methylation): Chris Mason & Youping Deng
4. Apps (Clinical applications): Matthias Fischer & Lidong Wang

每个工作组的负责人需要招募成员，细化研究任务，明确研究任务与 FDA 政策及标准化的关联，确定数据集，明确实施方案。Weida Tong 教授特别强调了保持 MAQC 研究计划与 FDA 职能密切相关的重要性。

石乐明教授和 Weida Tong 教授将共同负责 MAQC-IV 的总体组织和协调工作，将于 12 月份召集上述 4 个工作组负责人召开电话会议，启动各工作组的工作。预计今后 MAQC-IV 将每月定期举行电话会议。初步确定 MAQC 国际研究计划第十七次会议将于 2015 年 5-6 月间举行，美国 SAS Institute (Carry, North Carolina) 希望能够承办该会议。



参会代表合影留念



自然出版集团 MAQC-III 项目专辑
www.nature.com/nbt/collections/seqc/



石乐明教授团队会议期间合影留念



自然出版集团 MAQC-III 专辑对遗传工程
国家重点实验室及协同创新中心的介绍

MAQC 国际研究计划第十六次会议

参会人员名单

No.	单位	姓名
1	AbbVie Inc., USA	Viswanath Devanarayan
2	AbbVie Inc., USA	Frank Shen
3	Affymetrix Inc., USA	Anthony Schweitzer
4	AnPac Bio-Medical Science Co., Ltd.	Xuedong Du
5	AnPac Bio-Medical Science Co., Ltd.	Chang Yu
6	Anyang Cancer Hospital	Fuyou Zhou
7	BGI	Wei Fu
8	BGI	Hui Jiang
9	Biotecan/Zhangjiang CTM	Jingwei Lou
10	Boku University Vienna, Austria	Pawel P Labaj
11	Boku University Vienna, Austria	Peter Sykacek
12	Boku Univ Vienna & Univ Warwick, Austria & UK	David P Kreil
13	Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Spain	Joaquin Dopazo
14	Chinese Academy of Sciences, IPE	Li Guo
15	Cornell University, USA	Sheng Li
16	Cornell University, USA	Christopher E Mason
17	DNA Chip Research Inc., Malaysia	Chun Ren Lim
18	East China Normal University	Tieliu Shi
19	East China Normal University	Xiangjun Ji
20	US Food and Drug Administration, USA	Lei Guo
21	US Food and Drug Administration, USA	Huixiao Hong
22	US Food and Drug Administration, USA	Baitang Ning
23	US Food and Drug Administration, USA	Weida Tong
24	US Food and Drug Administration, USA	Joshua Xu
25	Fondazione Bruno Kessler (FBK), Italy	Cesare Furlanello
26	Fudan University	Geng Chen
27	Fudan University	Tingting Du
28	Fudan University	Wanwan Hou
29	Fudan University	Bin Li
30	Fudan University	Bingying Li
31	Fudan University	Suqing Li
32	Fudan University	Lei Liu
33	Fudan University	Hongtai Pei
34	Fudan University	Tao Qing
35	Fudan University	Leming Shi
36	Fudan University	Yunjie Song
37	Fudan University	Xiaomeng Sun
38	Fudan University	Anyi Tang
39	Fudan University	Xiaolin Wang

40	Fudan University	Zhuo Wen
41	Fudan University	Ying Yu
42	Fudan University	Lei Zhang
43	Fudan University	Chen Zhao
44	Fudan University	Yuanting Zheng
45	Fudan University	Jinhang Zhu
46	Fudan University	Sibo Zhu
47	GeorgiaTech and Emory University, USA	May D Wang
48	Harvard Medical School, USA	Wenzhong Xiao
49	Henan University	Yijun Qi
50	Henan Univ of Sci & Tech First Affiliated Hospital	Xiaoshan Feng
51	JMAC (Japan MicroArray Consortium), Japan	Junko Ikeda
52	JMAC (Japan MicroArray Consortium), Japan	Hiroki Nakae
53	Johannes Kepler University Linz, Austria	Djork-Arné Clevert
54	Johannes Kepler University Linz, Austria	Sepp Hochreiter
55	Mount Sinai Hospital, USA	Yirong Wang
56	Nanjing Institute for Food and Drug Control	Yihong Lu
57	NIH/Center for Information Technology, USA	Wenming Xiao
58	Princess Margaret Cancer Centre, Canada	Benjamin Haibe-Kains
59	Roche Diagnostics (Shanghai) Ltd.	Gracie Xu
60	Rush University Cancer Center, USA	Youping Deng
61	SAS Institute Inc., USA	Wenjun Bao
62	Shanghai Institute for Food and Drug Control	Liqing Wan
63	Sichuan University	Zhining Wen
64	Stanford University, USA	Weihong Xu
65	Thomson Reuters IP & Science	Yiu Li
66	Tongji University	Zhen Sheng
67	Tongji University	Yi Sun
68	University of Cologne, Germany	Falk Hertwig
69	WuXi AppTec	Hongye Sun
70	Xinxiang Medical College	Qianlin Lei
71	Xinxiang Medical College	Minjie Wu
72	Yale University, USA	Christos Hatzis
73	Yale University, USA	Weiwei Shi
74	Zhejiang University	Xiaohui Fan
75	Zhengzhou University First Affiliated Hospital	Wenting Fu
76	Zhengzhou University First Affiliated Hospital	Jia Huang
77	Zhengzhou University First Affiliated Hospital	Hui Meng
78	Zhengzhou University First Affiliated Hospital	Xin Song
79	Zhengzhou University First Affiliated Hospital	Lidong Wang
80	Zhengzhou University First Affiliated Hospital	Yuchen Wang