

2030 战略路线图



GIS

新加坡基因组研究院
新加坡科技研究局 (A*STAR)



目录

2 关于 A*STAR

4 GIS 执行董事致辞

5 GIS 愿景

6 执行摘要

06 新加坡基因组研究院战略路线图

06 辉煌历史

08 强大的团队和伟大的科学造就非凡的影响力

08 包容性战略规划之旅

10 全新 GIS 战略框架

12 基因组学的国内和国际需求驱动因素

12 科学驱动因素和知识缺口

13 行业和商业驱动因素（初创企业、生物科技企业 and 跨国公司）

15 政策和监管驱动因素

15 向 GIS 2030 进发

16 核心基因组学引擎

18 测序平台

22 基因组学科学计算平台

重点项目

24 GIS 的传染病研究

重点项目

26 堡垒行动——GIS 对 COVID-19 疫情的响应

28 基因组学领域

30 精准医学和群体基因组学

35 表观遗传和表观转录组调控

40 空间系统和单细胞系统

45 基因组结构与功能

重点项目

50 体内遗传学和基因治疗实验室

54 疾病领域

56 肿瘤学

62 感觉失调：眼科疾病

重点项目

64 GIS 的心血管疾病研究

69 生物多样性和营养

重点项目

74 GIS 的微生物组研究

76 行业参与和创新

78 GIS 的行业参与

82 GIS 的创新和企业家精神

84 青年科学家人才培养

86 加入 GIS 大家庭

88 GIS 人才培养计划

90 参与活动

96 科研管理

100 致谢

关于 A*STAR

我们的使命

我们推动科学进步并开发创新技术，以进一步实现经济增长，改善生活质量。

新加坡科技研究局 (A*STAR) 的科学研究以使命为导向，推动科学发现和技术创新。我们为下属研究机构、更广泛的研究界和产业界培养发展各类人才和领军人物，并发挥关键作用。

我们的科研成果为新加坡实现经济增长，扩大就业。作为一个科技组织，在研发方面，我们在学术界和产业界之间搭建一座桥梁。通过努力，我们寻求整合研究所内的相关能力，与更广泛的研究界及其他公共部门机构合作，以便取得意义重大、影响深远的成果。我们与其他公共部门实体合作，按以下方式推动行业发展：

- 将我们的能力与跨国公司和具有全球竞争力的公司结合，以产生影响力；
- 与当地企业建立伙伴关系，提升生产力，打造成长动力；以及
- 培育研发驱动型初创企业，播下种子，收获成功。

此外，我们的研究还能够产生社会效益，例如改善医疗保健、城市生活和可持续性方面的成果。这些都有助于提高新加坡和其他地区的生活水平。

我们的愿景

科学、技术和开放创新的全球领导者

新加坡科技研究局 (A*STAR) 是新加坡和其他国家研究界重要科研计划的推动者、赋能者和召集者。我们采取开放创新的方式与公共部门和私营部门的伙伴合作，转化科学技术成果，造福经济和社会。

A*STAR 生物医药研究院

- 生物资讯研究院 (BII)
- 生物处理科技研究院 (BTI)
- 新加坡基因组研究院 (GIS)
- 生物工程与纳米科技研究院 (IBN)
- 医学生物研究院 (IMB)
- 分子和细胞生物研究院 (IMCB)
- 新加坡生物成像研究协会 (SBIC)
- 新加坡免疫学组 (SIgN)
- 新加坡临床科学研究院 (SICS)
- 新加坡皮肤研究院 (SRIS)
- 新加坡食品与生物技术创新研究院 (SIFBI)

A*STAR 科学工程研究院

- 先进再制造与科技中心 (ARTC)
- 化学与工程科学研究院 (ICES)
- 高性能计算研究院 (IHPC)
- 资讯通信研究院 (I²R)
- 材料研究与工程研究院 (IMRE)
- 微电子研究院 (IME)
- 国家计量中心 (NMC)
- 新加坡制造技术研究院 (SIMTech)



GIS 执行董事 致辞



我们取得成功的秘诀是专注三大核心优势——提出正确的生物学问题、应用和开发先进技术平台、构建多学科研究团队，让多个 GIS 小组与合作者共同开展影响力广泛、以使命为导向的科研。

过去 20 多年，新加坡基因组研究所 (GIS) 在新加坡的生物医学和生命科学研究中发挥着至关重要的作用，将新加坡打造成亚太地区乃至全球领先的生物医学研究中心。GIS 的科研成果定期发表在知名的高影响因子科学期刊上，我们的科学家与国立医院和公共机构在许多公共卫生和医疗影响领域密切合作。除了学术研究之外，研究院还在一系列行业友好型计划中表现积极，GIS 研究人员与公司合作的形式包括联合科研计划和实验室。我们还鼓励 GIS 的青年科学家激发新创意，这可能会引起研究院的资产分拆，并赋予研究院新的能力。

通过建立完善的基础设施和质量体系，我们已经能够从基础研究顺利过渡到临床效用和商业应用。我们取得成功的秘诀是专注三大核心优势-提出正确的生物学问题、应用和开发先进技术平台、构建多学科研究团队，让多个 GIS 小组与合作者共同开展影响力广泛、以使命为导向的科研。

作为一家国立研究院，GIS 的目标是为具有挑战性的问题开发新的解决方案，对社会产生影响。本文件中的战略审查将确保 GIS 处于正确的轨道和科技进步的尖端，实现基因组研究领先专业机构的定位，发掘新的前沿领域，在见解和创新与最先进的临床医学之间搭建一座桥梁。

非常高兴欢迎大家来到新加坡基因组研究院！



陈文伟教授 (Prof Patrick Tan)
(医学博士)
新加坡基因组研究院院长



GIS

愿景

为了建设更加美好的世界，
我们解读、揭秘并编写
DNA。

新加坡基因组研究院 (GIS) 是一家面向全球的
国立机构，寻求通过基因组学实现人类健康
和公共繁荣的卓越进步。

我们是可靠的**新加坡基因组数据生产者、
保管者和策划者。**

我们利用**高质量测序和大规模基因组信息学
的核心能力**，将其运用于四个**核酸领域**，对
A*STAR、新加坡，乃至世界产生影响力。

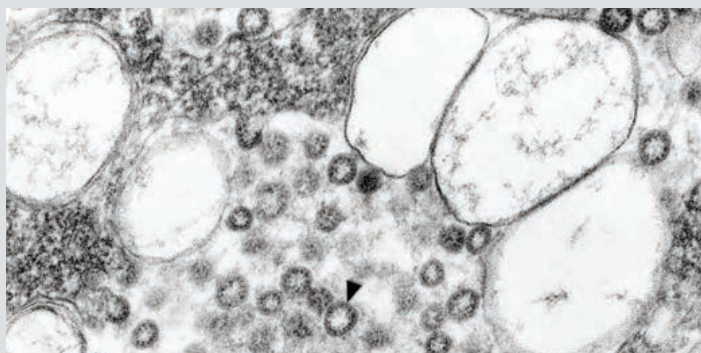
执行摘要

新加坡基因组研究院战略路线图

新加坡基因组研究院 (GIS) 位于新加坡，是遗传学和基因组学领域的领先机构。作为新加坡科技研究局 (A*STAR) 下属研究院，GIS 专注于基因组学、技术和生物医学的交叉领域。在过去十年中，我们重点关注亚洲人群，揭示癌症、干细胞、药物反应和宿主与病原体相互作用方面的基本科学原理，推动医药医疗进步。作为国家基因组学旗舰项目，GIS 已为新加坡建设了一流的基因组学基础设施，并为设施招募了

辉煌历史

GIS 于 2000 年 6 月正式启动新加坡基因组计划，同年完成首个人类基因组测序草图。自成立以来，GIS 一直在需要的时候为新加坡提供基因组学解决方案。



严重急性呼吸综合征 (SARS)

2003

严重急性呼吸综合征 (SARS) 爆发后，50 多名国际背景的 GIS 科学家自愿进行 SARS 病毒基

因组的测序，且在短短两个半星期内就完成了。我们迅速获得了基因序列信息，确定了 SARS 病毒的遗传多样性特征，保障了商业诊断试剂盒的开发。研究院因其卓越贡献被授予总统嘉奖证书，时任执行董事刘德斌教授被授予嘉奖奖章。2003 年 8 月，时任总理吴作栋在国庆群众大会上的讲话中也公开引用了 GIS 发布的内容。

2009

GIS 技术再次帮助新加坡应对甲型 H1N1 流感病毒引发的大流行性流感的威胁。GIS 团队构建了一

种新的快速全基因组测序策略来检测病毒并确定其特征，为预测疫苗有效性和免疫逃避提供了重要信息。GIS 还与国家机构合力遏制 H1N1 的蔓延，包括新加坡武装部队、新加坡卫生部、新加坡国立大学、DSO 国家实验室和陈笃生医院。相关成果发表在《新英格兰医学杂志》上，详述了如何制订策略，使得军营中的病毒感染率从 6.4% 降至仅 0.6%，并且确认爆发群体是否孤立或关联。



H5N1 禽流感病毒
检测试剂盒

优秀人才杰出的研究人员，培养了新一代的基因组学科学家。我们是许多大规模合作研究的核心节点，目标是联合学术界和产业界的科学家。

为了确保对新加坡和世界的持续响应力和相关性，GIS 在 2019 年启动全面战略审查，以确定关键目标产业，预测新兴的颠覆性技术，完善研究院核心能力强化的途径。我们将目标产业与国家关键的优先事项和行业需求相结合，同时兼顾以生物多样性和气候变化为主的新“蓝海”学科。战略审查还考虑改进在人才管理、在职培训和促进性别多样性等环节中采取新举措。我们为每项活动确定进度里程碑，以方便定期审查，对公共资源的使用进行管理和问责，促成相应的决策，从而让研究院与内部路线图和 A*STAR 使命目标保持一致。在研究院路线图的指引下，GIS 将有能力在未来十年为国家作出贡献。



B 族链球菌
(GBS)

2015 GIS 与公共机构和地方医院合作调查在新加坡爆发的生食淡水鱼相关感染事件。本次调查取得前所未有的成果，揭示B 族链球菌 (GBS) 与事件之间存在的因果关系，从而改进食品处理方法和预防措施，以应对联合国 (UN) 正在评估的未来类似疫情。

2020

COVID-19 疫情在全球蔓延，对此，作为新加坡国家战略的组成部分，GIS 采取措施，积极应对。在 GIS 测序平台和 POLARIS 临床测序团队的基础上，GIS 在三周内建立临床级诊断实验室，用于 COVID-19 检测，同时在“堡垒行动”中发挥领导作用，通过调动全 A*STAR 的力量，打造大规模的 COVID-19 检测设施，每天可进行 >10,000 次检测。



GIS 研究人员在堡垒诊断实验室召开
简要情况介绍会。



强大的团队和伟大的科学造就非凡的影响力

除了满足紧急公共卫生需求外，GIS 还将基因组学应用于其他重要的临床场景。

2013 年，GIS 建立了新加坡首个经 CAP 认证的新一代测序技术 (NGS) 设施 (POLARIS)。通过与新加坡儿童未确诊疾病研究 (SureKIDS) 计划 (2015 年) 等建立合作关系，GIS 加快对罕见儿科遗传病患者的诊断研究，让患者及其家庭免于昂贵的诊断之苦。此外，GIS 还通过全球大学和医院网络长期绘制眼科疾病的遗传学图谱。

2019 年，GIS 的新加坡群体基因组研究成果出现在权威科学杂志《细胞》(Cell) 的封面上。这项研究揭示东南亚主要民族的遗传多样性，为未来的精准医学研究奠定了基础。GIS 还获得用于基因组技术转化的行业标准 ISO 认证平台。



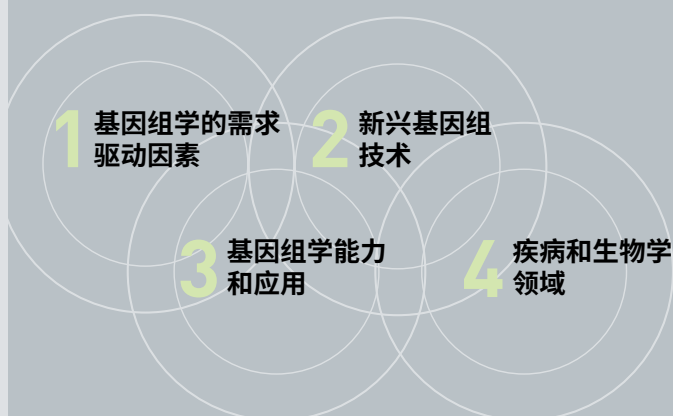
GIS 凭借其深厚科研底蕴，将最先进基因组技术运用于基因组医学、人类疾病建模、精准肿瘤学和数据科学等方面，在过去十年中成就了非凡的科学和健康影响力。在辉煌科研历史的基础上，此次战略审查旨在确保 GIS 的科学竞争力，在未来十年及更加久远的将来继续为国家目标和 A*STAR 的目标作出贡献。



包容性战略规划之旅

GIS 战略审查采取广泛的包容性方法，考虑过去的成就、现有的人才和能力以及国内外科学、生物技术和环境的变化。考虑到遗传多样性是群体健康的主要贡献因素，我们在战略审查过程中寻求利用多样性的力量，利用 GIS 研究人员、合作者、咨询委员会和广大科学界的丰富科技专业知识，来讨论和制定战略思想。GIS 三分之一以上的人员积极参与此次审查，包括反映研究院专业知识、性别分布和工龄统计的代表委员会。我们还与 A*STAR 高层管理人员进行磋商，以确保重点关注与 A*STAR 整体使命和国家需求相关的研究、产业和创新举措。

参与审查的人员评估了 4 个大类





“领先一步务虚会”，
2019 年 10 月。

这些类别又进一步细分为 14 个专题领域。第一大类分析基因组学的发展和驱动因素以及创新/企业/行业参与方式。为了调查 GIS 如何解决这些驱动领域的挑战，我们探讨测序平台、IT 平台、群体基因组学/精准医学和从头测序方面的改进。第三大挑战是让 GIS “超越基因组”，包括表观遗传学、表观转录组学、单细胞技术和空间转录组学。最后，第四大类涉及核酸疗法、癌症/肿瘤学、眼科和青年科学家人才管理的有关战略。我们为 14 个专题领域制订具体里程碑，来跟踪已实现的进度。

在战略规划过程的中途，2019 年 10 月组织了一次“领先一步”务虚会以确认取得的进展。务虚会的作用是评估 70 名 GIS 成员组成的 14 个委员会的合作情形，确定共同的主题，拟订董事项目。

务虚会还提出了解决人力资源、工作人员培训和人才管理等事项的新举措。会议还指出，在未来十年内，GIS 人口结构将发生变化，强调工作场所的多样性和包容性。会议达成共识，GIS 需要加强对工作场所多样性的认识，建立适当的框架以减少社会和性别不平衡，改善对父母辈的支持。

我们将在完成战略审查草案后请求外部关键意见领袖对战略规划过程提供支持，实现其他层面的无偏差审查。参与的本地和国际专家跨越多个学科，包括学术界、医疗保健、政府、生物技术公司和初创企业。在两个月期间，我们征询相关意见和见解并将其纳入 GIS 战略框架。通过咨询，GIS 对新加坡的价值得到重新确认，同时确定加强和建立伙伴关系的途径。外部顾问也对 GIS 提出挑战，要求它在未来十年内争取达到更高的水平。

GIS 正在大步前行。我们拥有辉煌过去；然而，GIS 真正的挑战还在前方。此次审查为 GIS 制订了路线图，利用现有优势对科研计划进行微调，同时面向关键新兴领域分配资源。战略路线图还可以确保 GIS 与 A*STAR 的使命目标保持一致，忠实于其核心使命，**为了建设更加美好的世界，解读、揭秘和编写 DNA。**

全新 GIS 战略框架

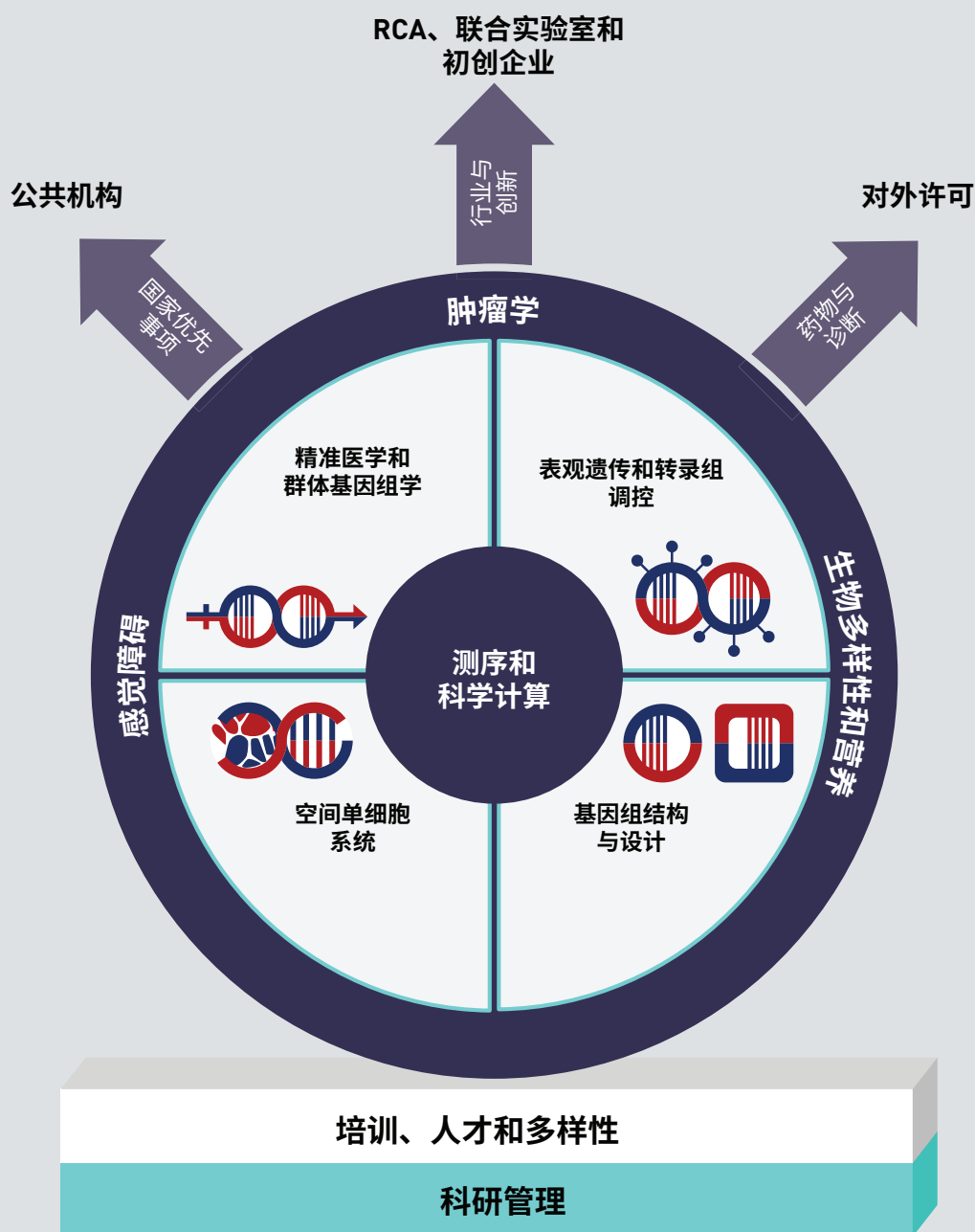


图 1. GIS 2030 战略路线图



GIS 将采用五要素战略框架（图 1）。

1 核心要素是，GIS 将继续为“基因组引擎”投入核心资金，提高其新一代测序技术和科学计算能力。GIS 将不断升级和获取最新的基因组技术，推动 GIS 研究人员和合作机构实现科学突破。GIS 作为国家级数据管理者发挥着越来越重要的作用，它将凭借日益强大的计算能力和经济效益，将解决基因组学和疾病生物学方面的海量数据挑战。

2 路线图的第二要素包括四个“核酸领域”：精准医学和群体基因组学、表观遗传学和表观转录组调控、空间系统和单细胞系统、基因组结构和设计。GIS 将在这些领域为亚洲精准医学奠定基础，目标是利用个性化的基因信息为患者提供最佳治疗药物。除了遗传密码以外，GIS 还将探索遗传密码和 RNA 化学修饰、基因组三维排列以及复杂器官内单细胞水平信息，这些信息可以揭示疾病的起始和发展机制。此外，GIS 将探索遗传密码的编辑和编写的新兴技术，用于开发新的应用和医疗保健解决方案。

3 第三要素描述 GIS 将与主要利益相关机构合作研究的疾病和生物领域。GIS 已在肿瘤学和神经感觉失调（例如眼科）方面建立优势，此外还将发展解决新兴“蓝海”挑战的能力，例如生物多样性和营养、应对气候变化、到 2030 年满足新加坡食品安全需求等（左侧图 1，GIS 2030 战略路线图）。

4 第四要素规定 GIS 将如何继续善用自身的优势来完成国家优先事项。

上述事项通过与公共机构合作、行业参与以及签订研究合作协议 (RCA)、联合实验室和初创企业的等创新举措来实现。

GIS 参与前沿科学研究，对外授予新技术许可，以推动治疗和诊断方法的发展，为医疗保健需求提供新的解决方案。

5 第五要素即人员，是路线图的根基。GIS 寻求赋能人力资本、人才发展和多样性。研究管理部门为研究院基本日常职能提供支持。GIS 致力于保持对新一代科学家和创新者的吸引力。通过解决人力资源挑战，GIS 旨在为新加坡未来在基因组科学领域的长期成功提供强大的人才基础。

基因组学的国内和国际需求驱动因素

战略评审从科学需求和行业利益两个不同的角度研究趋势和变化，分析基因组学的需求驱动因素。

科学驱动因素和知识缺口

为了更好地了解全球范围内的科研趋势，我们通过 SciVal (Elsevier) 查看基因组学相关的同行评审出版走向。过去十年（2009-2019 年）的文献回顾表明，基因组学相关研究数量大幅增加，特别是

核苷酸测序、计算生物学和癌症相关的研究。在基因组学相关研究中，微阵列的使用也在明显减少。不再使用微阵列的趋势可能表明，随着测序价格降低，在更大规模的全基因组分析中越来越多地通过新一代测序技术满足转化研究的需求。

EMULSION-Novo Nordisk 亚洲非酒精性脂肪性肝病 生物标志物实验室 (ENABL)

EMULSION-Novo Nordisk 亚洲非酒精性脂肪性肝病生物标志物实验室 (ENABL) 是专注于发现脂肪肝新型生物标志物的联合研究中心。作为非酒精性脂肪性肝病跨学科系统和多组学整合计划 (EMULSION) 诊断和治疗国家科研平台的一部分，本合作研究将有助于了解新加坡和亚洲的非酒精性脂肪性肝病情况。这项联合研究与一家在创新和糖尿病护理方面领先的全球医疗保健公司 Novo Nordisk 合作开展，目标是加快发现非酒精性脂肪性肝病治疗和诊断的新策略和解决方案



左起：黄学晖教授 (Ng Huck Hui) (研究计划联合首席研究员兼 A*STAR 生物医药研究理事会助理总裁)、陈文炜教授 (Patrick Tan) (GIS 院长)、Karin Conde-Knape 博士 (诺和诺德公司副总裁)、Ivan Formentini 博士 (诺和诺德副总裁) 和 Dan Yock Young 副教授 (联合首席研究员兼 NUS 医学系主任)。照片拍摄地点：GIS EMULSION-Novo Nordisk 亚洲生物标志物实验室 (ENABL)。

全球资金趋势分析可以作为生物学各领域未来研究需求的指标。2020 财政年度获得最多拨款的疾病领域包括临床研究、遗传学、疾病预防、神经科学、生物技术、癌症和传染病。值得注意的是，这七大疾病领域自 2016 年以来排名保持

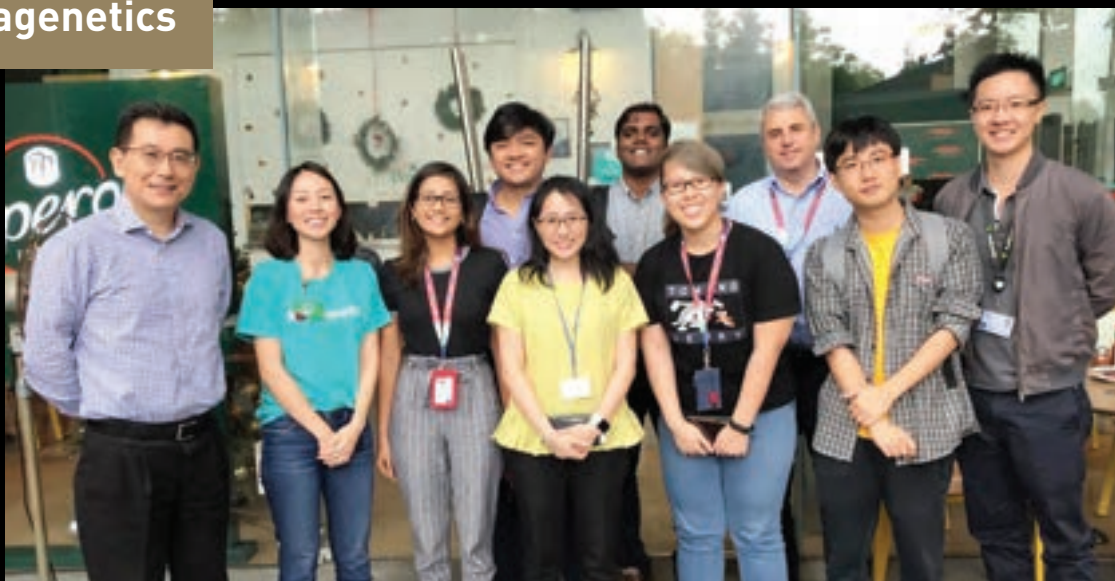
稳定，表明它们受到持续关注。根据出版趋势，美国国立卫生研究院 (NIH) 的 World RePORT 记录也能证明基因组学相关技术的使用次数增加，并且关注的重点是解决转化研究需求。



行业和商业驱动因素（初创企业、生物科技企业和跨国公司）

此外，对于表现突出的现代基因组学相关市场开展规模和增长率分析。

Nalagenetics



Nalagenetics 是一家起源于 GIS 的医疗技术公司，主要从事个性化处方。这家公司的使命是面向亚洲人进行可操作、具有成本效益的药物基因组学 (PGx) 测试。在美国，百分之八的住院由药物不良反应 (ADR) 所致，这也是美国第四大死亡诱因。尽管 30-70% 的不良反应与遗传因素有关，由于价格过于昂贵，且未能在本地人群中进行证实，药物反应的基因检测 (PGx 检测) 在发展中国家并未得到广泛实施。因此，Nalagenetics 正在开发 PGx 检测技术，价格比当前使用的其他产品便宜五倍，提供将遗传学与实际证据结合的临床决策支持，以获得更好的处方。

新加坡 Nalagenetics 团队。 第 1 排左起：Liu Jianjun（联合创始人、超级顾问）、Levana Sani（联合创始人、首席执行官）、Anar Kothary（高级产品开发官）、Astrid Irwanto（联合创始人、首席运营官）、Jocelyn Tan（高级产品开发官）、Minghen Tan（高级生物信息学专家）、Zhihao Tan（遗传学和 QARA 负责人）。第 2 排左起：Fadhli Adesta（产品与患者护理经理）、Sashiraj Chandrasekaran（高级软件工程师）、Alexander Lezhava（联合创始人、超级顾问）。

精准医学是最大的细分市场，规模 800-900 亿美元，复合年增长率 (CAGR) 15%-20%。基因组读取（例如测序）和编写（例如合成生物学、寡聚物合成等）也是重要的细分市场，规模分别为 300 亿美元和 500 亿美元，年复合增长率分别达到 15% 和 30-45%，目前大部分支出已投入科研市场。

最重要的未来细分市场包括单细胞和基因组编辑技术。单细胞技术和结构生物学形成规模 180 亿美元的市场，年复合增长率 15%-20%。基因组编辑市场（例如 CRISPR 技术）规模 100 亿美元，年复合增长率 15-20%。根据预测，这两个领域将迅速超过其他增长较慢的细分市场。

农业市场规模大（3400 亿美元），但截止目前，GIS 在很大程度上未能充分开发这一行业。此外，国家越来越重视粮食安全（详见第 69 页：生物多样性和营养），这是一个潜在的新研究领域，研究院将与合作伙伴合作研究新加坡和亚洲的相关植物和物种。

表观遗传学和微生物组都是高增长率的利基市场。虽然二者的市场份额相对较小（分别为 13 亿美元和 5 亿美元），但它们的复合增长率高达 13% 和 22%，有可能成为重要的基因组学细分市场。

皮肤微生物组

皮肤健康与生活在皮肤上不同类型和状态的微生物有着复杂的联系。然而，健康皮肤微生物组的定义目前尚不清楚。在新加坡基因组研究院和新加坡皮肤研究院的推动下，亚洲皮肤微生物组项目 (ASMP) 汇聚了位于新加坡皮肤生物学和微生物组研究前沿的研究人员和临床医师。该项目聚焦亚洲人的皮肤类型，旨在开发和应用一套技术，用于揭示皮肤微生物组和皮肤健康之间的复杂关系。我们将努力推动新型临床干预措施的研发，改善皮肤健康。

为了评估基因组学的未来需求驱动因素，我们还对初创企业上市和风险投资趋势进行了分析。在过去十年后半段创立的生物技术初创企业基本上以“数据”为关键词，这反映出大数据和机器学习的重要性。2017-2019 年创立的 814 家初创企业中，13% 的企业经常采用遗传学、基因组学、转录组学或其他组学技术为各种人工智能 (AI) 平台提供动力。作为其人工智能和深度学习计划的一部分，苹果、亚马逊、谷歌和微软努力进军医疗保健领域，由此可见，大数据和人工智能在医疗保健领域变得越来越重要。组学数据预计将对企业改进医疗保健深度学习模型的重要性日益增加。

治疗 (38%) 和诊断企业 (17%) 占有基因组学初创企业的半数以上，56% 的治疗初创企业是基因治疗企业。这一比例与所有其他生物技术初创企业相似，表明投资者仍在积极寻找治疗和诊断领域的投资机会。

战略评审时还注意到，在治疗、诊断、分析软件、农业和直接面向消费者的产品等不同领域，微生物组初创企业的数量越来越多。鉴于微生物组领域正处于起步阶段，预计微生物组研究将继续提供新的见解，并创造出更多基于微生物组的资产分拆。

政策和监管驱动因素

发达国家，包括新加坡在内，都面临着快速的人口老龄化。全球人口结构变化带来社会和经济挑战，因此需要公共政策和监管框架进行响应性和预测性的改变，以推动新型解决方案的开发。A*STAR 也

在强化健康和经济目标，以满足新加坡的需求。作为新加坡和 A*STAR 的重要基因组学研究院，GIS 将继续利用基因组技术满足政策和监管需求，为 GIS 2030 年国家和 A*STAR 目标的达成作出长期贡献。

国家精准医学项目 (NPM)



新加坡国家精准医学计划的 SG10K_Health WGS 项目旨在对 10,000 名新加坡人进行基因组测序。我们在预算范围内提前实现这一目标，从新加坡一些项目（NTU、NUS、SingHealth、SERI、TTSH 和 SICS）各类人群中交付 >10,000 条序列。此后，我们的团队扩大最初的范围，将提供约 10,000 份与这项计划 WGS 部分参与者匹配的甲基化图谱。计划的成功归功于新加坡卫生和生物医学研究界所有支柱部门的全力合作。

SG10K 团队赢得了 2018 年 GIS 超级团队奖。

向 GIS 2030 进发

基因组学和其他组学技术的重要性持续凸显，并且越来越多地用于满足转化研究需求。精准医学、单细胞技术和基因组编辑是重要的基因组学市场领域。农业是一个值得探索的大市场。虽然表观遗传学和微生物组是较小的细分市场，但其高增长率表明，它们不应被忽视。我们对基因组学创业

前景的分析证实了这一结论，分析揭示，大多数初创企业专注于治疗和诊断，而微生物组初创企业的数量在增加。人工智能、机器学习和数据分析对于基因组学和其他组学海量数据的分析也越来越重要。GIS 拥有许多领域的知识，并且将在这些领域现有优势的基础上维持核心专长。

核心 基因组学 引擎

18

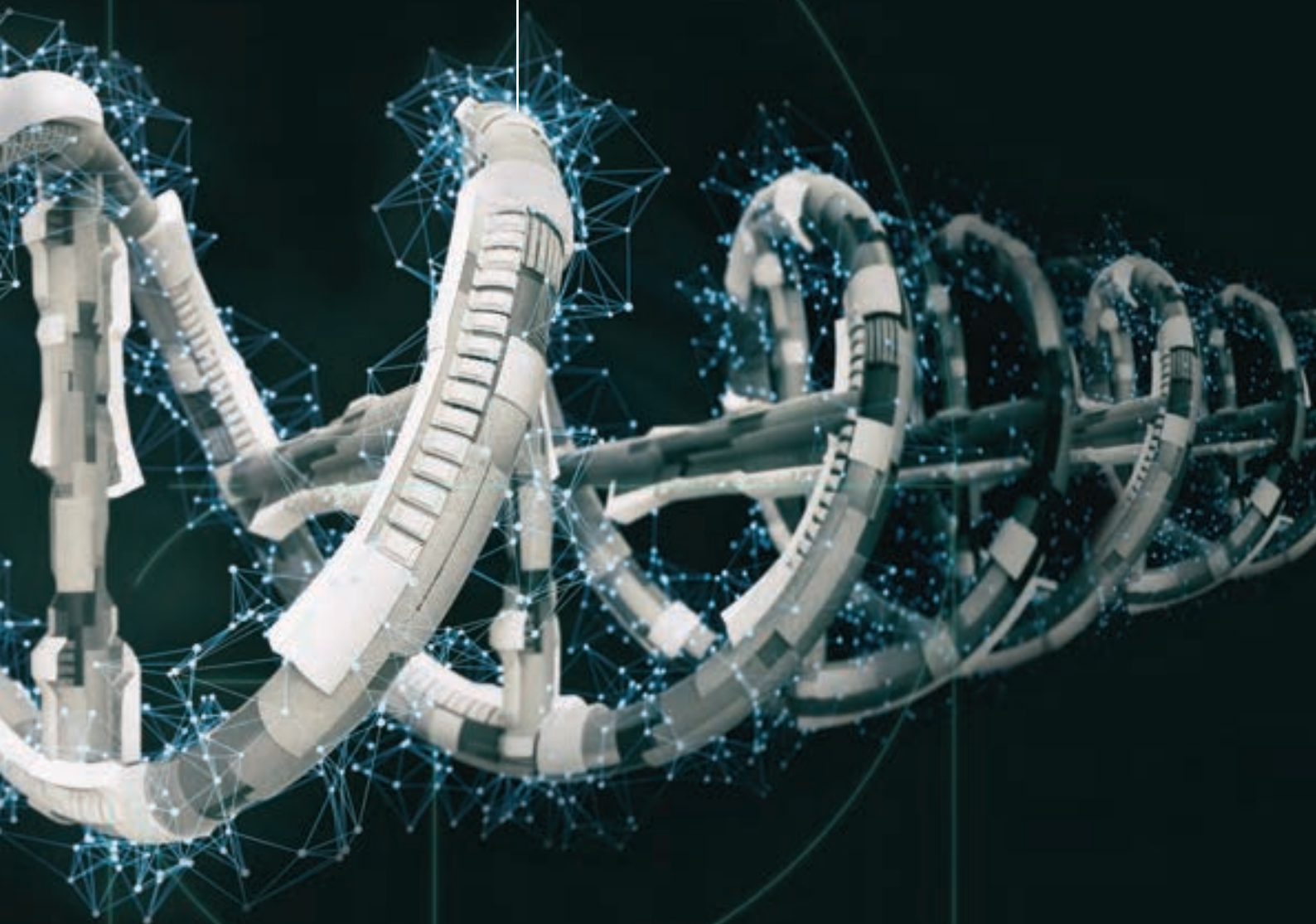
测序平台

- ◆ 测序平台简介
- ◆ 测序平台的需求驱动因素
- ◆ 现有优势和机会

22

基因组学科学计算平台

- ◆ 科学计算简介
- ◆ 科学计算的需求驱动因素和机会



测序平台

利用新一代技术对核酸（DNA 或 RNA）进行高通量测序，提供的大量序列在研究和诊断开发方面存在着许多应用机会。GIS 的测序平台提供最先进的仪器，价格合理，成本效益非常高。我们明确规定面向所有用户开放。

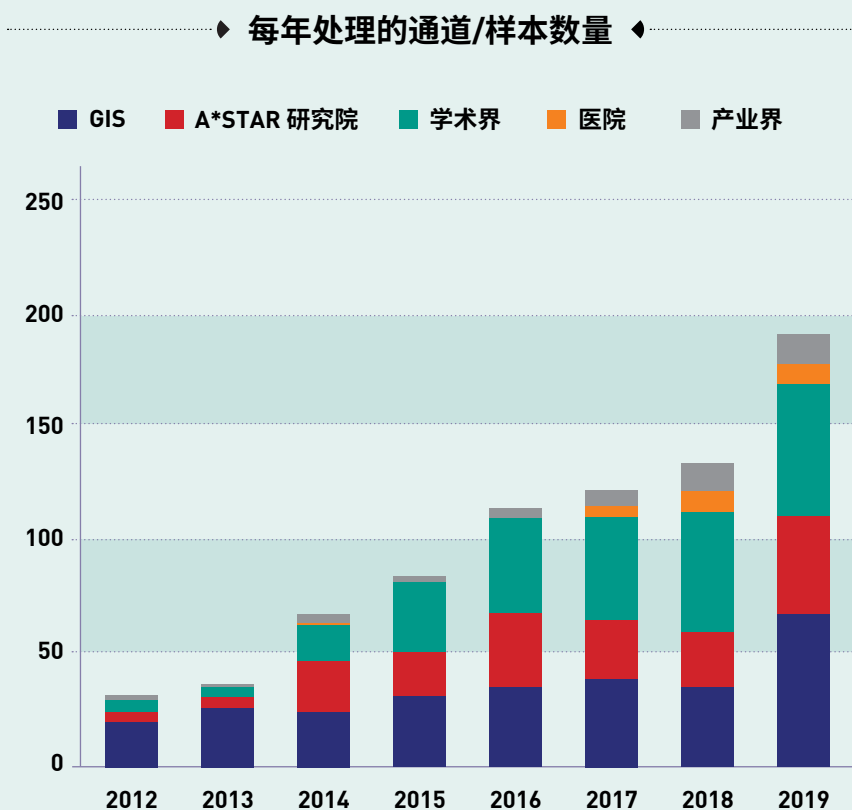
测序技术是满足诸多研究人员测量研究标本 DNA 和 RNA 变异需求的核心要素。大致来说，目前测序平台的应用包括：

- ◆ 人类遗传学研究（包括人体样本）
- ◆ 非人类遗传学研究（涉及植物和动物的生物多样性项目）
- ◆ 单细胞基因组学
- ◆ 癌症基因组学
- ◆ 基因编辑 (CRISPR) 筛选系统的验证
- ◆ 病原体爆发监测/环境群体感应
- ◆ 用于食源性病原体的毒理学和特征分析、食品确证、发现新食品来源过敏原的测序技术
- ◆ 开发新测序技术（例如长读测序）以满足未来的技术需求

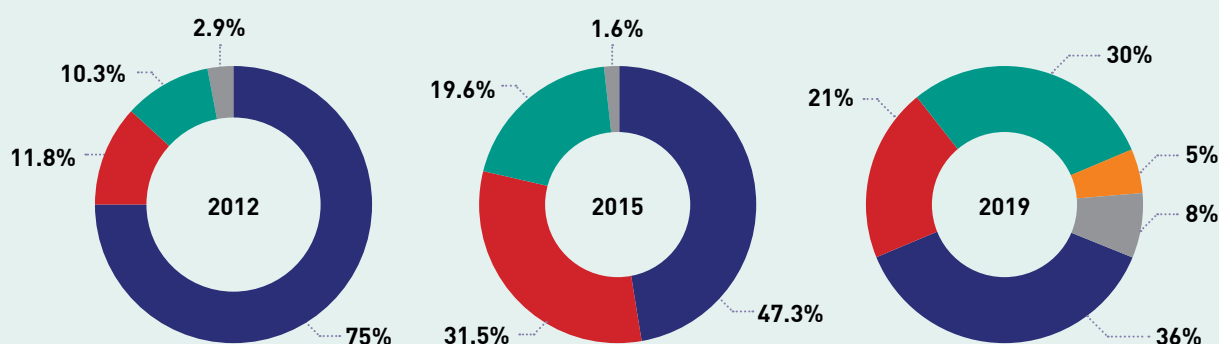


测序平台的需求驱动因素

在全世界范围内，对新一代高通量测序技术的需求正在成指数级增长。这要归功于国家生物样本库的全基因组测序工作、RNA 测序工作和全基因组亚硫酸氢盐测序的增多。测序技术存在不同的需求驱动因素，包括公共、学术、产业和医疗机构的生物样本测序需求。根据我们的观察，GIS 测序平台的用户基数正在迅速发生改变，下面是 2012-2018 年的用户统计图表。



上图 1. 2012-2018 年按用户分组的测序通道数量



上图 2. 2012-2018 年平台用户基数构成变化

学术界/医院
A*STAR 研究院
产业界
GIS

在此期间，虽然 GIS 测序平台吸引了越来越多的独特用户群体，但内部 GIS 用户的数量却保持相对稳定。这表明测序平台不断面向更为

广泛的用户生态系统扩展服务——包括 A*STAR 研究院、大学、产业界和医院。

现有优势和机会

作为新加坡最早采用高通量基因分型和新一代测序平台的组织之一，GIS 有机会使用一套日益精密的测序仪测试优化各种测序文库制备方法。因此，GIS 能够开拓创新方法，提高效率和降低成本。



华大智造超高通量测序系统 DNBSEQ-T7。

GIS 测序核心是持续保持国际竞争力的平台，可以实现：



◆ 面向所有用户提供最先进的仪器和技术



◆ 用户的强烈信任



◆ 成本效益和最大程度的成本节省



◆ 向用户和合作者成功交付项目成果。在过去五年中，平台已在全世界范围内通过 100,000 多个独特的样本完成全基因组基因分型。

我们已确定测序平台的一些机会，包括：



◆ 为国家精准医学计划 (NPM) 第二阶段作出贡献，计划对 >100,000 名新加坡人进行全基因组分析。GIS 可借此机会对全新的大规模国家计划贡献 15 年以上的基因组研究经验。GIS 在大数据（参数、约束和要求等知识）、最小化错误的样本处理和其他领域的整体经验可用于制订 NPM 顺利实施全基因组测序的协议。



◆ 我们在亚洲率先采用牛津纳米孔长读技术，为 NPM 项目的长读测序提供机会，可以实现国家资源的另一个维度——全基因组结构变异。我们还预见，该平台将有很大的机会成为牛津纳米孔长读技术的区域服务提供商。



◆ 我们与具有中等到大规模潜在测序需求的公共和研究机构建立更为密切的合作关系（例如疾病研究领域的癌症和心血管、神经系统和眼科疾病、环境病原体感应和食品安全）。这些“示范项目”将有助于进一步增强双方的信任，分享基因组测序在日常生活中的效用。



◆ 我们拥有与商业测序供应商 Macrogen Singapore 和 NovogeneAIT 合作的优势，以提供具有成本效益的商品化高通量测序（例如 HiSeq4000 和 NovaSeq6000 最大读长为 2x151-bp）。因此，测序成本与 2019 年相比降低了 60%。

基因组学科学计算平台

科学计算是基因组学的核心。有了强大的科学计算平台，才能整合和分析大量复杂的数据集，实现对生物进程和疾病更为完整的系统级理解。

科学计算的需求驱动因素和机会

科学计算是 GIS 几乎所有研究项目的重要支柱。这些项目依赖于科学计算整体提供的服务，包括从 PB 级长期数据归档到实现群体规模联合变体识别。可靠和强大的科学计算对于 GIS 领导和参与大型研究项目和合作至关重要。

为了成为新加坡基因组数据托管人，GIS 将获得新的能力（例如，安全、符合标准的大规模数据共享），以推动 GIS 科学计算在新加坡国内外成为一流的平台。

此外，在新加坡，GIS 科学计算平台已拥有独一无二的经验和技能。该平台可以说是唯一能够支持 PB 级基因组学研究和分析的本地实体。

GIS 科学平台具有与产业界合作的潜力，特别是超大规模的组织 and 解决方案供应商。我们可以预见，通过制订联合开发计划，GIS 和潜在的行业伙伴将产生协同效应。

GIS 科学计算平台包括三个团队。第一个团队负责管理高性能计算，并作为 GIS 计算集群和 PB 级数据存储的系统管理员。第二个团队负责应用程序。该 DevOps 团队负责内部系统，例如 NGS LIMS (ELM) 和我们的科学数据档案。目前，应用团队正在构建 GIS 的云兼容性和能力。第三个团队建立和维护各种生物信息学管道。此外，该团队还协助开展通常需要二次分析的研究项目（例如变体识别）。

科学计算平台的下属团队起初是不同功能的独立团队。随着 GIS 对存储和计算需求的增长，该平台演变成涵盖这三大业务领域的综合实体，以满足 GIS 的科学计算需求。我们正在不断开发和提供更多的综合方法来满足这些需求。

为了处理 GIS 研究项目和合作产生的大规模数据，我们还使用 A*STAR 计算资源中心 (A*CRC) 的基础设施以及国家超级计算中心和云计算服务。借助科学计算平台建立的基础设施，GIS 的团队为国内和国际的研究协会作出贡献，对基因组在人类疾病中的作用提供新的见解。

亚马逊云服务 (AWS) 和 nf-core

GIS 紧跟测序技术和分析算法进步的节奏，是计算技术的早期采用者。在过去五年中，GIS 与 AWS 合作引领云计算在基因组学研究中的采用和实施。GIS 对测序技术的早期采用已实现基因组学在整个新加坡生物医学生态系统中的传播。当前，GIS 同样也在向其他研究和科学界传播云计算方面的早期专业知识。相关

案例包括与 AWS 共同开发聚焦基因组学的云计算培训课程，以帮助现有的基因组学研究人员过渡到低成本、大规模和高安全性的云计算。随着基因组学和数据分析在研究界取得进展，GIS 将继续通过类似的宣传和培训分享计算专业知识。

GIS 也在利用其云计算专业知识推动基因组学管道创新和改进。云原生无服务器计算由亚马逊云服务 (AWS) 在 2017 年首次推出。GIS 与 AWS 共同开发变体识别管道，以展示如何将该技术应用于基因组学。这项开发允许基因组学科学家存储数据，减少人为错误，并实现效率更高的应用。合作成果包括在 AWS 网站上设立一个专栏以及 2018 年 AWS 峰会上的主题演讲。

为了简化基因组数据分析，GIS 与 SciLifeLab 合作开发出 nf-core，它是社区策划的管道储存库，可以消除重新部署知名基因组数据分析管道的需求。《自然生物技术》期刊对这项合作做了详细报道。

重点项目

GIS 的传染病研究

传染病的易感性可能涉及通过基因组查询可识别的遗传变异。然而，还存在第二维度的复杂性——源自病原体的“第二基因组”。同样，“表型变异性反映遗传差异”这一基本主题也适用。研究传染病病原体会造成额外的挑战，因为医学上重要的病原体种类比它们所感染的人类宿主更加多样化。此外，病原体之间的差异可能跨越整个生命多样性。传染病成为 GIS 基因组结构和设计领域的自然选择，其中“任何基因组、任何分析、任何规模”主题对于病原体行为研究最为重要。

功能基因组学方法对于传染病研究也非常有用。目前使用的许多高通量技术（甚至在人类系统中）最初都是在微生物系统中开创或源于微生物系统，因为这些系统在遗传操作和技术上存在着固有的优势。这些技术包括使用大规模诱变和筛选（包括使用转座子）、比较基因组学和比较功能基因组学，以及基于 CRISPR 的技术。近期，单细胞基因组学为同时探索宿主和病原体的基因表达提供了新的视野，在上述遗传易感性上叠加了一个动态交互层。



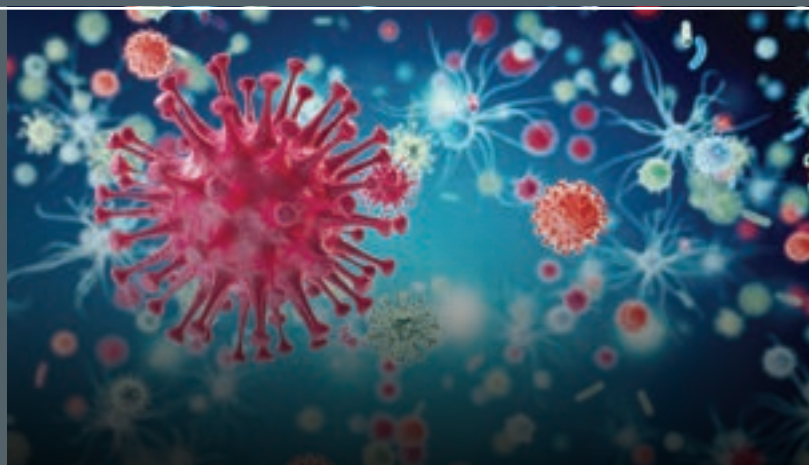
GIS 传染病研究的重要性

自 GIS 成立以来，新加坡经历过几次大规模传染病爆发，包括 SARS、H1N1、B 族链球菌、寨卡病毒和最近爆发的 COVID-19。因此，传染病研究是新加坡卫生和生物医学科学战略的一大支柱。GIS 提供的基因组学专业知识在对抗这些传染病爆发时发挥了关键作用。重要的是，基因组学目前是检测和追踪疫情的黄金标准技术。进一步研究传染病基因组学对于新加坡乃至全世界为下一次不可避免的爆发做好准备至关重要。对所有生物和学科的普遍适用性意味着基因组学超越了人类健康，扩展到食品安全和环境监测等领域，特别是与水相关的领域。

GIS 传染病研究亮点

GIS 已制订积极的疫情检测和分析研究计划。这些计划聚焦对于整个国家和地区重要的疾病，但也提供适用于几乎所有病原体研究的通用平台。研究的脉络可以追溯到 2003 年 GIS 在 SARS 疫情早期起到的作用，随后通过多年的合作研究对抗登革病毒。GIS 最近的传染病研究亮点包括合作研究调查本地医院爆发的疫情、寨卡病毒的爆发以及鱼生相关的 B 族链球菌爆发。

GIS 拥有新加坡为数不多的分子发病机制实验室，该实验室采用现代功能基因组方法进行细菌研究，将基因组学与体外和体内感染模型相结合。GIS 传染病研究的独特之处在于能够协调发展与之相匹配的实验和计算方法，以便能够同时分析体内感染期间宿主和病原体的基因表达。这一研究组合不仅涵盖宿主-病原体相互作用的分子机制，还包括抗生素耐药性，即现代医疗系统和社会的另一大死亡威胁（除了疫情以外）。



传染病研究的迫切问题

传染病研究亟待解决的两大问题是疫情风险和抗生素耐药性。前者的证据是 COVID-19 疫情的大爆发，它在短短几个月内席卷整个世界。更早、更快、更广泛的基因组学能力是全世界人类为减轻当前和未来大规模流行病和疫情爆发威胁而明确需要的关键升级。GIS 当前的疫情检测和分析研究与基因组测序成本的持续下降趋势完全吻合。一项关键工作是提高自动化程度和规模，允许新加坡的其他政府机构（例如新加坡卫生部、新加坡食品局和新加坡国家公园管理局）能够利用这些能力。

抗生素耐药性的威胁是一个影响广泛的跨行业 and 全社会问题。为了取得解决方案，我们需要关键的经济、社会和政策工具。将基因组学用于传染病研究对新药开发的传统路径有所帮助，或者可以提供替代性的新策略来扭转抗生素耐药性的趋势。这一问题需要采取两种方法，任何一个机构不可能单独给出解决方案。GIS 传染病研究组合保持为国家和全球作贡献的能力，既要满足对新抗感染疗法的需求，又要采用进化和合成生物学技术降低抗生素耐药性的替代战略。

重点项目

堡垒行动—— GIS 对 COVID-19 疫情 的响应



2020年4月7日，新加坡卫生部向A*STAR求助，要求建立大规模 COVID-19 检测设施，将其作为提高全国疫情检测能力的整体国家战略组成部分。

新加坡政府最高层认为，提高全国疫情检测能力是国家恢复经济和社会正常状态的重要步骤，因为这样做可以让医院诊断设施恢复常规的临床检测（针对其他疾病），方便重复轮流检测，允许对高危人群进行筛查，并开放国际旅行。

作为对这一迫切需求的回应，A*STAR 责成 GIS 牵头“堡垒行动”，全力投入“堡垒诊断实验室 (SDL)”建设。凭借临床级诊断检测方面的专业知识，例如 POLARIS、高通量基因组学和数据信息学，GIS 的 150 多名员工与 A*STAR 其他研究院 (DxDHub、ARTC/Simtech)、战略合作伙伴 NUHS 以及淡马锡控股的 100 多名同行合作建立了 SDL 实验室。GIS 团队在三个月内完成通常需要九个月才能完成的工作，迅速建立了中试规模的临床级实



验室 (SDL@GIS)，为主要设施开发临床工作流程，测试和优化新设备，并且为 SDL 工作人员制订培训计划，要求他们在工作时必须遵守严格的个人防护设备 (PPE) 环境和标准操作规程，以确保测试操作安全和准确。

GIS 团队还带头建设和装备 2000 平方米的 SDL 主要设施 (SDL@Nanos，BTI 团队提供协助)，开发后端信息，通过样品工作流程跟踪样品并将结果直接上报国家电子病历系统，同时与 SERC (ARTC/Simtch) 的同事合作开发新型机器人和自动化解决方案，以处理成千上万的样品。通过上述努力，SDL@GIS 和 SDL@Nanos 可以“投入使用”，分别从 2020 年 5 月和 7 月开始接收临床样本。三个月后成功完成主要任务，GIS 在 2020 年 10 月将 SDL 实验室的管理移交给独立的 A*STAR 团队。



基因组学领域

GIS 是可靠的新加坡基因组数据生产者、保管者和策划者。我们利用高质量测序和大规模基因组信息学核心能力，通过四个核酸领域的应用，对 A*STAR、新加坡，乃至世界产生影响力。

研究重点是四个关键核酸领域

- ◆ 精准医学和群体基因组学
- ◆ 表观遗传和表观转录组调控
- ◆ 空间系统和单细胞系统
- ◆ 基因组结构与设计

30

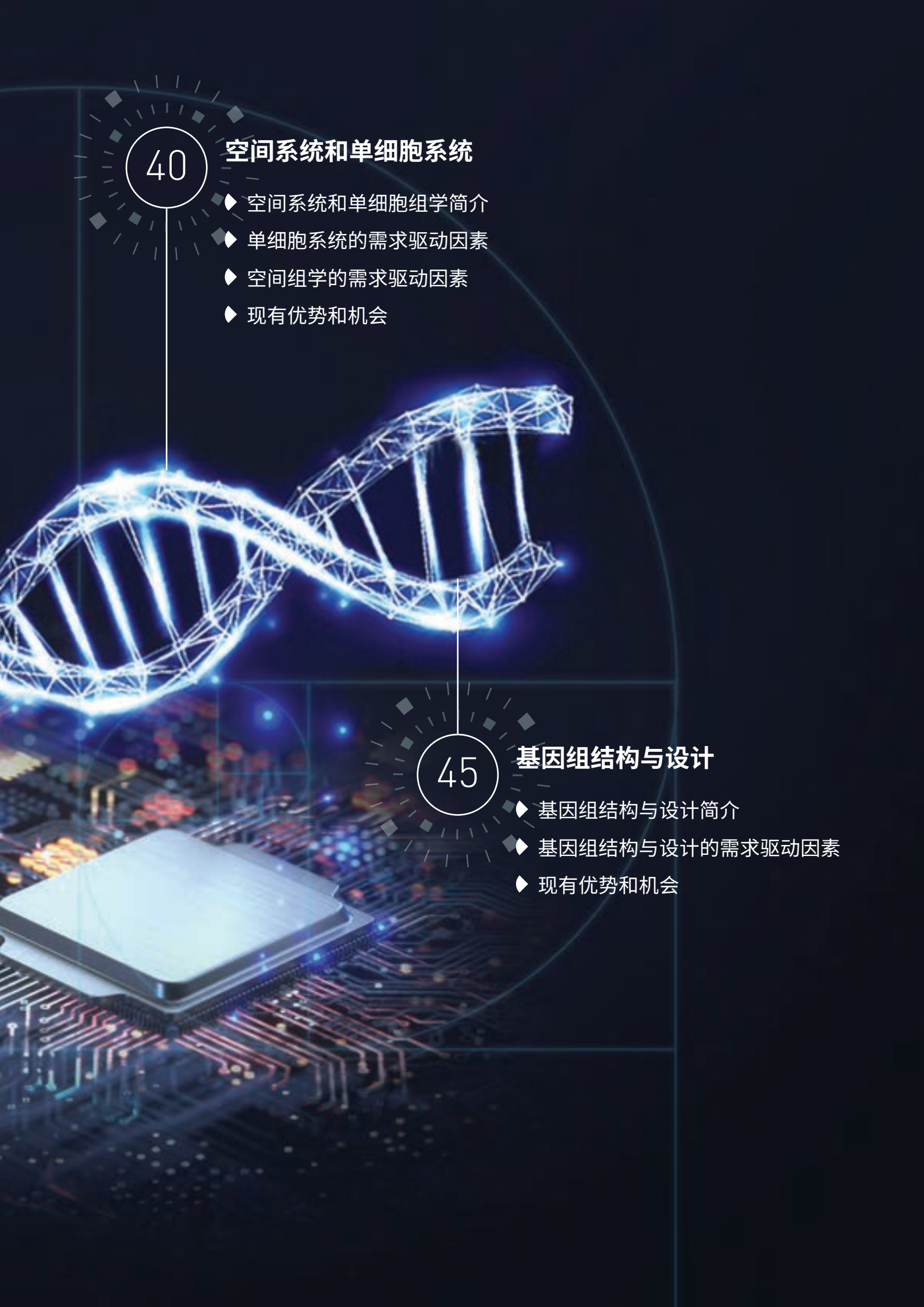
精准医学和群体基因组学

- ◆ 精准医学和群体基因组学简介
- ◆ 精准医学和群体基因组学的需求驱动因素
- ◆ 现有优势和机会

35

表观遗传和表观转录组调控

- ◆ 表观遗传学和表观转录组学
- ◆ 表观遗传学和表观转录组学的需求驱动因素
- ◆ 现有优势和机会



40

空间系统和单细胞系统

- ◆ 空间系统和单细胞组学简介
- ◆ 单细胞系统的需求驱动因素
- ◆ 空间组学的需求驱动因素
- ◆ 现有优势和机会

45

基因组结构与设计

- ◆ 基因组结构与设计简介
- ◆ 基因组结构与设计的需求驱动因素
- ◆ 现有优势和机会

精准医学和 群体基因组学

精准医学吸引了全世界的关注，许多国家已经开始着手制订国家级的精准医学 (PM) 计划，其中某些计划正处于不同的发展和实施阶段。亚洲拥有 40 亿居民，是世界上人口总量最多的大陆。然而，与欧洲相比，目前公共数据

库缺乏亚洲基因型数据。目前缺乏与临床表型相关的亚洲特异性遗传变异大规模控制数据库，这是亚洲精准医学的主要障碍，因为这些数据库对于避免因错误识别致病变种而导致的误诊和过度治疗至关重要。由于亚洲三大族

群（华裔、印度裔和马来裔）的大量存在，虽然新加坡国土面积不大，仍有独特的机会为全球精准医学研究作出贡献，为其他大规模的研究作出补充。新加坡获得的见解还可以产生适用于亚洲大国医疗卫生系统的产品和服务。

新加坡三大族群-印度裔、华裔和马来裔。

上述作品刊登在《细胞》杂志第 179 卷

2019 年 10 月 17 日第 3 期封面。

(插图: Gloria Fuentes -
The Visual Thinker LLP)

新加坡的其他优势也让其在精准医学方面具有国家竞争力。这些优势包括：强大的基因组学、工程和分析等机构能力，可随时用于实施精准医学；数据安全和标准方面值得信赖的国家声誉；采用独特国家标识符 (NRIC) 在不同的公共医疗系统整合医疗和研究数据集。新加坡拥有先进的医疗系统、训练有素且具有全球经验的临床医生，有利于创新的应用。新加坡的生物医学研究生态系统和国家平台已有 20 年的丰富历史，可以在治疗 and 诊断检测时运用精准医学的初步发现。



精准医学和群体基因组学的需求驱动因素

在人口老龄化、预期寿命延长、慢性病负担加重和新型疗法成本增加等医疗压力的推动下，新加坡的医疗支出不断增加。预计 2030 年公共医疗支出将比 2015 年增加 3.7 倍——这种增长方式不具备可持续性，需要新加坡的医疗机构在控制成本的同时接受可能改变服务的创新方法。国内国际初步医疗经济分析表明，精准医学具有改变不同患者即时医疗的潜力。包括：



- ◆ 在疾病过程可以逆转的时候，通过针对性的预防和健康促进，减轻晚期慢性病负担。



- ◆ 避免存在严重药物不良反应风险的个体出现并发症。



- ◆ 通过确定治疗受益最大的患者群体，缓解昂贵新疗法和治疗成本的上升。



- ◆ 加快对严重遗传病患者的明确诊断，从而降低诊断检测和治疗的费用。

从行业角度来看，许多企业也在积极投资精准医学项目，因为这些数据对于以下事项至关重要：

- ◆ 识别和验证新靶点。
- ◆ 加快药物开发（“速赢速败”）
- ◆ 确定可能对药物反应最好的患者群体。

现已确定，对于基于人类遗传学的靶点验证，药物成功的可能性要大两倍。大规模精准医学研究还可以促进本地的公私混合模式，用于种群级别的基因组测序，允许本地企业利用基本负载需求建立基础设施，培训人员，参与新业务竞争。在信息学领域，全球生物信息学市场规模预计在 2025 年底将达到 130 亿美元，目前，主要行业参与者都意识到数据分析将改变医疗和健康。大数据倡议也在推动人工智能在医疗领域的新应用。重要的是，该领域的标准尚未制定，不同的企业可以从相同的基因组数据中产生不同的临床结果。鉴于新加坡可以获得亚洲人的数据，因此可以取得打造“一流”平台的先发优势。



A*STAR 下属新加坡基因组研究院 (GIS)、新加坡免疫学组 (ISgN)、新加坡国家癌症中心 (NCCS) 和 KK 妇女儿童医院 (KKH) 的研究人员和临床科学家组成的团队已确定人类肝细胞癌 (HCC) 肿瘤生态系统的核心“胚胎”重编程。相关研究成果发表在科学杂志《细胞》上，题目是《内皮细胞肿瘤-胚胎重编程驱动肝细胞癌的免疫抑制性巨噬细胞》。左起：Florent Ginhoux 博士 (ISgN)、Jerry Chan 教授 (KKH)、Pierce Chow 教授 (NCCS)、Ramanuj DasGupta 博士 (GIS) 和 Ankur Sharma 博士 (GIS)。

现有优势和机会

自 2000 年成立以来，精准医学和群体基因组学已经成为 GIS 病研究的重点项目，GIS 内部遗传学实验室和相关外部实验室即为例证。

已确定的主要优势如下：



◆ 人类遗传学

GIS 发表了许多描述各种疾病特征的遗传结构的文章，特别是关于亚洲流行病的文章。涉及的主题包括识别严重药物反应有关的遗传变异、眼科和其他神经系统疾病有关的基因，以及免疫系统疾病。GIS 还加入若干国际人类遗传学协会，例如 2 型糖尿病、慢性肾脏病和乳腺癌研究全球伙伴关系。GIS 也是亚洲帕金森氏病、精神分裂症和青光眼协会的主要基地。



◆ 罕见的遗传性疾病和临床诊断

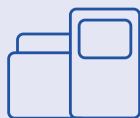
通过与临床伙伴密切合作，GIS 参与利用基因组测序加速对罕见未确诊遗传病儿童诊断的研究。截止目前，已有 100 名以上的儿童成功确诊。GIS 通过 POLARIS 计划致力于将基因组测序检测转化为临床级诊断应用，以供主流医疗机构实施。





◆ 精准肿瘤学

肿瘤学一直是精准医学的主要聚焦领域。GIS 在肿瘤学领域拥有诸多优势，包括识别癌症易感性有关的遗传变异；亚洲流行癌症的生物学专业知识，包括肺癌、肝癌和胃癌；以及在癌症患者临床纵向数据分析（液体活检）的国家协会中处于领先地位。GIS 对于单病例随机对照 (N-of-1) 试验也拥有丰富的经验，即使用类器官平台对癌症患者的反应进行建模。



◆ 基因组平台

GIS 开发和维护进行大规模基因分型和测序研究的核心平台，基本上已参与几乎所有大规模生物医学学术研究。GIS 与本地测序供应商建立公私合作关系，还面向新加坡生物医学界其他成员开放测序平台，以普及基础技术的应用。



◆ 亚洲人群基因组

GIS 率先创建最大的亚洲全基因组测序数据集，覆盖新加坡的三个主要民族。新加坡数据库包含近 10,000 名个体，与西方人口数据库对比，我们发现存在数百万个新的遗传变异体。这些参考数据库构成了亚洲精准医学的基础。





根据 GIS 2030 路线图，精准医学和群体基因组学将在以往优势的基础上，努力拓展可以对患者护理产生直接影响的新方向。相关活动将包括加强 GIS 在特定优势疾病领域的领导作用，在这些领域我们已经与领先的临床医生和疾病中心建立了密切的合作关系，同时，GIS 将继续参与国际协会并发挥领导作用。

核心生物信息学平台也将得到加强，以实现大规模数据库存储、维护和再利用，达成研究院作为新加坡基因组数据可靠管理者的愿望。具体而言，该领域旨在培养新的群体基因组学数据分析能力，例如：

- ◆ 多基因风险评估的测试和验证；
- ◆ 遗传变异数据与其他数字表型（例如电子健康记录和可穿戴设备）的整合；
- ◆ 使用人工智能和机器学习改善基因发现研究；
- ◆ 探索新型遗传变异，例如拷贝数变异和结构变异；
- ◆ 通过高通量功能检测（例如等位基因系列和饱和诱变）对胚系突变和体细胞突变进行综合查询，以辨别致病性和良性变异，确定导致机能改变的谱系内变异。

表观遗传和表观 转录组调控

包括人类在内的生物体有能力让基因“记住”过去发生的事情，例如饥荒，这种记忆可以塑造许多代以后的生物体行为。这种记忆并非主要通过 DNA 序列编码，而是在包覆 DNA 的组蛋白修饰中。DNA 和组蛋白修饰共同构成我们的表观基因组，即 DNA 序列以外的信息编码。除了 DNA 和蛋白质以外，RNA 分子转录后也可以被修饰，以调节基因表达。RNA 修饰的集合构成了我们的表观转录组。

表观遗传和表观转录组修饰在人类健康中发挥着广泛的作用。表观遗传修

饰可以通过营养、母体健康、致癌物和其他暴露来改变，以建立细胞记忆。由于它们在疾病中失调，表观遗传的 readers（识别特定修饰位点的蛋白因子）、writers（起修饰作用的蛋白因子）和 erasers（去修饰蛋白因子）是个性化医疗的潜在药物靶点。美国国立卫生研究院资助了两个大型项目（ENCODE 和表观遗传学路线图项目），以绘制人体不同细胞系和组织的表观遗传学标志物。虽然它可以加深我们对不同细胞表观遗传学标志物分布和变化的理解，但表观遗传学标志物在大规模人群如何调节仍有待研究，特别是亚洲人群。

表观遗传学的许多组蛋白标记及其相关的酶已确定，而表观转录组学则是新兴领域。迄今为止，已发现 150 多种 RNA 修饰。然而，这些修饰在 mRNA 中的多样性、分布、普遍性和功能仍远未明确。RNA 修饰与不同类型的癌症、神经系统疾病、代谢性疾病、心肌病和免疫学疾病有关。基础技术也在持续发展，以研究它们在人体细胞中的分布，了解遗传学、表观遗传学和表观转录组学在人类健康中的相互影响。



人体细胞转录组的彩色结构图—
由 WAN Yue 博士设计。

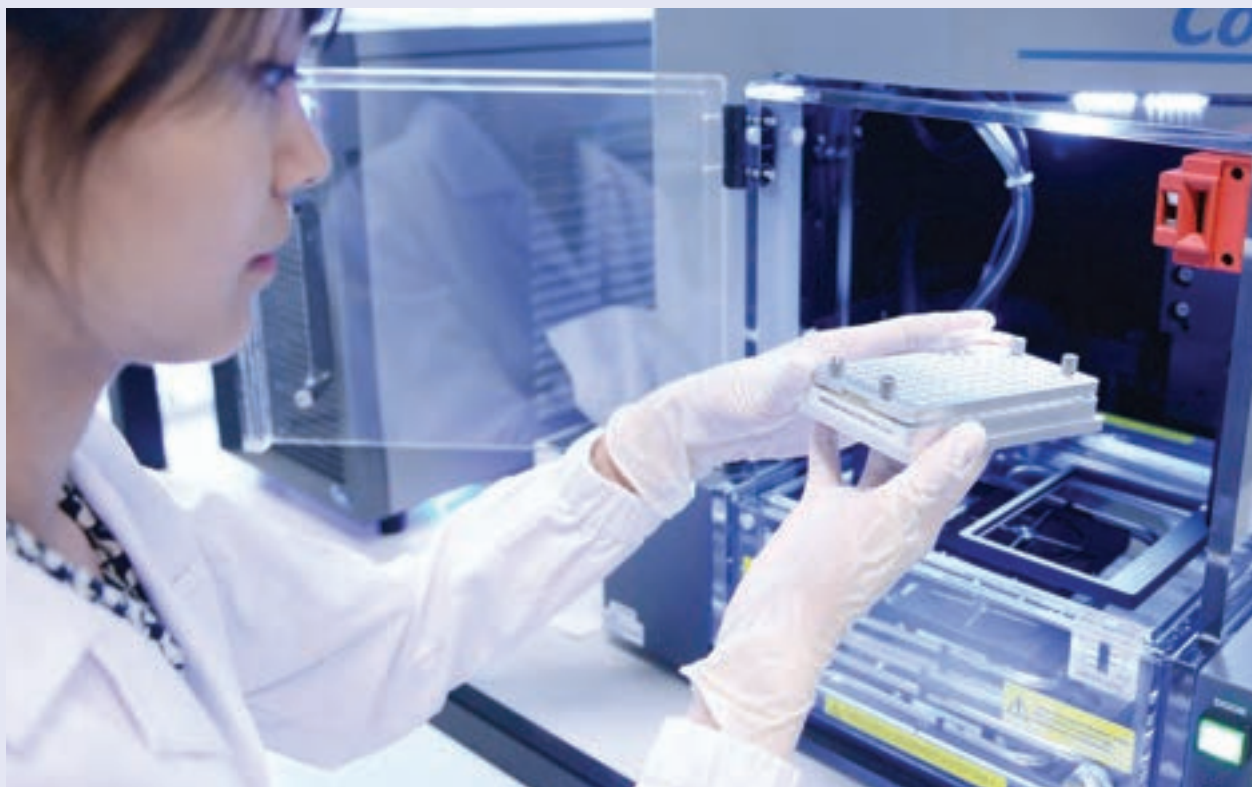
表观遗传学和表观 转录组学的需求 驱动因素

新加坡与其他发达国家相似，人口老龄化程度越来越高。表观遗传和转录组失调通常是癌症等疾病的基础，这些疾病的发病率随着年龄增长而增加，因此对新加坡社会而言，表观遗传和表观转录组疾病研究在未来几年可能会变得更加重要。DNA 序列不易受到影响，但表观遗传和表观转录组标志物是可逆的。标志物的动态性质以及不同人之间的疾病变

异和失调，使其可能成为良好的药物靶点。遗传学需要基因编辑程序，可能导致随后产生影响后代的种系变化，而表观遗传元素则不同，它可以使用常规的化学或分子实体进行修饰。只有单个个体中的相关体细胞才会成为靶点，因此表观遗传疗法是一种广泛适用的全面选择，可以为疾病治疗提供令人兴奋和有希望的替代方案。这种前景反映在表观遗传学药物和诊断技术市场规模的增长上，预计到 2024 年将超过 165 亿美元，年复合增长率达到 19.4%。全球老龄人口增加和 DNA 测序成本降低共同推动了对表观

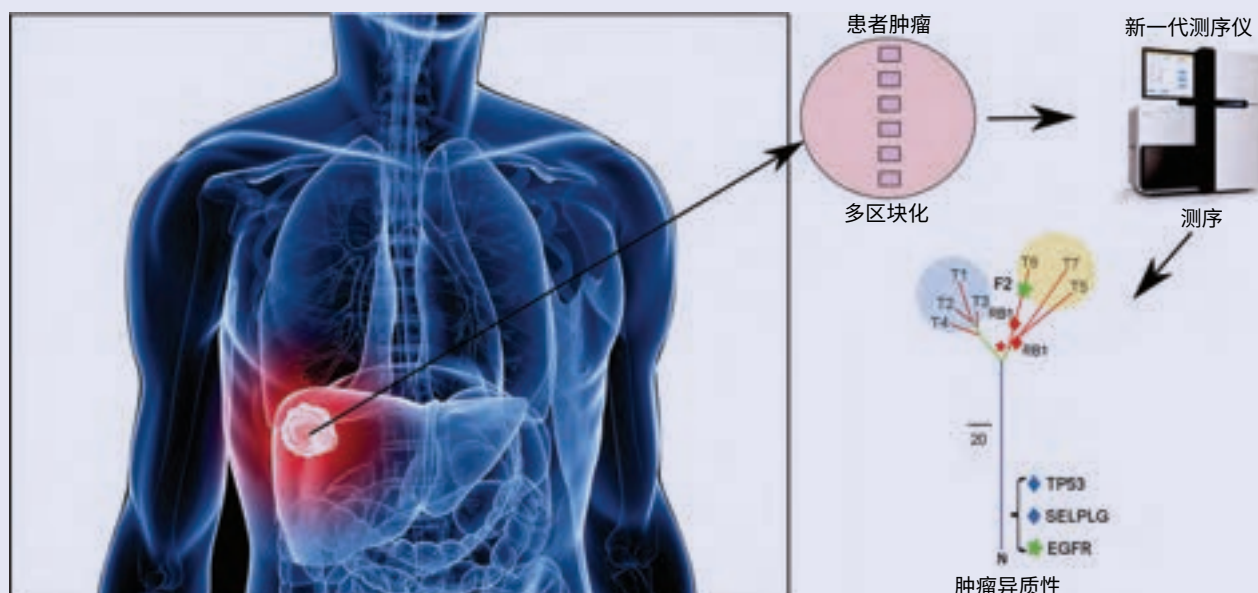
遗传技术的需求。GIS（和整个新加坡）处于有利地位，可以在广阔的亚太地区整合基因组、表观基因组和表观转录组信息，以实现精准医学。

虽然表观转录组学是一个相对较新的领域，但已在疾病中发现 RNA 表观遗传标志物失调，因此，这些标志物成为了良好的药物靶点。自 2017 年以来，利用小分子的靶向 RNA 募集资金已达 10 亿美元，年复合增长率高达 28.4%，表明其潜力巨大，发展前景广阔。该领域属于新兴领域，未来有许多机会可以发现 RNA 的





左起：刘建军教授 (Liu Jianjun) (GIS 副执行董事)、陈文伟教授 (Patrick Tan) (GIS 院长) 和 Cheng Ching-Yu 教授 (新加坡眼科研究院眼流行病学研究组和数据科学组首席临床科学家兼负责人)。照片拍摄于《细胞》杂志上的“新加坡三个不同亚洲族群的大规模全基因组测序”科研论文媒体发布会。GIS 发表在《细胞》杂志上的科研论文



通过对肿瘤不同部位的癌细胞进行测序，研究人员可以剖析和了解不同肝癌患者的肿瘤异质性水平。

基本原理及其在疾病中的作用。这些机会包括开发新的检测方法，以确定细胞系和原始组织中 RNA 修饰的分布和普遍性；利用基因筛选发现 readers、writers 和 erasers；以及识别人类群体和疾病的表观转录组标志物，旨在揭示疾病相关的标志物。这些领域的研究用于识别

生物标志物和开发候选药物，让表观转录组学成为新加坡和世界各地个性化医疗的组成部分。表观遗传和表观转录组标志物可以在不同的人类群体中单独影响基因调控，因此新加坡的种族多样性让我们能够更深入地了解表观遗传/转录组标志物组合如何产生不同的疾病倾向，提升新加坡个性化医疗的价值。

除了治疗之外，科研产业也是表观遗传学和表观转录组学的一大

需求驱动因素；面向全球世界开发新方法和试剂，以研究不同生物体和细胞系统的表观遗传学和表观转录组学。

现有优势和机会

GIS 是一家强大的生物信息学和大
数据机构，拥有信誉卓著的基因
组学技术平台和相关专业知识。
它是最早进行全基因组 CHIP 实
验研究小鼠和人类干细胞表观遗
传学的研究院之一。此外，GIS 也
是世界上最早开发出高阶染色质
构象 (ChIA-PET) 绘制方法的研
究院之一，改变了我们对染色质
结构如何调节基因表达的理解。GIS
的研究人员还开发出许多新算法
(包括 Graphmap 和 LoFreq) ，

以实现大规模数据的分析。除
数据生成外，GIS 还能够熟练研究
癌症和心脏病等疾病模型的表观
遗传学功能性后果，进一步拓宽
我们对修饰细胞功能的理解。GIS
的新方法、分析能力和生物学查
询能力组合可以让我们对表观遗
传学和表观转录组学在人体健康
中的作用产生新颖而深刻的见
解。鉴于 GIS 还与医院和临床医
生建立密切的合作关系，我们在
将表观遗传学和表观转录组学的
理解转化为临床应用方面处于有
利地位。

近年来的一项主要技术进步是第
三代牛津纳米孔测序的开发。纳
米孔测序技术可以直接对天然
DNA 和 RNA 序列进行测序，不需
要扩增或 cDNA 转换，因此可以
直接识别 RNA 和 DNA 修饰。GIS
是亚洲较早采用纳米孔测序技术
的机构，因此我们在实现重大发
展和科学发现方面具有技术优
势。GIS 的多个团队正在开发实
验分析策略，以改善我们通过跨
孔信号扰动绘制、组装和识别
DNA 和 RNA 修饰的能力。此外，纳米

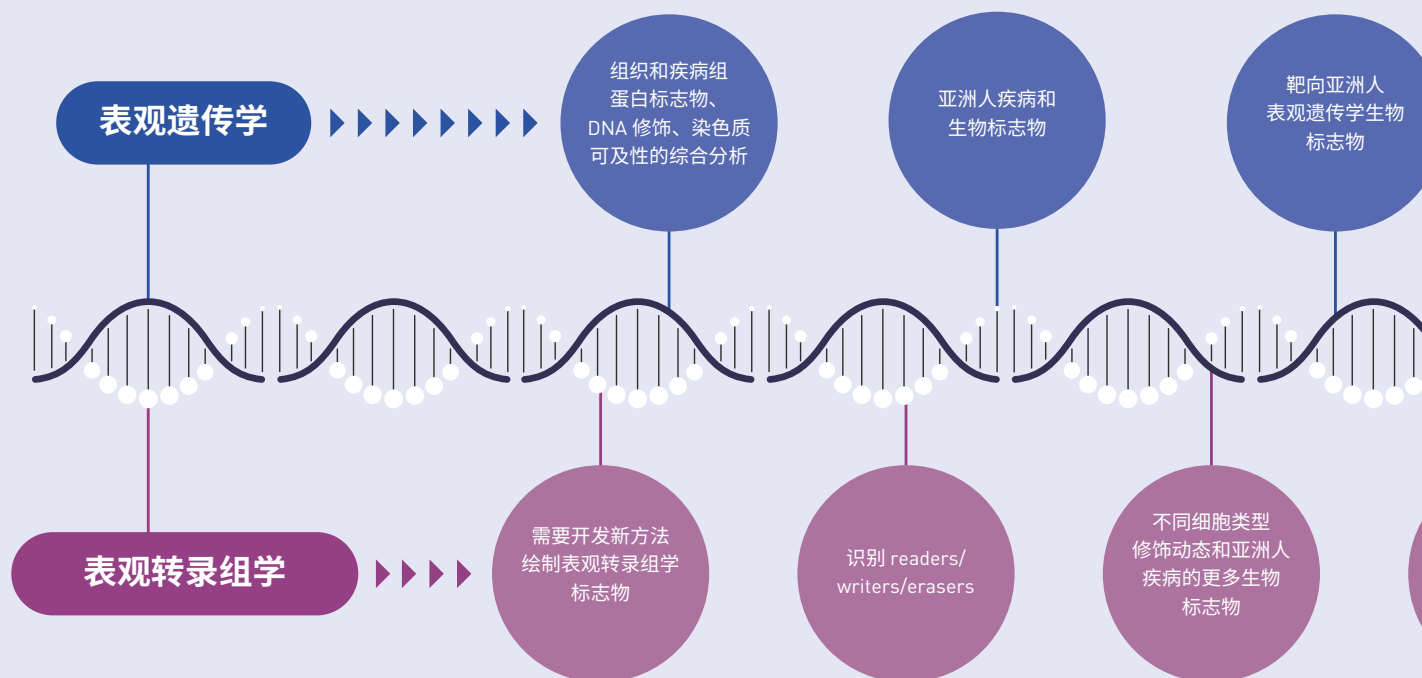
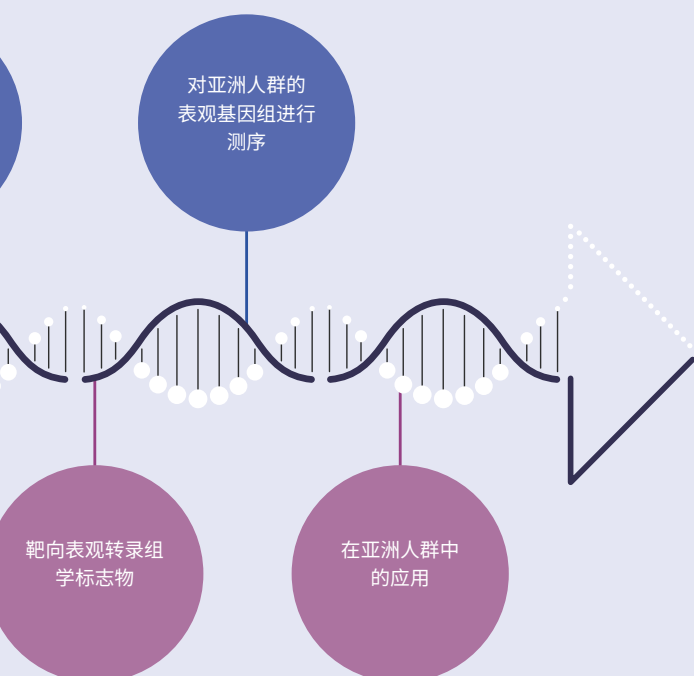


图 1 顶部. GIS 未来 10 年的表观遗传学和表观转录组学研究机会。

孔测序技术具有长读测序的能力，可以沿着 RNA/DNA 分子对不同的修饰定相，从而破译表观遗传/表观转录组密码，在单分子水平上影响基因调控。

根据 GIS 2030 路线图，我们在表观遗传和表观转录组调控领域的研究将重点关注

- ◆ 开发新的高通量方法研究 DNA 和 RNA 修饰的各个方面，吸引产业界参与新技术的资产分拆。
- ◆ 应用新技术和现有技术，在各种亚洲人的细胞系中绘制表观转录组标记。
- ◆ 为新的表观转录组标记寻找 readers、writers 和 erasers
- ◆ 应用新技术和现有技术，对于更大规模的人群和患者群绘制表观遗传标记，产生个性化的表观基因组和表观转录组。
- ◆ 开发计算策略，整合各种表观遗传和表观转录组标志物，破译亚洲人群的表观遗传密码及其表型。
- ◆ 识别亚洲人疾病的新表观遗传和表观转录组生物标志物。
- ◆ 与实验药物开发中心合作，确定疾病相关 RNA 标志物的靶向化合物作为新的治疗方法。



这些是牛津纳米孔技术公司 (Oxford Nanopore Technologies) 研发的便携式 DNA 测序设备，名为 MinION。

空间系统和 单细胞系统

单细胞组学技术已彻底改变生物学，最近成为深入确定生物样本状态特征和推断其行为的默认选择。这一趋势得益于即插即用的设备和经过验证的各种单细胞检测协议，包括 DNA 测序（全基因组、外显子组、靶向）、RNA 测序 (scRNA-seq)、RNA 和细胞表面表位的同时分析 (CITE-seq)、染色质可及性 (scATAC-seq)、在同一细胞上同步进行 scRNA-seq 和 scATACseq、ChIP-seq (sc-CUT&Run、scCUT&Tag)、甲基化组测序、染色质构象 (scHi-C)、基于 CRISPR 的 DNA 和 RNA 同时修饰和转录组分析 (Perturb-seq) 等。单细胞组学领域还包括各种专门的算法和数据分析管道，许多管道目前已处于成熟状态。然而，数据分析专业知识仍然供不应求，另一个持续挑战是指数级增长的大规模数据。

单细胞技术的一项主要限制是，它们是基于已被分解放解的细胞。因此，组织结构或亚细胞组织中内在的空间信息会丢失。为了更好地了解细胞和组织行为、相互作用和功能，我们需要



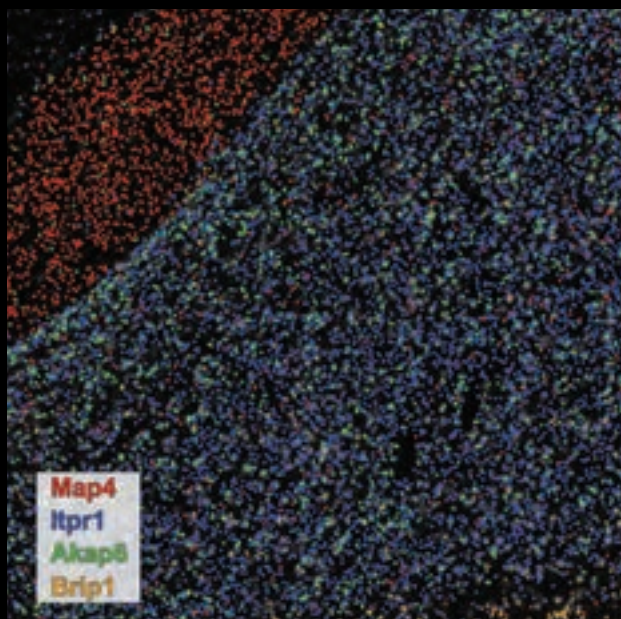
在不破坏其原始物理结构的情况下确定核酸的特征。除了损失空间信息外，单细胞组学技术还受到组织分离和下游处理步骤容易改变细胞状态这一事实的限制。同样，细胞双联体和碎片会产生难以补偿的伪影。最后，由于当前的单细胞组学方法灵敏度较低，难以检测到低水平表达的基因。

空间组学 (SO) 有望克服“传统”单细胞组学检测的局限性，改变细胞和组织生物学研究，并且可能直接颠覆病理学市场。SO 技术，例如基于阵列的空间 RNA-seq、原位测序、空间采样和多重 FISH，能够在其原始组织环

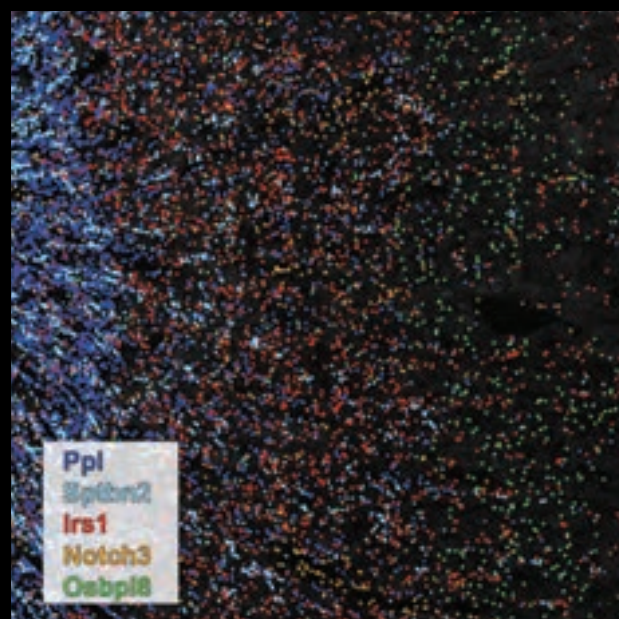
境确定细胞特征 (DNA、RNA、形态)。这些方法界定组织功能结构相关的细胞类型和状态，确定细胞-细胞信号通路相互作用，揭示分化轨迹，并将基因型和染色体结构与表型关联。SO 还可以探索亚细胞的空间组织模式、细胞形态的分子相关性以及单细胞对外界干扰的反应，最终将有助于开发新的诊断方法，发现新的疾病机制和制药途径。

各种小鼠组织的基因表达图。所选基因的单个 RNA 分子以彩色点表示。对多个小鼠器官的分离荧光原位杂交 (Split-FISH) 分析揭示了哺乳动物组织中空间调节的多样化和以前未知的定位模式。

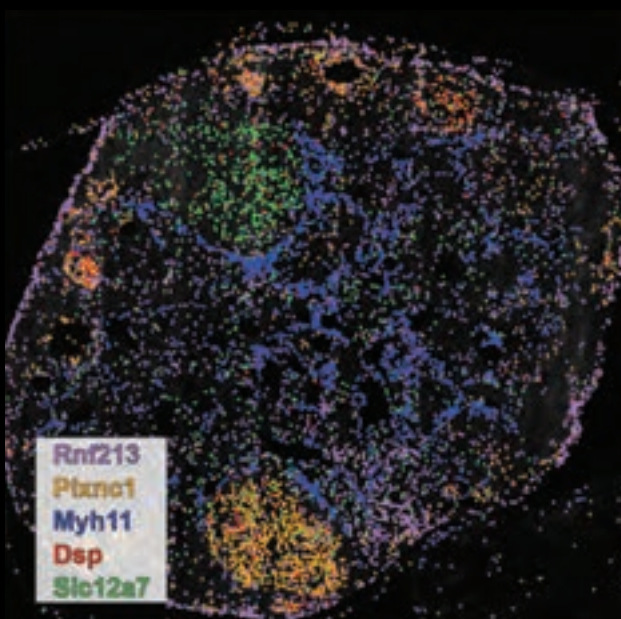
脑



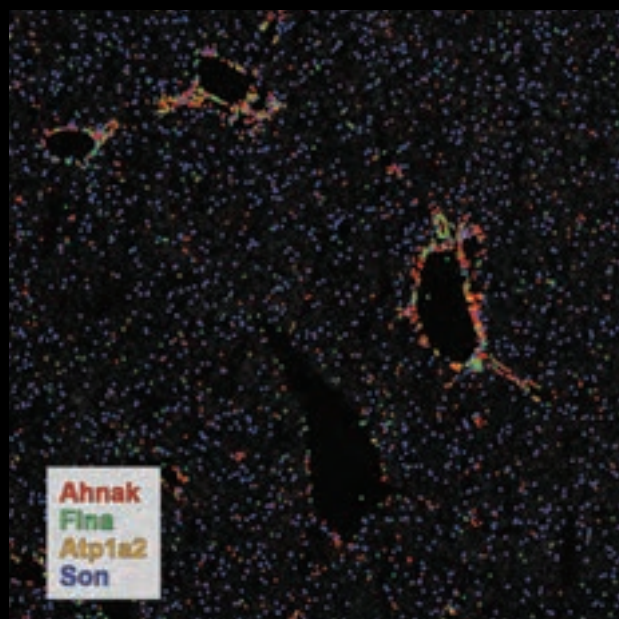
肾



卵巢



肝



单细胞系统的需求 驱动因素



◆ 学术和临床研究人员

基于单细胞组学的大量研究取得显著的成功，学术和临床研究人员对该领域的兴趣成指数级的增长。国际人类细胞图谱计划 (HCA) 围绕基础问题和数据资源组织全球单细胞研究界，因此提高该领域的知名度，对这一趋势发挥补充的作用。其他推动项目包括美国国立卫生研究院的 HuBMAP 和人类肿瘤图谱计划以及各种模式的生物图谱。我们预计至少部分图谱计划将持续很长时间，因为它们遵循已经成功使用近 20 年的 ENCODE 模式。同时，随着这一领域的日益普及，关注特定疾病领域的计划和自下而上的项目也在增加。最后，体外细胞分化、重编程和类器官分析正在成为细胞工程和疾病建模的主要应用领域。



均匀流形近似和投影 (UMAP)，
显示单个免疫细胞转录组场景。



◆ 行业研发

大型制药公司最近增加了对单细胞组学研究的投资，提升了投资规模，除了其他疾病领域外，主要关注癌症。投资目标包括生物标志物发现和伴随诊断、药物反应机制和发现新的制药途径。除了分析体内样本外，制药公司还可能增加体外小分子和大分子筛查需求以及单细胞组学驱动的作用机制研究。其他行业部门的研发部门，例如食品和营养、个人护理和毒理学，也有可能加入这一行列。



◆ 生物科技和 IT 产品

生物技术公司从一开始就对单细胞组学领域的产品（设备、试剂）和服务的增长潜力感兴趣。因此，它们能够提升使用的便利性，对价格产生向下的压力，从而增加需求。在某个时刻，我们预计基于扰动的单细胞分析商业解决方案将会导致谱系示踪和功能筛选普及。我们还预计，一旦开发出基于微孔板的分割池单细胞测序商业解决方案，成本将急剧下降，用户群体将进一步扩大，也会吸引发展中国家的研究人员。IT 公司将通过方便使用、用户友好的单细胞数据管理分析解决方案推动进一步的扩展。

空间组学的需求驱动因素

当前对空间组学的需求类似于 2013 年 Fluidigm 公司推出 C1 仪器时对单细胞组学的需求。与 2013 年 scRNA-seq 的情况相同，2020 年的空间组学是少量基因组技术和数据分析专家的利基领域。现有技术可靠性有限，无明显的赢家，成本高，几乎不存在算法管道，出版物数量少，而且价值主张没有得到广泛认可。然而，在未来十年，空间组学可能会经历与单细胞组学同样的技术改进、成本降低、算法开发、应用开发和普及阶段，或许速度更快，因为后者已为前者铺平了道路。



◆ 学术和临床研究人员

神经科学研究界对空间组学的兴趣激增，目前肿瘤学、发育生物学和其他领域也在跟进。再次指出，HCA、HuBMAP 和其他机构正在组建和资助研究协会开发和确定空间组学技术基准，因此在刺激需求方面发挥着关键作用。我们预计癌症将是未来最大的应用领域，需要特别关注免疫治疗机制和标志物。然而，空间组学将最终将扩展到当前采用单细胞组学技术的每个应用领域。



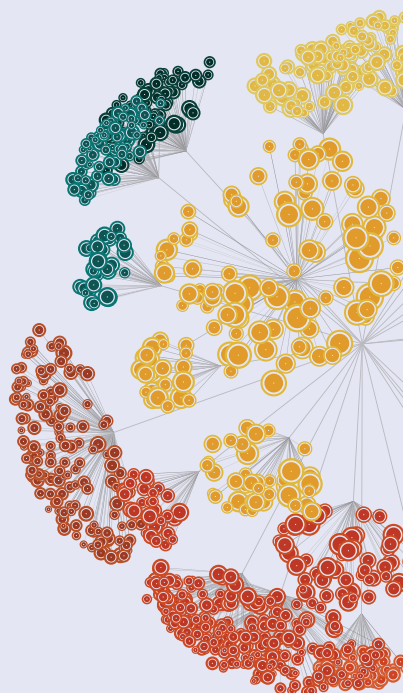
◆ 行业研发

大型制药企业也热衷于探索空间组学技术，研究肿瘤微环境，确定信号通道相互作用和制药途径，执行基于成像的药物筛选（同时敏感地检测标志物和细胞形态），确定伴随诊断和作用机制研究（包括但不限于免疫疗法）。



◆ 生物科技和 IT 产品

多家生物技术企业提供空间组学技术产品，这对于推动空间组学的需求至关重要，因为绝大多数研究人员无法单独实施已发表的方法。基于测序（包括原位测序）和基于杂化作用的空间组学技术都拥有可用的商业解决方案。某些技术针对特定的基因检测组套，而另一些则无偏差。空间组学平台需求很大，它们往往通过福尔马林固定和石蜡包埋处理临床样本，某些现有技术已经提供这种功能。一个重大挑战是，现有的商业原位测序解决方案的检测灵敏度非常低，只有 0.5%。基于杂化作用的空间组学方法目前在检测灵敏度、分析的基因数量和空间分辨率方面表现最佳。商业化和新兴技术的完善将大大推动对空间组学的需求。



现有优势和机会

我们的主要优势是有能力组建临床研究人员、技术人员、生物学家和数据分析师组成的多学科团队。GIS 的单细胞组学中心 (SCOC) 是提供培训的核心设施，也是另一项独特的资产。同样，GIS 的生物信息学核心和 IT 基础设施也可以帮助我们应对单细胞研究产生的大量数据集，虽然该领域需要进一步投资才能继续满足需求。最后，GIS 处于单细胞数据分析的前沿，已在该领域开发出多种创新算法。

我们在国际单细胞协会的突出地位是另一大优势；我们积极参与并领导 HCA 委员会（公平小组、遗传多样性网络），获得 CZI HCA 的资助，共同创建 HCA-亚洲协会，增加新成员和扩大与 Oz Single Cell 协会的联系。GIS 是 HCA-亚洲协会旗舰项目亚洲免疫多样性图谱 (AIDA) 的主办机构。我们还与三星基因组研究所（韩国）和鲁汶大学（比利时）组成多国单细胞癌症联盟，合作的第一篇论文已发表 [Lee H.O. et al., *Nature Genetics* 2020]。最后，GIS 在 2019 年主办了两个重要的国际单细胞会议：第一届 *Cell Press* 单细胞会议和 HCA-Asia 第三届年会。

此外，GIS 拥有完整的空间组学开发和应用生态系统，包括临床



2013 年 4 月 12 日 GIS-Fluidigm 单细胞组学中心启动仪式。

合作、专有的多重 FISH 技术、数据分析专业知识和前沿的模型系统。GIS 在革命性的新空间组学技术方面处于领先地位。

在单细胞组学和空间组学领域，GIS 已领导制药和生物技术行业合作伙伴提供大量投资的多个 RCA。合作伙伴提供获得独特临床队列和早期试商用技术的机会，为我们的科学和价值创造项目提供动力。

展望未来，传染病单细胞分析是重要的机会，特别是考虑到 COVID-19 疫情的流行。单细胞组学是确定感染免疫反应特征的最全面方法，因此为生物标志物发现、诊断开发和新制药途径确定开辟了新的前景。我们已经开始与临床和免疫学伙伴合作启动大规模 COVID-19 感染人群的单细胞分析。在项目期间开发的能力和设施也将适用于其他传染病，允许新加坡为将来的流行病和疫情做好准备。

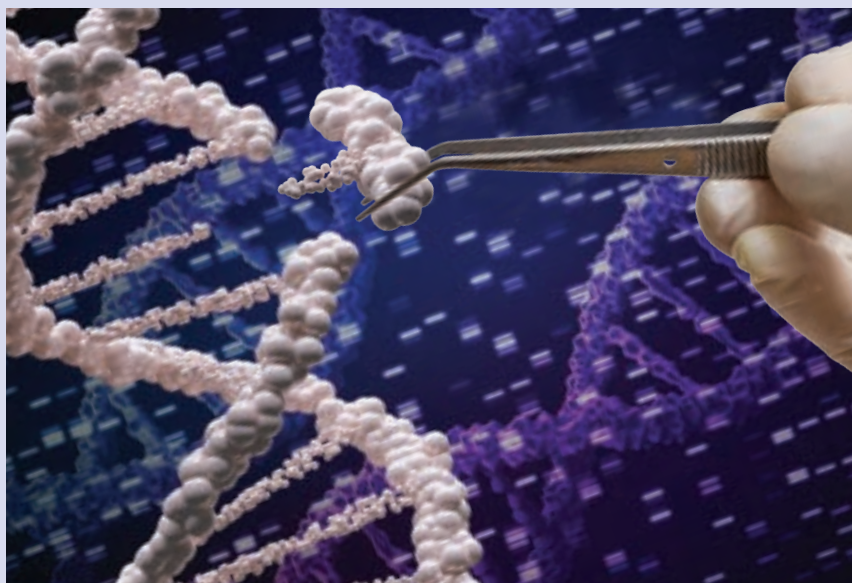
单细胞组学在精准医学中的应用是另一个重要机会，目前该技术作为队列研究的工具已得到认可。在这一领域，我们将专注于至少两个主要研发计划，一个是与国家精准医学计划合作的代谢性疾病研究，另一个是与新加坡国家癌症中心和新加坡国立大学癌症科学研究所合作的精准肿瘤学研究。

在空间组学领域，我们计划独立开发和商业化基于杂化作用的新型空间组学技术，同时与生物技术行业伙伴合作扩大我们的优势。我们还将与制药公司合作应用杂交技术识别新标志物、疾病和药物反应机制以及各种癌症的靶向途径。我们产生独特空间数据集的能力让我们有机会在空间组学算法开发领域实现领先。后者将是我们扩展和多样化空间组学平台的重点领域。

基因组结构 与设计

基因组结构和设计 (GAD) 领域包括两种不同但互补的活动：读取 DNA（结构）和编写 DNA（设计）。在过去几十年中，随着技术不断进步，两种活动都在成指数级增长。这一领域的独特之处在于它跳出了通过基因组学理解生命和健康的传统领域；GAD 也抓住我们在基因组学方面的创造能力。因此，GAD 项目涉及一系列广泛的智力投入和兴趣领域，例如传染病爆发、合成生物学、基因组工程、DNA 储存、农业生物技术和生物多样性研究。

从结构的角度来看，大规模动植物基因组和复杂的宏基因组群落最近已经可以方便地进行全基因组从头测序，避免了传统参考文献分析的偏差和限制。鉴于绝大多数生物缺乏高质量的参考文献，因此导致分子生物学研究的颠覆性改变。采用从头测序分析需要将长读测序、组装和结构技术（例如 Hi-C）的进展与复杂算法和高性能计算平台灵活结合。GIS 在这一领域拥有重要的能力和专业知识，并且与某些团队合作，积极利用它们在生物医学、食品安全和消费者护理方面的广泛应用。我们开发出了更快、更准确



读取基因组结构的技术，这些技术不仅能够揭示多样化基因组背后的生物学意义，还指出设计新基因组和纠正错误基因组的路径。

就设计而言，在过去几十年中，DNA 从头合成一直处于指数级增长的平行发展轨道。最近，靶向基因组编辑技术赢得突出地位，特别是 CRISPR-Cas 系统的突破性进展，让 DNA 和 RNA 的高效复杂操作成为可能。CRISPR-Cas 与各种病毒和非病毒递送载体系统的结合让核酸疗法 (NAT) 再度兴起，它在细胞内和体内进行基因组编辑。核酸疗法前景

广阔，因为它们能够直接插入、删除或修饰 DNA 和 RNA，绕过主要与蛋白质相互作用的传统小分子药物机制，并且允许从根源上治疗以前无法靶向的疾病。为了发挥核酸疗法的全部潜力并将创新成果应用于新加坡相关的疾病，我们面临的重要挑战包括基因组编辑的效率、特异性、递送和安全性。

基因组结构与设计的 需求驱动因素

GAD 的需求驱动因素涵盖基因组读取应用和编写技术的完整范畴。全世界对从头测序的需求源于基因组科学的研究和应用，我们借此寻求完全理解基因组和转录组，包括与发育、老化、健康和进化有关的结构和调控。

从根本上讲，某些研究领域需要从头测序，包括：



◆ 微生物/病原体科学

全球和地区都具有抗生素耐药性、食源性和病媒感染、疾病爆发和疫情准备、食品/水安全、安保和监测需求。



◆ 精准医学

表观遗传学和基因组结构尚未得到充分探索，特别是在亚洲范围内。



◆ 植物生物学

迫切需要利用基因组学方法来改善食品安全，保护生物多样性，确保植物产品和衍生产品的安全。



绘制环境库抗微生物药物耐药性图谱

抗微生物药物耐药性是一个日益严重的全球医疗问题。预计到 2050 年，它将导致全世界数百万人死亡，产生的经济负担将超过 100 万亿美元。为了应对这一迫在眉睫的威胁，GIS 在新加坡的一家三级医院开展一项具有里程碑意义的微生物组和抗生素耐药基因的基因组图谱绘制项目。这项开创性研究成果发表在《自然医学》杂志上，标题是“三级医院环境下条件致病菌和抗生素耐药基因图谱绘制”。它利用宏基因组学新兴技术，对医院发现的细菌和抗生素耐药基因的多样性进行详细绘图。在这项研究中，基因测序技术与宏基因组学分析相结合，系统地确定医院细菌分布及其相应的抗生素耐药基因的特征。实现的数据分辨率足以确定医院环境中对人类感染构成潜在风险的微生物库，包括形成生物膜的生物体。这项研究由 GIS、陈笃生医院 (TTSH)、国家传染病中心 (NCID)、国立大学医院 (NUH)、新加坡中央医院 (SGH)、威尔康奈尔医学院和 MetaSUB 协会合作开展。

从技术的角度来看，
从头测序和分析有两个主要的
额外驱动因素。

新兴测序技术
(长读测序、直接测序、
精确单分子测序、结构化测序)
需要新算法和分析方法，
以发挥对新基因组
洞察的潜力。

计算硬件的提升导致
传统的非生物企业开始研究基因组
学应用 (例如 NVIDIA GPU)，
特别是从头测序分析产生的挑战性
用例。这些应用和技术的驱动因素是长期
的结构趋势，根据我们的预期，这种
趋势在可预见的未来将继续增长。

我们读取个人和患者活组织检查 (表观) 基因组的能力不断增强，这也会带动对通过基因组编写进行干预的相应需求。预测指出，精准医学将以 10.6% 的复合年增长率在 2025 年达到 3.18 万亿美元的规模 [www.researchandmarkets.com]，根据这一观点，治疗方法的需求也在增加。使用 CRISPR-Cas 进行 (表观) 基因组编辑的经济潜力无限，在过去 7 年中，全世界已经申请了 3000 多项相关专利，即为这一事实的确证。增加、删除或纠正任何 DNA/RNA 序列的能力可用于治疗许多国家重点考虑的疾病，例如癌症、心血管疾病、代谢疾病、传染病和神经系统疾病。全球基因组编辑市场规模预计将在 2025 年增长到 100 亿美元以上 [www.marketstudyreport.com]，CRISPR-Cas 年复合增长率超过 30% [www.inkwoodresearch.com]。全球基因治疗市场规模预计到 2023 年也将达到 44 亿美元，复合年增长率 33.4% [www.alliedmarketresearch.com]。



除了基于知识的靶向基因组编辑应用外，基础设施技术 (例如递送载体) 还提供其他新产品和服务开发机会。这些机会包括治疗递送载体的生产创新、器官或细胞类型特异性靶向的新靶向性、新病毒和新非病毒成分、更安全的方式和更有效的治疗。在未来五年中，病毒载体制造市场预计将以 20% 的年复合增长率增长，腺相关病毒 (AAV) 制造在 2022 年将达到 83 亿美元的规模 [BCC Research LLC 2018]。

随着结构和设计技术日益成熟，它们将进一步推进到非传统、非生物应用空间。成熟的基因组读写技术实现新兴应用的早期案例包括合成生物学和 DNA 存储。因此，当前的优势是 A*STAR 内部 BMRC 和 SERC 现有的密切联系已为必要的基础设施和生态系统建设打下基础，可以利用新的前沿技术，为工程生物医学和先进制造业带来新技术。

现有优势和机会

GIS 拥有 GAD 领域联合带来的诸多优势。这些优势包括多学科专业知识（遗传学、计算机科学、生物学和医学）、东南亚分子细菌学研究和传染病监测的一流基础设施、基因组工程和基因治疗专业知识，它们可以解决新加坡和本地区的特定优先事项（例如生物多样性热点问题、人群多样性、智能国家发展、食品安全的重要性）。

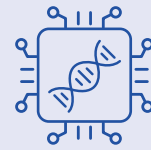


- ◆ GIS 在传染病（例如 SARS、登革病毒、寨卡病毒和 GBS）研究方面的贡献得到国内和国际认可，我们在国家监测、港口到餐桌食品安全和高密度食品生产计划的基础上开展这些研究。作为可以接触到新加坡最大的基因组数据集并具有复杂分析能力的机构，GIS 最适合将不同监测来源（医疗、水质监测、食品安全、生物防御）的数据整合到统一的界面，用于匿名查询和研究应用。



◆ 亚洲多样性

虽然人类遗传学研究主要关注基于参考文献的分析，但 SG10K 项目和 GIS 在研究亚洲遗传多样性方面的优势可以作为建立亚洲参考基因组和发展人类基因组从头组装能力的理想启动平台。GIS 拥有基因组组装的核心专业知识，可以在该领域发挥国内国际影响力。由于新加坡和其他国家将迅速发展这些领域，GIS 的从头组装优势对于一系列应用都非常重要，特别是植物基因组学和食品/生物多样性研究。



◆ DNA 传感器

随着 DNA 测序过渡到微型、实时和普适系统的时代，根据我们的设想，它作为“生物传感器”的重要角色将构成新加坡智能国家愿景的组成部分。我们对早期系统（ONT 的 MinION）及其医院监测、食品安全和确证应用的研究正通过公共部门机构的参与和技术供应商的合作进行扩展。合作伙伴关系不仅有助于加强 GIS 与医疗保健以外更大范围国家目标的相关性，还可以与不断增长的数据分析领域的领先者进行互动。

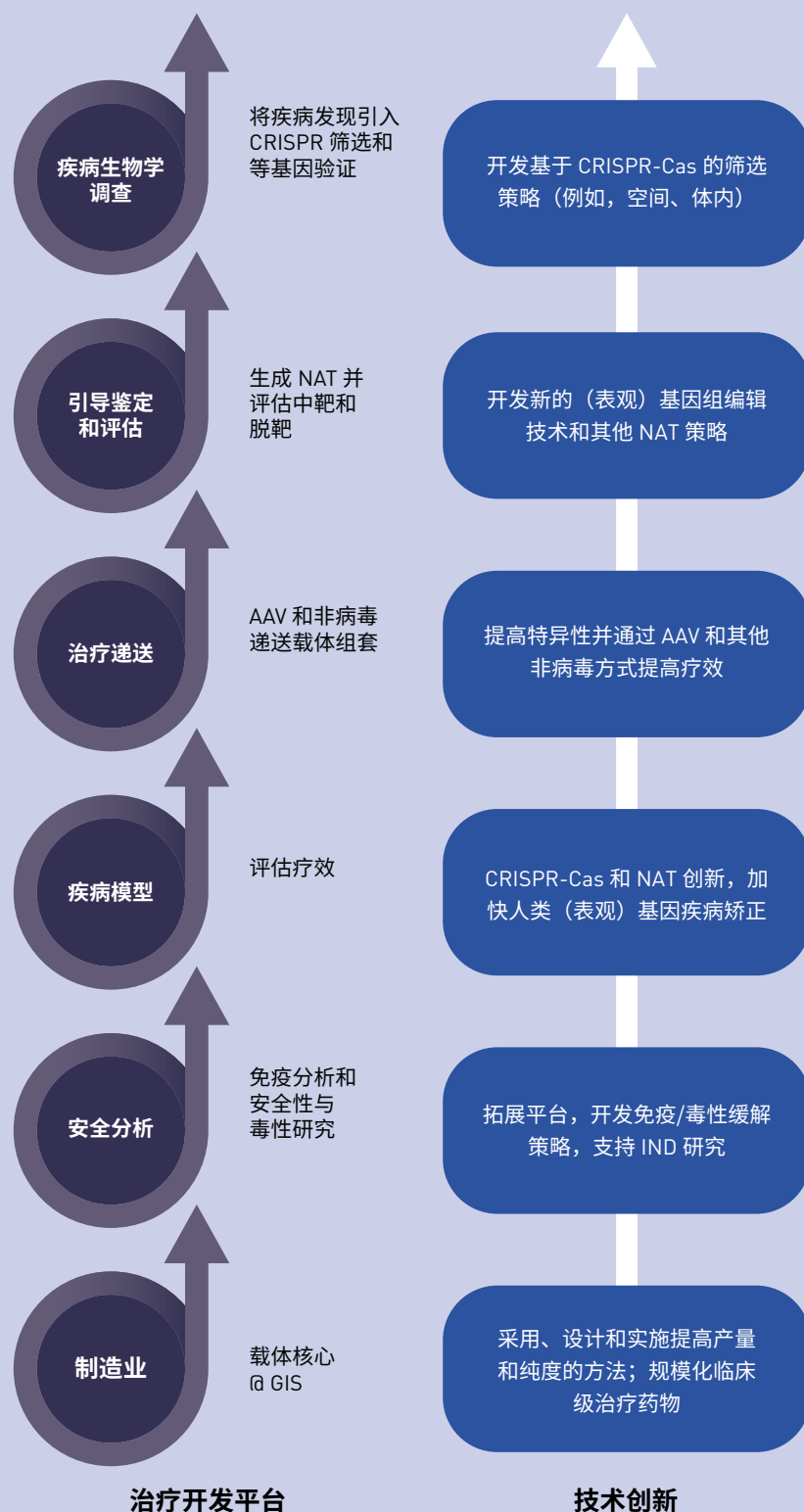


新加坡人力部长兼贸工部第二部长陈诗龙医生于 2021 年 3 月 9 日访问 A*STAR 的 GIS 和 BII。我们简要介绍了 GIS 和 BII 的基因组学和大数据分析专业知识，这些知识可以提高精准医学水平，让诊断和治疗变得更加个性化、准确和有针对性。



核酸疗法

在过去三年中，GIS 通过 IAF-PP 资助的分子治疗计划 (MTP) 和 AME 资助的制造业自动化大分子操作计划 (AMMM) 构建资源和基础能力。在两年之内，MTP 已从确定主要适应症发展到对非人灵长类动物 (NHP) 的治疗评估。从 MTP 过剩产能中剥离的 AAV 基因治疗载体核心 (VectorCore@GIS) 的吸引力非常明显，第一年就已经收到 20 多项服务和合作请求。AMMM 最近也开始在新加坡构建核酸工程的基础知识产权。MTP、VectorCore@GIS、AMMM 的合作研究以及 GIS 拓展资源和范围的新战略让 GIS 具备发展国家 NAT 平台的条件（详见右侧图 2）。GIS NAT 战略将与医院和医学院、新加坡罕见疾病协会、A*STAR 下属的研究院和新加坡的癌症机构的相关临床医生合作，拓展选定疾病靶点（特别是癌症、传染病和罕见严重疾病）的能力。



上图 2. 开发和技术创新战略。左图气泡为主题子领域。现有技术专业知识和基础设施的战略强化（左图）旨在实现治疗性开发和研发能力。新的技术创新（右图）旨在加强管道并实现新的治疗可能性。

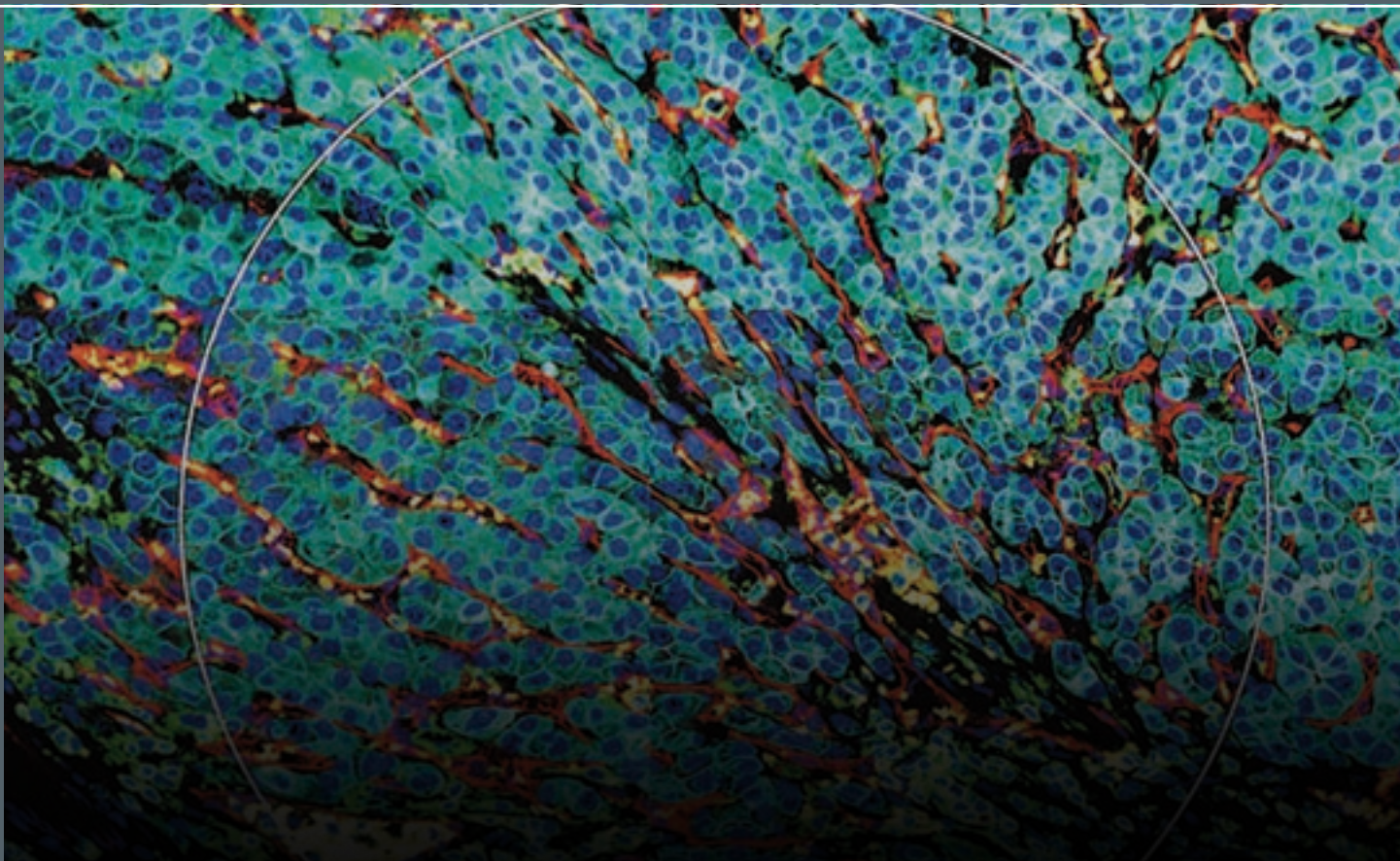
重点项目

体内遗传学和 基因治疗实验室

急慢性肝衰竭是全世界面临主要的健康问题。亚洲的肝炎病毒感染负担特别重 (WHO)，非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发病率也越来越高，这是导致终末期肝病的两大因素。

肥胖症比例正在接近流行病的标准。根据世界胃肠病学组织的统计，全世界至少有 14.6 亿肥胖成年人。与肥胖症有着密切关联的 NAFLD 已成为全世界最常见的肝脏疾病。NAFLD 被认为是代谢综合征的肝脏表现，它与肥胖症和 2 型糖尿病密切相关。预计 NAFLD 也将很快成为肝移植的头号诱因。这种情况也导致终末期肝病和肝硬化患者人数的持续增加。目前，终末期肝病的唯一治愈性治疗方法是肝移植。除了肝脏移植的费用高昂外，也很少有人会捐赠器官。终末期肝病患者还可能出现并发症，导致他们不适合接受移植等大型手术。此外，大多数肝癌是在肝硬化发生的情况下发生。因此，我们迫切需要开发新的治疗方法并确定新的药物靶点。

GIS 开发的微型中脑类器官



GIS 通过基因组学、先进小鼠模型和复杂人类肝脏器官的优势应对这一未满足的需求。多个团队与我们的 NUHS 临床合作伙伴合作开展此项研究。体内遗传学和基因治疗实验室主要关注再现不同类型肝病的小鼠模型。我们使用这些模型揭示疾病机理并精确定治疗靶点，以阻断疾病进程，让肝脏恢复健康。通过结合不同的互补性疾病模型和参考人类患者样本，确定真正的治疗靶点，然后与产业界密切合作推动临床应用。

为了进行高通量靶点发现，我们建立一个复杂的体内 RNAi 筛选平台。我们当前对两个饮食诱导的 NAFLD 模型、化学诱导的（例如硫代乙酰胺 [TAA]）慢性肝病模型和不同定义的遗传模型进行筛选。这种方法非常灵活，可以对多达 5000 个 shRNA 池进行集中筛选，但也可以通过使用子池实施全基因组筛选。例如，

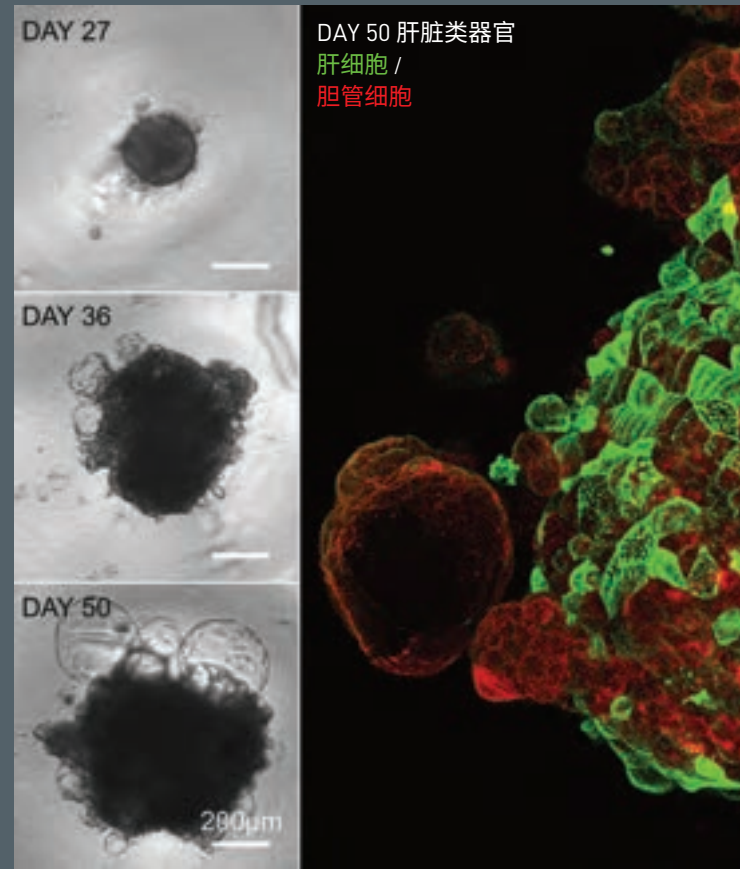
在 NAFLD “西方饮食”小鼠模型中，我们当前对 70,000 多个 shRNA 细分的 32 个池进行全基因组筛选。为了确定精准医学靶点，抑制疾病从单纯的脂肪变性发展到非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)，我们修饰系统的诱导型 shRNA 表达。我们的无偏差筛选已确定若干全新的治疗靶点，目前正在将其推向临床应用。作为 EMULSION（非酒精性脂肪性肝病跨学科系统和多组学整合计划）的成员，我们可以接触本地 NAFLD 患者人群，利用这一宝贵资源进行探索和验证。我们还与丹麦制药公司诺和诺德合作使用这些资源，以确定疾病分期的特异性生物标志物。为此目的，GIS 建立了联合实验室 ENABL（EMULSION-Novo Nordisk 亚洲非酒精性脂肪性肝病生物标志物实验室）。NAFLD 诊断需求尚未得到满足，因为当前的方法需要进行有创肝脏活检。

重点项目

在另一个合作研究项目中，我们正在与强生公司 (Johnson & Johnson) 的子公司 Janssen Pharmaceutica 密切合作，确定基于液体活检的 NAFLD 特征。我们采取的方法是结合 NAFLD 小鼠模型、人源化小鼠和人类患者血清。通过系统之间的交叉比对，确定保留特征，因此可以对 NAFLD 患者进行低成本和高效的筛选。

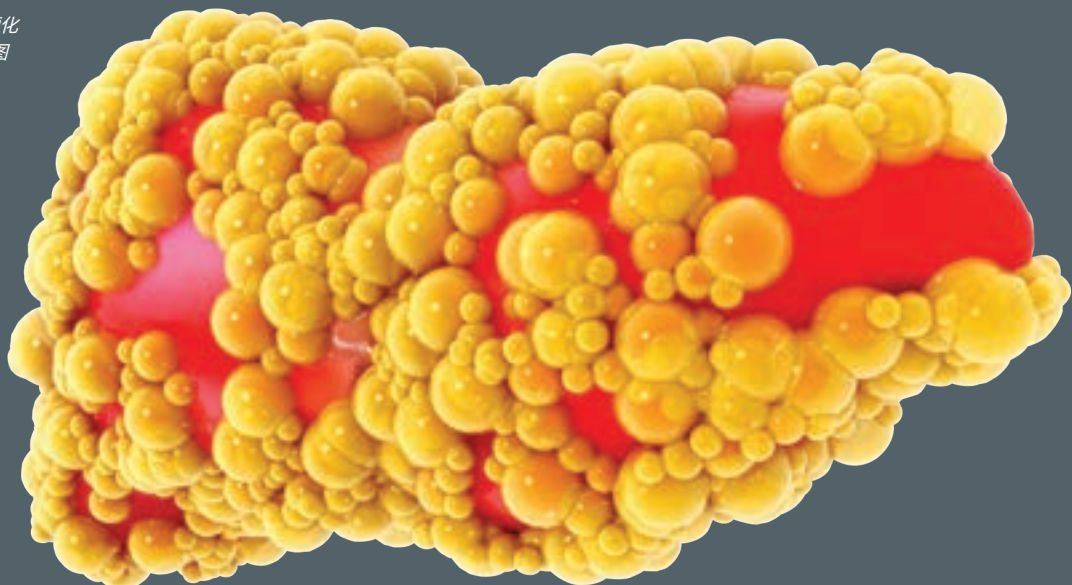
此外，我们正在体内进行功能性遗传学筛选，以确定肝脏再生和老化的调节物。我们的最终目标是通过增强肝细胞再生能力确定再生医学靶点。有趣的是，我们发现对抗慢性肝病和增强再生能力靶点的重叠之处。重要的是，我们的方法调节内在再生潜力，不会引入外来抗原，因此免疫应答将表现为“中性”。

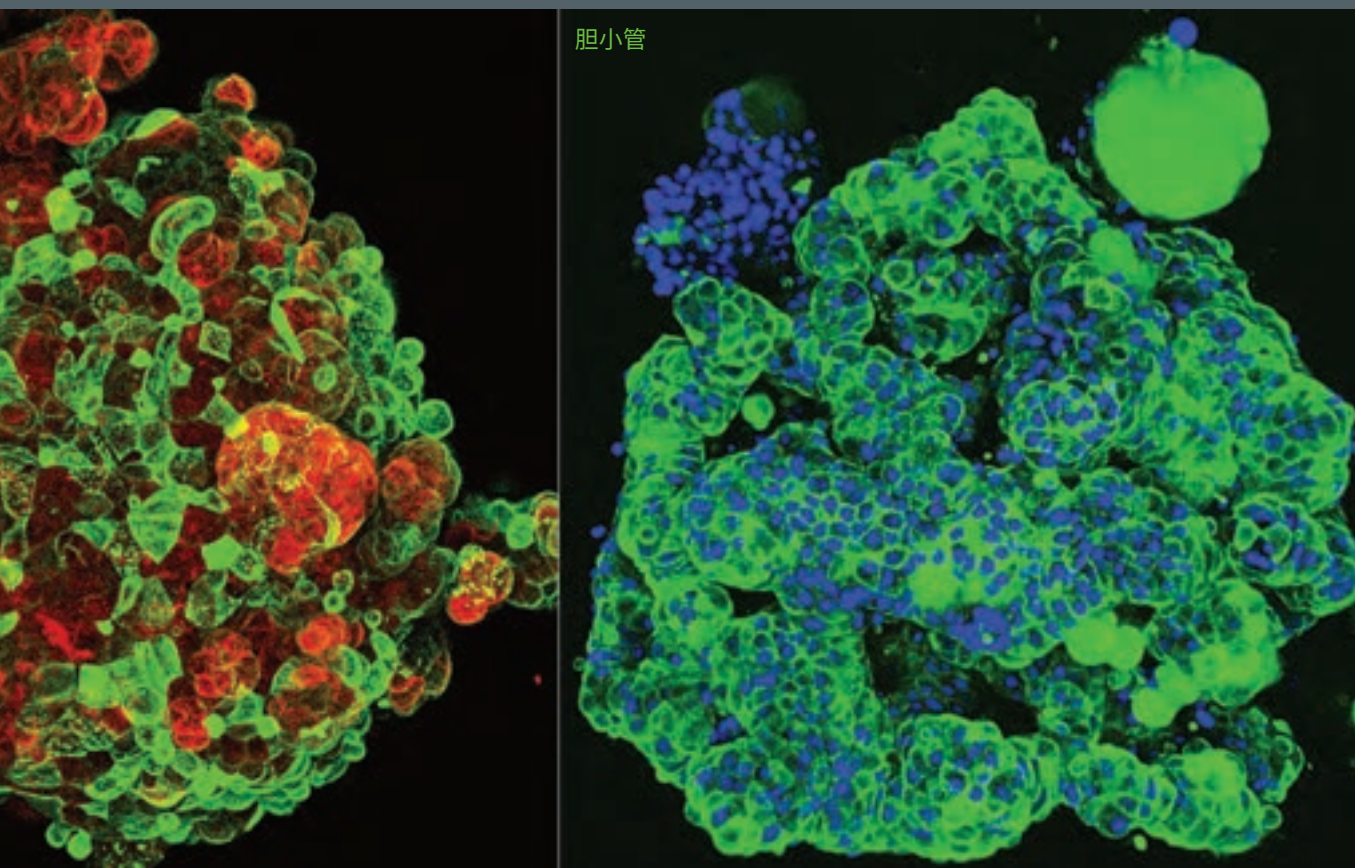
在肝脏再生和老化的背景下，我们的团队与 NTU 团队合作研究肝细胞倍性变化的可能后果。我们正在结合肝脏灌流、基于倍性的 FACS、基因组、表观基因组、转录组和染色质组织分析获取更加深入的了解。肝脏倍性图谱在老化期间发生变化，而肝脏疾病也可能是这些变化的驱动因素。因此，我们希望通过这种方法来发现新的治疗和干预范式。



新加坡科学家在模仿人类肝脏器官复杂结构特征的培养皿中培育肝脏器官（左侧明场图片：肝脏器官在培养皿中随时间的变化。右侧荧光图片：器官中不同细胞类型和肝脏器官结构的可视化）

人类肝硬化
3D 渲染图



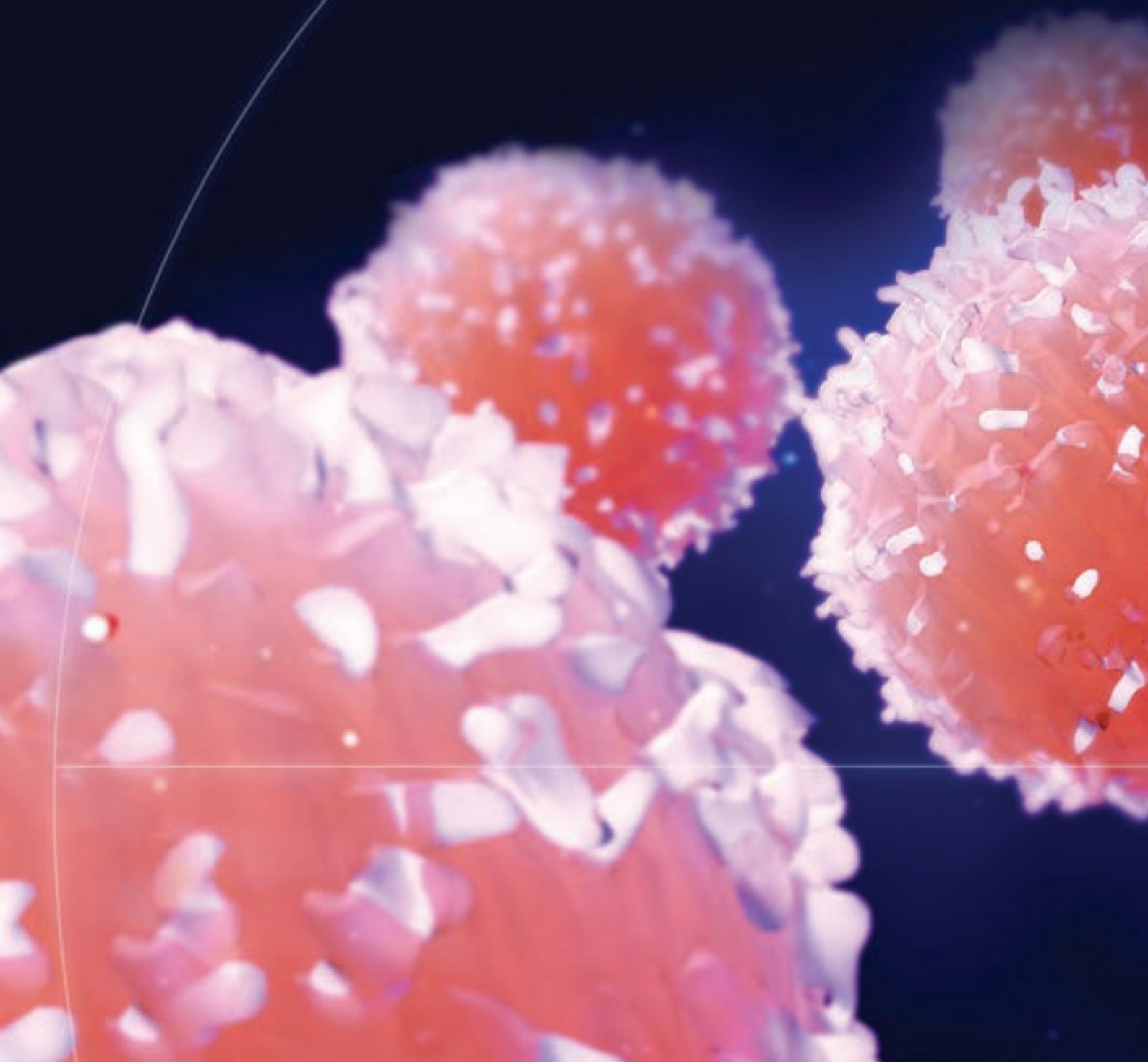


在进行研究时，我们的另一个关注点是了解恶变前向恶性转化的早期步骤。我们利用免疫活性小鼠建立嵌合体小鼠模型，其中恶变前的细胞被野生型细胞包围。这些细胞通常被免疫监视消除，没有观察到转化或肿瘤的发展。然而，引入肝损伤会导致恶变前向恶性转化、免疫逃逸、细胞扩增，最终形成肝肿瘤。通过对这一过程进行深入分析，我们可以将免疫逃逸与转化相互分离的靶点。在这种情况下，我们抑制肿瘤的生长，但免疫监视却被

打断了。因此，细胞没有被消灭。除了识别癌症的漏洞外，该系统还可以用于更好地了解免疫逃逸，优化免疫疗法。

总之，我们确定平台技术和小鼠模型资源，以发现治疗和诊断慢性肝病和肝癌的新方法。这两种类型的疾病治疗方案很少，对社会和医疗卫生系统有着巨大的影响。随后，我们与产业界和初创企业密切合作，在临床上应用这些基因疗法。

疾病领域



56

肿瘤学

- ◆ 肿瘤学简介
- ◆ 肿瘤学的需求驱动因素
- ◆ 现有优势和机会

62

感觉失调： 眼科疾病

- ◆ 眼科简介
- ◆ 眼科的需求驱动因素
- ◆ 现有优势和机会

69

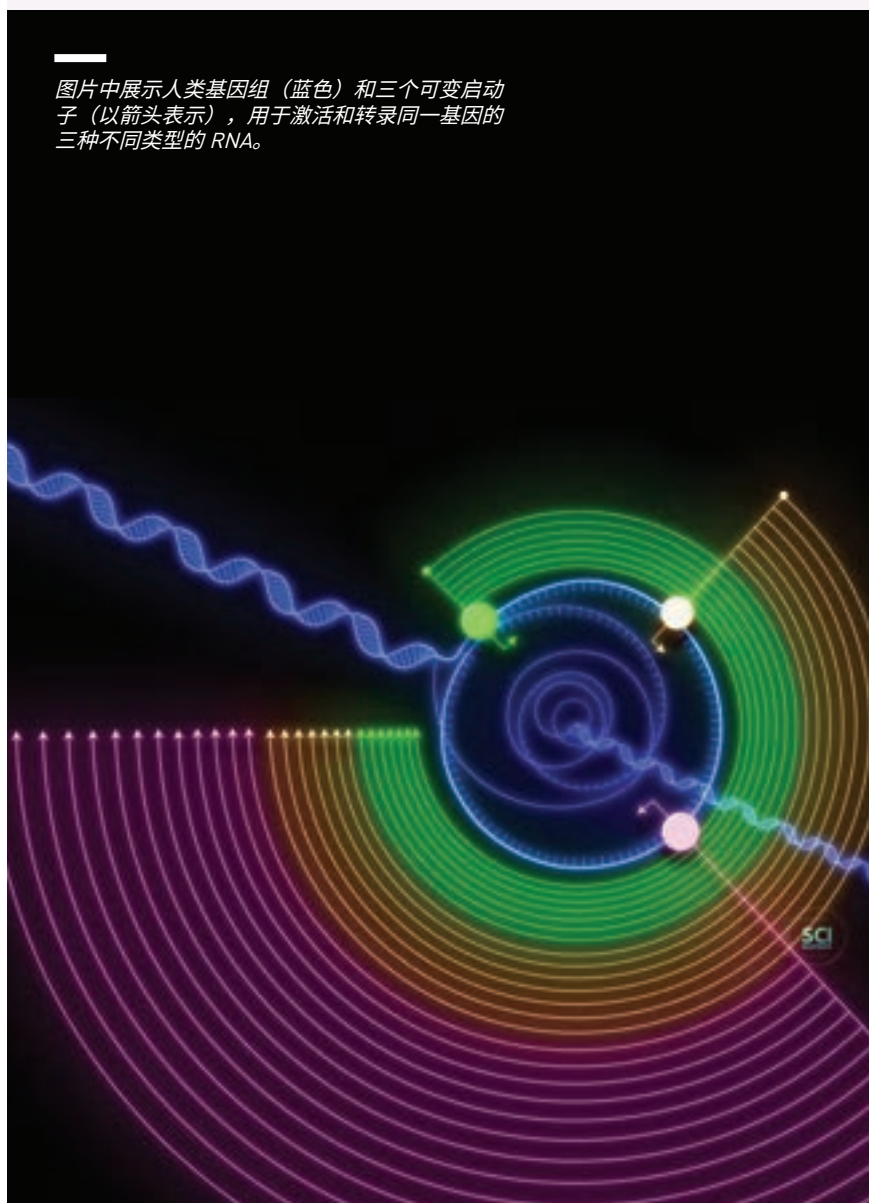
生物多样性和营养

- ◆ 生物多样性和营养简介
- ◆ 生物多样性和营养的需求驱动因素
- ◆ 现有优势和机会

肿瘤学

癌症是发达国家人口的主要死因，预计全球癌症负担将持续增加。在新加坡，预计每四到五个人就有一个在一生中会患上癌症。虽然在特定类型癌症治疗方法开发和临床应用方面已经取得了重大进展，但大多数癌症的长期缓解仍非常罕见。此外，由于早期发现仍然非常困难，癌症往往进展到后期才开始治疗，因此费用昂贵、治疗不精准、效果不好。

图片中展示人类基因组（蓝色）和三个可变启动子（以箭头表示），用于激活和转录同一基因的三种不同类型的 RNA。



肿瘤学面临着
三个关键障碍。

多种类型癌症的
进展分子轨迹
描绘不清晰

癌症进展的分子路线
（和弱点）的人类相关
生理系统建模极其糟糕

旨在拦截关键分子瓶颈
的生物信息干预疗法的
临床试验非常少

这些因素导致治疗方式和方法
无法精准实施，治疗反应无效。

新药开发和药物管理的成本非常高，但并不能确保最佳的治疗反应，部分原因是不同患者肿瘤的分子和遗传特征存在差异，甚至在单个肿瘤内也存在差异。个性化癌症基因组学可通过绘制肿瘤的进化和临床轨迹提供临床解决方案，以更好地预后、干预和部署适当的治疗——基本上是在正确的时间为正确的患者提供正确的治疗（或不治疗）。个性化癌症基因组学还可以发现新的诊断生物标志物和治疗靶点。我们相信，基因组技术的进展将推动诊断和监测能力的发展，从而促进癌症治疗范式的转变。结合癌症是一种慢性病的理解，我们认为肿瘤学的范式将转向“维持”，将其作为完全治愈的一个中间步骤。未来的治疗可能会建立在对个体肿瘤的分子、进化和适应性的全面理解之上，以便在“正确的患者”背景下采用合适的治疗方法（正确的药物、正确的患者、正确的时间）。治疗可能涉及复杂的药物组合，随着肿瘤特征的变化而动态调整，以确保维持最大的疗效和持久性。因此，肿瘤学的未来驱动因素可能是“以患者为中心”和从患者角度提供医疗服务。

肿瘤学的需求驱动因素

对有效治疗方法和诊断方法的需求是肿瘤学研究的主要驱动因素。肿瘤治疗的相关费用普遍高于其他疾病，因此对治疗成功的稳健循证措施有需求，这也是一个新的驱动因素。对目前用于诊断的广泛癌症分型进行基因组分层可能会缓解不断增加的成本压力。

肿瘤治疗正在从“一刀切”的概念转向寻找各种疗法或组合方案。癌症管理方法也正在拓展，不仅包括治疗，也包括癌症预防。这些方法有必要进行数据收集和预测分析，它们对确定治疗价值的重要性正在日益增加。实时跟踪将揭示患者病程的各个方面并确定有效治疗的障碍。精准医学目前是公认的范式和操作领域，包括整合复杂的多模式信息，以便在病程的各个阶段更好地治疗和管理患者。除了治疗之外，精准医学还可能包括“疾病前”或“预防”阶段，同时“剖析”和监测健康或有风险的个人。

肿瘤学的其他需求驱动因素包括：



- ◆ **医生**寻求更好的工具发现早期恶性肿瘤，更加精准和减少创伤的分子诊断方法，更好的治疗方法以获得持久的反应，以及在患者病程每个阶段的癌症研究和管理医学或技术突破。



- ◆ **生物技术公司**和初创企业寻求开发研究工具和临床工具，发现新的药物靶点，创造颠覆性的治疗方式，利用数据科学为其研发管道实现增值。

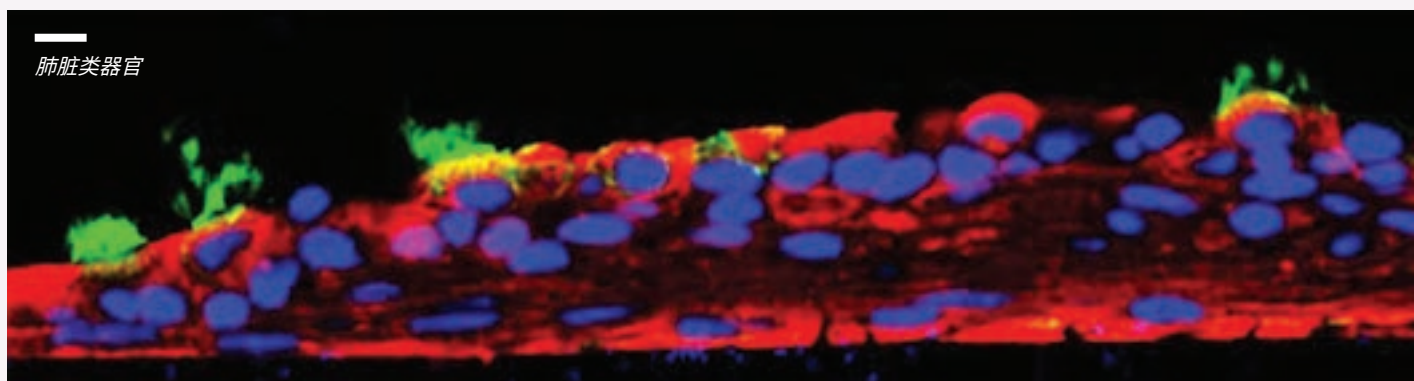
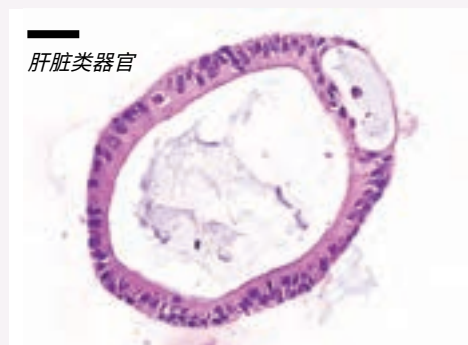
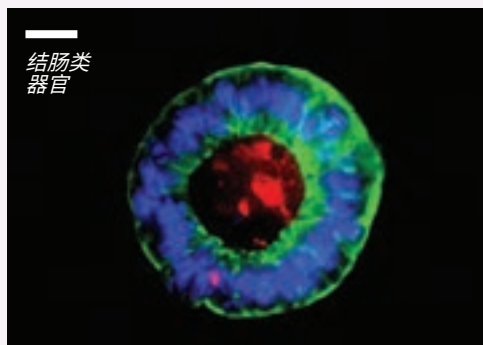


- ◆ **制药公司**投资肿瘤药物开发。

现有优势和 机会

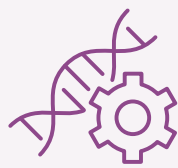
维持癌症基因组学的 卓越传统

自 2000 年成立以来，GIS 一直将癌症研究作为核心疾病关注点。GIS 设立了多个癌症研究实验室和相关的外部实验室。我们的主要优势包括：



◆ 计算生物学和大数据分析

GIS 拥有制作、托管和分析大型癌症数据集的能力，在调节基因组学、系统生物学、算法和工具开发、单细胞基因组学和生物学、肿瘤异质性和肿瘤演化方面也拥有世界领先的专业知识（另见测序和科学计算评审部分）。



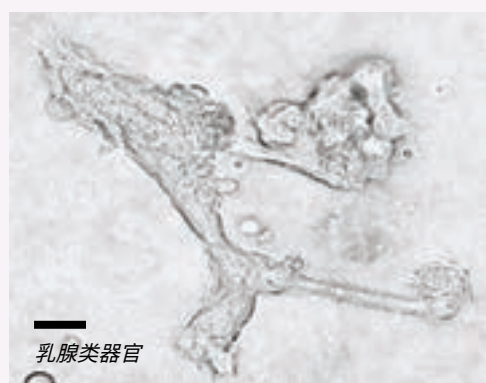
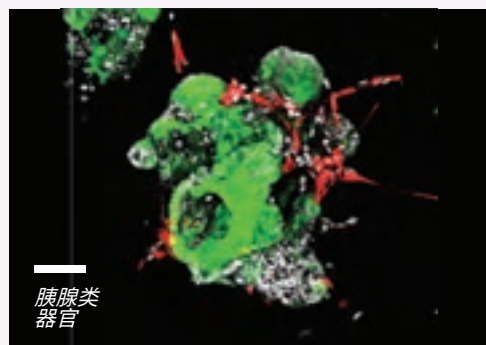
◆ 功能基因组学

这一领域是癌症研究的关键所在；内部能力包括涉及抗性和转移的基因（表观遗传因子、代谢酶、转录调节因子、激酶）的机能化以及肿瘤-微环境调控。应用包括靶点发现、早期治疗开发、生物标志物发现和液体活检。



◆ 临床基因组学

GIS 与临床伙伴密切合作，通过各种计划在国内外医疗机构进行肿瘤测序和分析。研究的适应症包括肺癌、胃癌、肝癌、病毒引发的癌症、淋巴瘤等。我们也拥有癌症遗传学和流行病学专业知识。GIS 是不同癌症类型/计划的基因组数据集保管者。



精准驱动方法

我们最初的假设是，每位患者的肿瘤都有可能是独特的。我们试图从癌症患者的遗传学、疾病史、治疗反应和病情进展中学习，以阐明和了解疾病轨迹。终点是以精准和生物标志物为基础的治疗/干预方法，采取更好的药物选择、药物组合、患者分层和预测反应的形式。

建议采取双重策略，确定分子依赖性，为下一代临床试验提供信息，在关键的癌症进展瓶颈进行干预（图 1）。

← 风险分层和早期干预

抗性和转移 →

SG10K

多基因风险评分

密集的纵向肿瘤/液态活检分析

单细胞

解释

临床轨迹

治疗前

后期（药物 A）

后期（药物 B）

进展

纵向样本

测试

功能基因组学

解释和功能化疾病基因和路径

正常类器官

肿瘤类器官

治疗方法/生物标志物

CRISPR



实时数据告知的临床决策支持

上图 1. 解释患者临床轨迹和测试干预措施的双重策略。



◆ 临床轨迹

GIS 已经产生并分析了大量的癌症测序数据。其中一个目标是融合癌症数据库。数据库包括从回顾性/静态研究和前瞻性纵向治疗研究中收集的肿瘤数据。仅仅对（静态）肿瘤进行测序（在没有治疗背景的情况下）可能不足以获得新的见解。肿瘤的适应行为及其在治疗压力下的临床轨迹将为指导特定治疗方法（包括药物组合）的应用提供基本信息。



◆ 功能基因组学

GIS 已拥有一批患者衍生的细胞系和类器官，它们是测试疾病的基因组和遗传基础的宝贵工具。虽然细胞系和类器官本身作为靶点/途径的发现和验证资源极具价值，但使用它们再现人类癌症表型和治疗扰动时的反应，可以最大限度地发挥这些细胞系和类器官的价值，为下一代临床试验提供信息，以及测试潜在的干预措施。

临床基因组学信息本身并不会实现实验验证或发现最佳干预方法。这些数据描述肿瘤的适应行为。仅采用静态实验模型并不能发现肿瘤进展的分子途径。通过临床测序数据与实验系统的协同整合，我们能够重现疾病进展和治疗反应，从而为更有意义的干预措施提供有效的方法。这些研究可能包括现有药物的适当应用、需要考虑的新途径、更好用于患者分层的生物标志物分析、更好用于预测反应的生物标志物分析和药物开发发现新的候选靶点。



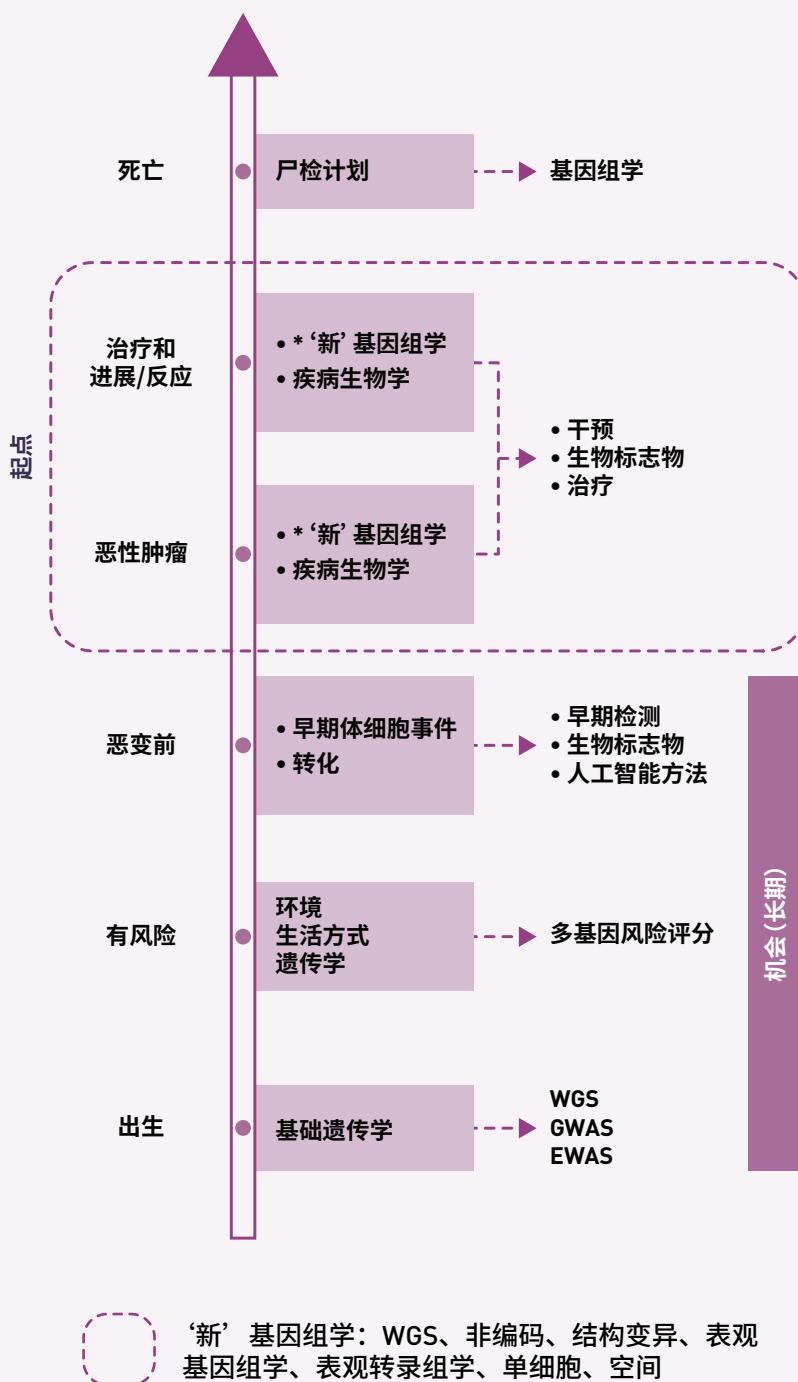
新的机会

我们已确定三个存在机会的领域
(图 2)：

GIS 应利用从“经典”基因组学扩展到“新”基因组学的机会，包括表观基因组学、表观转录组学、单细胞组学、空间组学、EWAS、非编码和结构基因组学、种系遗传学；这些领域代表可能确定明显认同的合理利基领域。

GIS 应着手在疾病轨迹的早期实现早期检测（例如早期体细胞事件、多基因风险评分）和早期疾病控制和/或维持（例如精准治疗干预）领域的长期机会。

GIS 应继续维持在关键战略计划中的领导地位，特别是临床推动的大型合作/计划拨款和平台推动的举措。



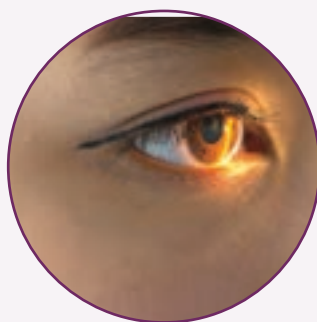
上图 2. 长期战略是在基础种系遗传学、早期检测、早期体细胞事件和早期干预等领域捕捉新机会，此外，GIS 的癌症研究还将采用“新”基因组学分层。

感觉失调： 眼科疾病

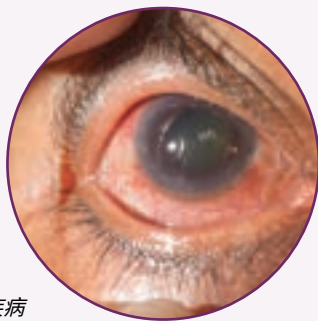
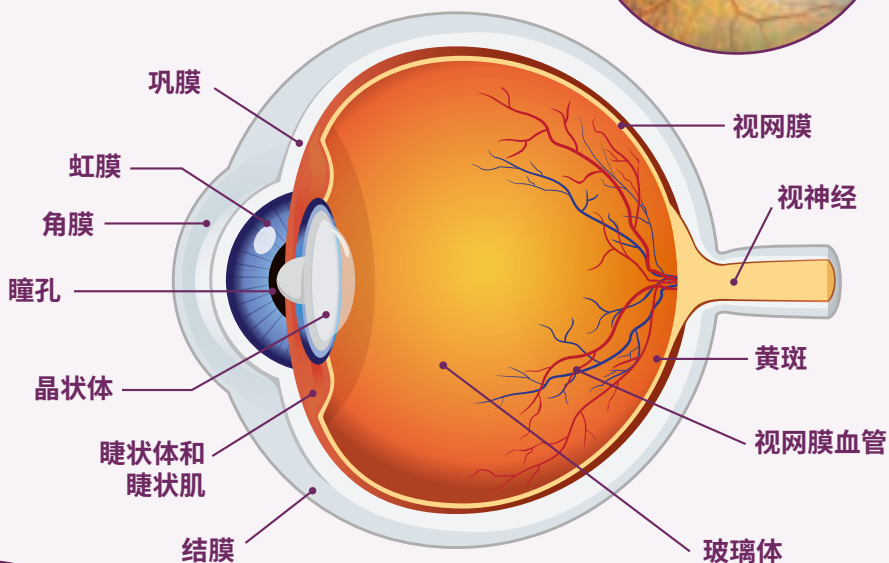
视觉是人类的五大感觉之一，可以用来感知周围环境。视觉受到影响将导致生活质量急剧下降。眼科疾病引发的大多数失明可以通过早期发现和干预来预防。

在新加坡和其他国家，最常见的不可逆转失明诱因是黄斑变性和青光眼，两者与年龄相关。这一领域的最新假设是，失明由多种眼科疾病造成，这些眼科疾病最终将汇集在有限数量的共同途径上。因此，寻求生物学上的见解，以提高对眼病机制的理解应属当务之急。

角膜与外眼疾病



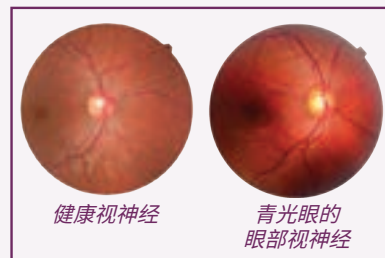
视网膜



青光眼与眼前节



剥脱性青光眼



视神经乳头

右侧图 3. 眼科疾病的不同领域在新加坡，就整体研究兴趣、能力和资金而言，最强的领域是青光眼领域。

基因是告诉人体细胞如何制造生存生长所需的一切蛋白质的指令。科学家希望通过识别每一种蛋白质更好地了解人类的身体如何工作，并且在不能正常工作时了解发生了什么。在增进了解之后希望最终能够获得更有效的药物和治疗。

理想的药物必须仅针对身体患病的部位。不幸地是，许多药物都有副作用，有些还很严重。如果科学家可以确定疾病相关的蛋白质，就能设计出只对这些蛋白质产生影响的新药，从而减少和降低副作用。

GIS 目前将基因研究作为初始工具来发现眼科疾病的分子机制。我们将评估利用生物信息学和生物实验作为临床上的精准医学应用和/或疾病拦截的治疗靶点对发现计划带来有希望的“命中率”。我们还预见，利用人工智能学习方法关联眼睛遗传数据、临床信息和成像模式，构建个性化的疾病预测风险模型，这样做将会带来巨大的好处。



眼科的需求驱动因素

眼科的需求驱动因素包括学术、产业和医疗机构。



◆ 学术需求驱动因素

研究机构衍生的用途，因为数据生物洞察力将阐明新的研究方向和合作机会。



◆ 产业需求驱动因素

制药公司的特别兴趣，因为基因研究大规模应用于眼科疾病可以帮助发现药物靶点。这一点尤其重要，因为不可逆的致盲性疾病治疗选择非常稀少（一到两种药物，仅对 <50% 的患者有效）。基因研究的规模为由由此产生的候选基因提供了一定的可信度衡量指标。



◆ 医疗需求驱动因素

医疗机构的兴趣，来自无症状疾病早期检测和高风险患者分层（根据基因特征），以进行早期干预的潜在机会。

◆ 这一主题的一个新兴领域是人工智能在眼科疾病成像诊断中的应用。这项新技术提出一个问题，即纳入患者层基因组信息是否可以进一步提高诊断效果。

重点项目

GIS 的心血管疾病研究

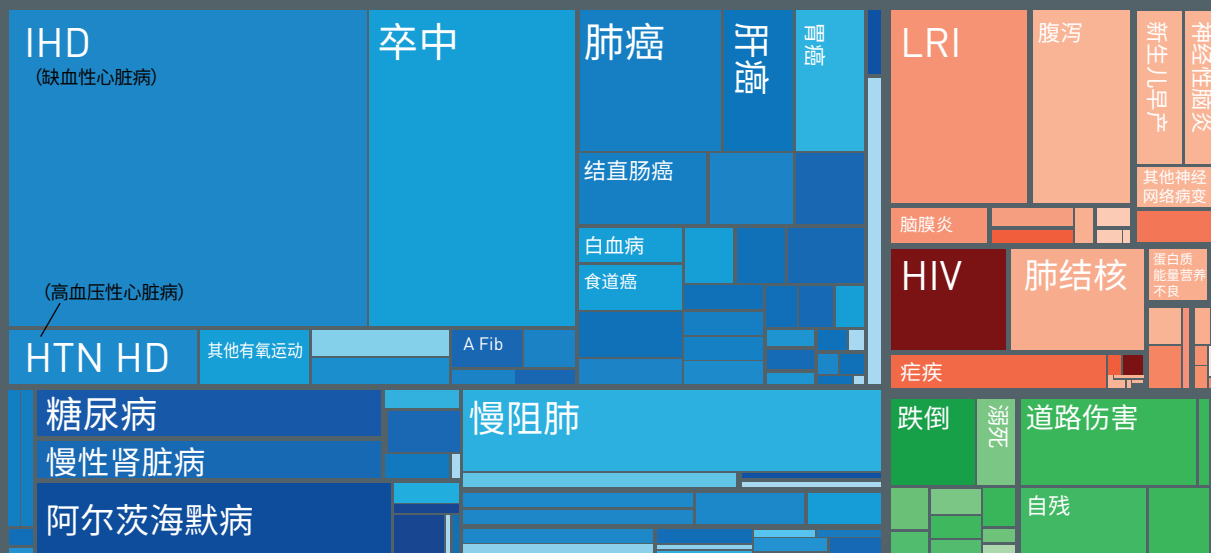
心血管疾病 (CVD) 是指影响心脏、冠状动脉和全身血管的各种不同病症的总称；这些病症包括高血压、代谢性心脏病、缺血性心脏病、心肌病、瓣膜病、心律失常和动脉粥样硬化。

虽然初始诱因和风险因素具有无数种组合，包括生活方式、运动、饮食、家族史（遗传）、吸烟和其他因素，但所有心血管疾病都汇聚在心力衰竭（HF）这一最后的共同途径上。这种现象的原因主要是统一的基因组和基因程序的变化，凸显了新加坡基因组研究院参与方案的重要作用。全球范围内数以百万计的患者受心力衰竭和心血管疾病的折磨（图 1），

而且由于各个国家的人口老龄化，发病率正在增加。在新加坡，2015 年心血管疾病诱发的死亡人数约占所有死亡人数的 30%，相当于每天有 16 人死亡。心血管疾病是新加坡排第一位的疾病和医疗负担（图 2）。此外，特别是在新加坡（和亚洲），心血管疾病对新加坡人发生影响的年龄似乎比同时代的西方人约早 10 岁。最重要地是，心力衰竭的五年死亡率约为 50%，甚至超过一些广为人知的癌症死亡率（图 3）。

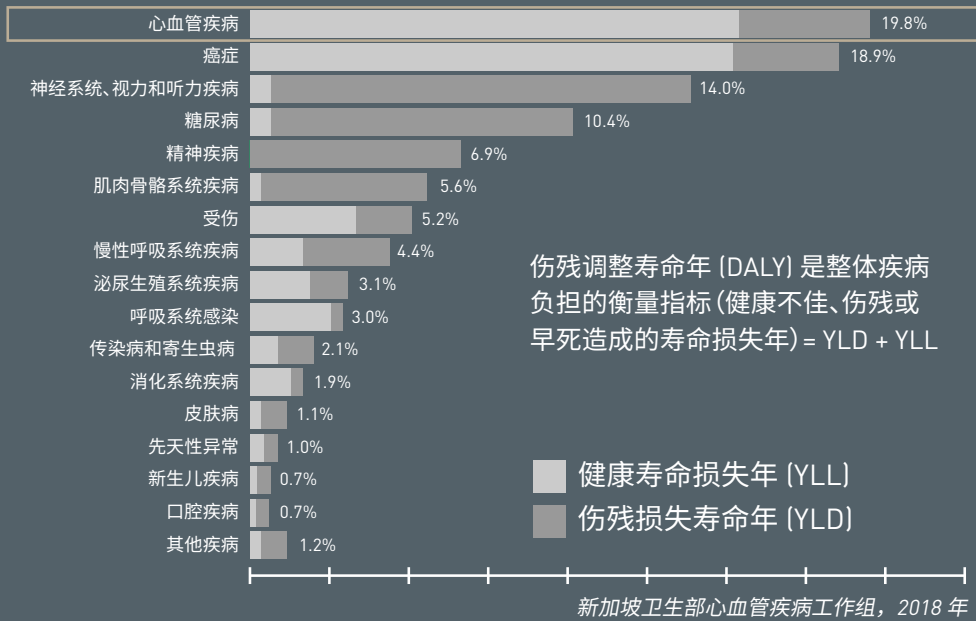
然而，心血管疾病研究仍然没有受到足够的重视，全球心血管疾病研究资金明显少于其他领域，例如癌症研究（图 4）。例如，尽管对全球健康问题的影响很大，2018 年美国食品和药品管理局只批准了一种治疗心血管疾病的药物（图 5）。

全球各年龄段死因（2016 年）

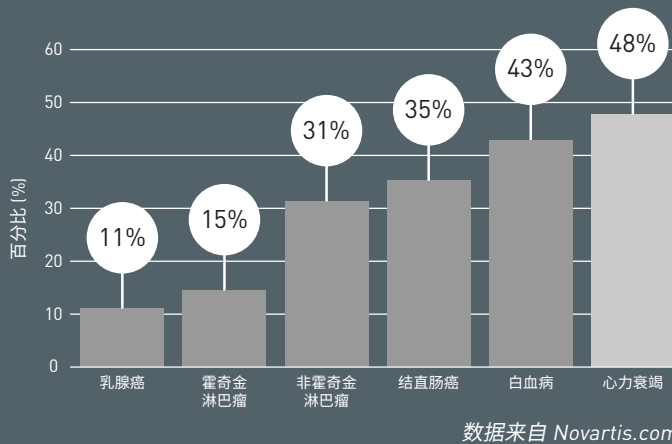


来自 healthdata.org (全球疾病负担研究, IMHE)

全球各年龄段死因 (2016 年)



五年死亡率



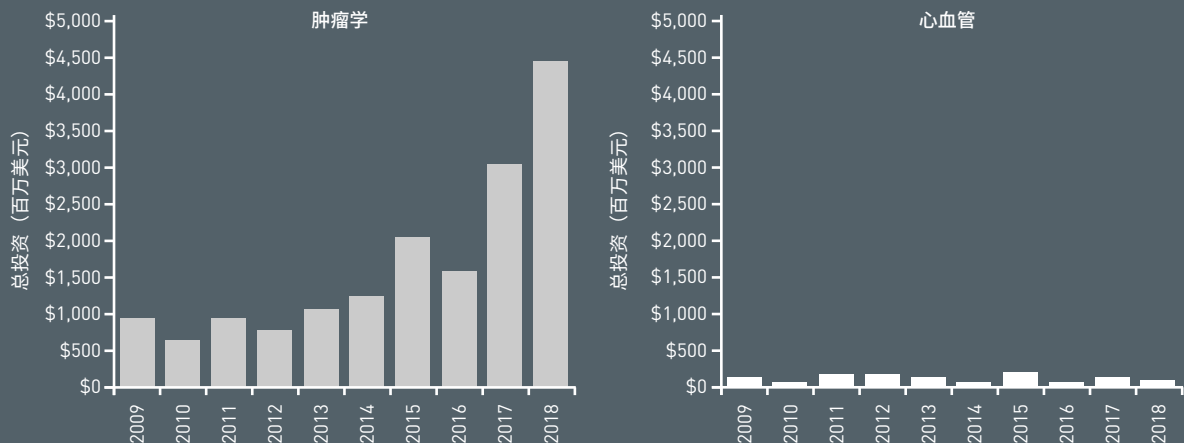
第 50 页图 1. 即使与其他众所周知的疾病病症相比, 全球心血管疾病负担也非常重。

上图 2. 新加坡 (和亚洲, 未显示) 的心血管疾病负担非常重。

左侧图 3. 心力衰竭自确诊之时起五年死亡率约为 50%。

下图 4(a). 心血管疾病药物发现值得增加资金投入。

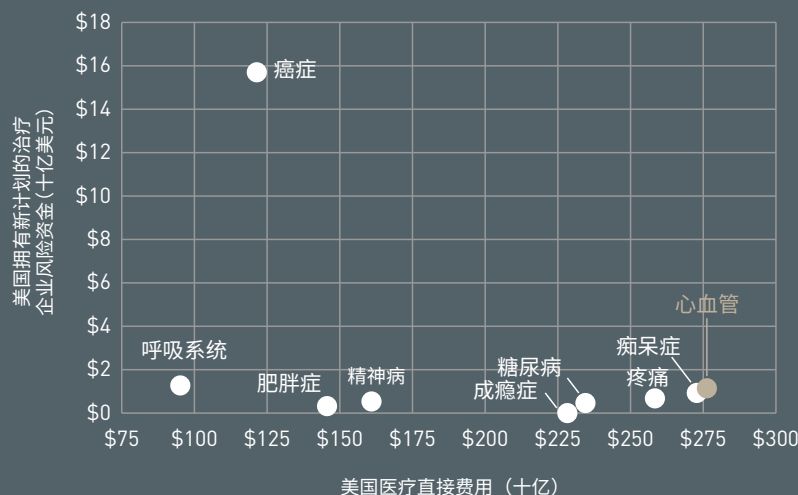
2009-2018 年对拥有肿瘤与心血管 AR 疾病领先新药计划的美国企业风险投资



来自 healthdata.org (全球疾病负担研究, IMHE)

重点项目

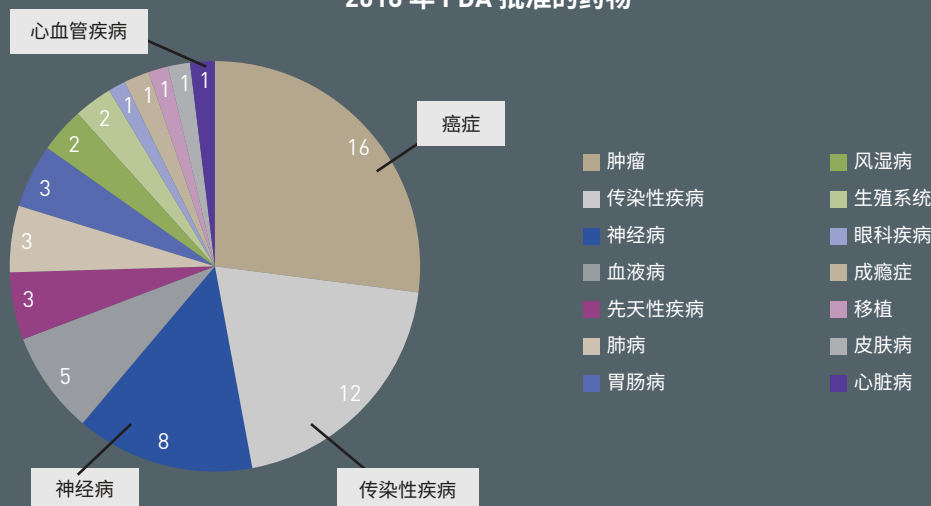
美国医疗费用与高发慢性病新研发的风险投资



左侧图 4(b). 心血管疾病药物发现值得增加资金投入，但目前还没有对其巨大的医疗直接费用开展宣传。

底部图 5. FDA 在 2018 年只批准了一种心血管疾病药物，相比之下，批准的癌症和其他疾病的治疗药物数量非常多。

2018 年 FDA 批准的药物



亚洲人群迫切对心血管疾病和心力衰竭采取新方法，并获得深入了解，最好是本地区自行推动这些研究的进展。目前心血管疾病和心力衰竭的治疗步骤和药物种类与过去二三十年基本相同。我们迫切需要新的医疗方法和新的药物类别来解决不断增加的全球心血管疾病问题。虽然当前的治疗方法可以起到一定的作用，但它们不足以解决问题。我们迫切需要新的医疗方法和新的药物类别来解决严重的全球心血管疾病问题。

该领域的研究旨在利用先进的单细胞 RNA-seq 技术、高含量高通量表型筛选技术和基于 CRISPR 的体外和体内筛选技术来识别和确定治疗靶向候选基

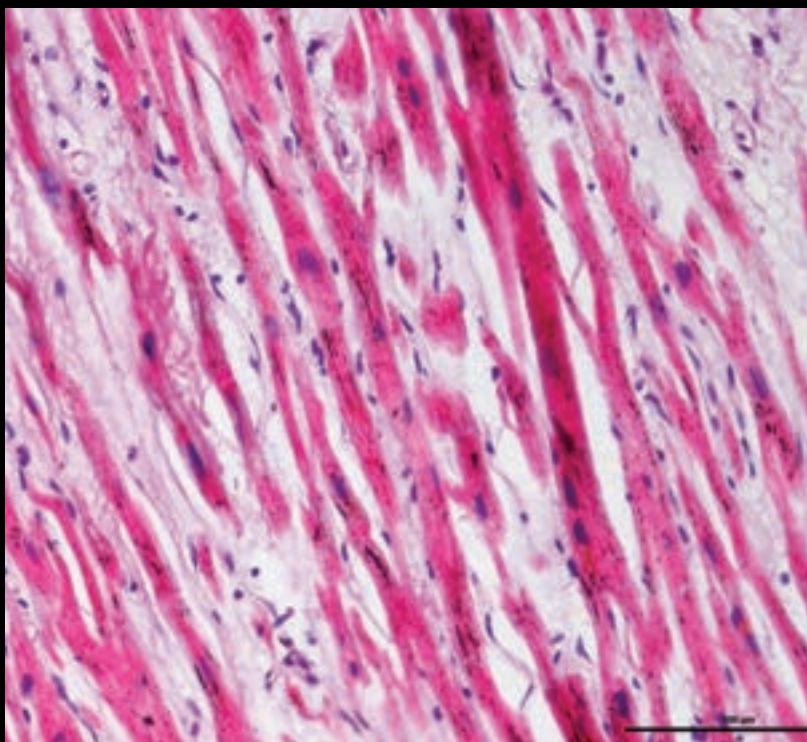
因（和表观遗传位点）的优先等级。我们利用至少两个疾病模型平台。第一个平台将人类多能干细胞衍生的心肌细胞在体外培养或塑造成三维工程心脏组织类器官，并使用视频时差显微技术研究其电生理和收缩特性。另一个平台涉及手术诱发心力衰竭的小型啮齿动物模型或心力衰竭的基因敲除模型。通过超声波心动描记术、左心室导管检查和组织学分析对小鼠进行心力衰竭表型。我们的实验室里大规模生产 AAV 病毒，以进行基因靶点的概念验证测试。虽然当前的治疗方法可以起到一定的作用，但它们不足以解决问题。

GIS 的心血管疾病研究领域

围绕亚洲人的心血管病基因组学、遗传学和调控表观基因组学研究

合作参与方: Foo、Liu、Khor 和 Prabhakar 实验室

目前, GIS 在 BMRC 资助的 ATTRaCT 心力衰竭 (HF) 研究计划的基础上开展心血管疾病研究。ATTRaCT 拥有亚洲最大的心力衰竭人群, 覆盖 2500 多名患者和匹配的对照人群、两年的纵向随访和广泛深入的表型分析, 包括全基因组测序, 约 10 个循环生物标志物以及超声、MRI 和 CT 心脏影像。该领域的首要目标是绘制亚洲人心力衰竭疾病基因组结构图, 并在同一人群中确定与多种表型数据集相关的亚洲人疾病和预后基因标志物。心力衰竭的调控表观基因组研究应用珍贵而有限的心肌活检, 重点确定基因变异体在整个庞大的非编码基因组中的作用, 例如采用 ChIP-seq 和染色质构象分析, 绘制出心脏基因组的增强子和调控元素。

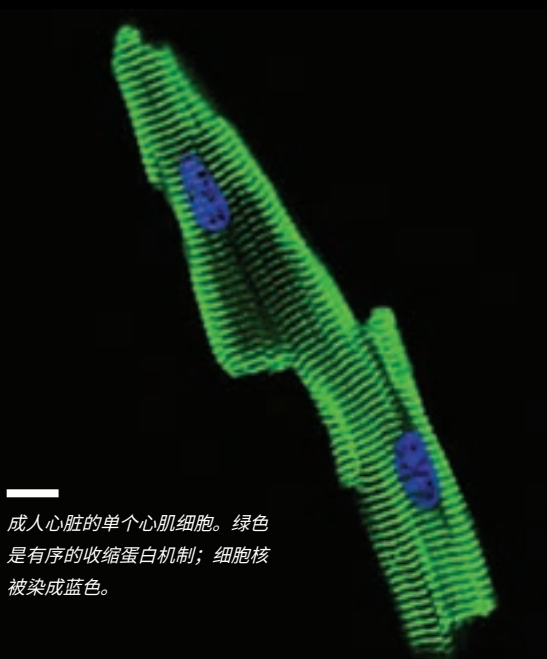


人类左室心肌的组织学切片, 显示出扩张型心肌病和纤维化。

治疗靶点发现、筛选, 心力衰竭的基因/表观遗传学疗法

合作参与方: Foo 和 Chew 实验室, 阿斯利康和诺和诺德

这一领域的研究旨在利用先进的单细胞 RNA-seq 技术、高含量高通量表型筛选技术和基于 CRISPR 的体外和体内筛选技术来识别和确定治疗靶向候选基因 (和表观遗传位点) 的优先等级。我们利用至少两个疾病模型平台。第一个平台将人类多能干细胞衍生的心肌细胞在体外培养或塑造成三维工程心脏组织类器官, 并使用视频时差显微技术研究其电生理和收缩特性。另一个平台涉及手术诱发心力衰竭的小型啮齿动物模型或心力衰竭的基因敲除模型。通过超声波心动描记术、左心室导管检查和组织学分析对小鼠进行心力衰竭表型。我们的实验室里大规模生产 AAV 病毒, 以进行基因靶点的概念验证测试。



成人心脏的单个心肌细胞。绿色是有序的收缩蛋白机制; 细胞核被染成蓝色。



Khor Chiea Chuen (GIS 精准医学和人群基因组学副主任), Michael Hauser (杜克大学医学中心教授), Janey Wiggs (青光眼卓越中心联合主任), Aung Tin (新加坡国家眼科中心临床科学家), Louis Pasquale (西奈山医学院教授), Mineo Ozaki (Ozaki 眼科医院主任), 已故的 R Rand Allingham (杜克大学医学中心教授)。

现有优势和机会

GIS 青光眼项目与新加坡眼科研究院的优秀临床团队合作开展。团队凭借强大的研究实力从国内外的多中心国际协会获得大量特征鲜明的样本。此外，SNEC 的青光眼团队在参与临床试验方面也处于世界领先地位，是在新加坡和亚洲样本的基础上引领基因研究的机构。

青光眼和其他眼科疾病的基因组工具（外显子组和基因组测序）可以应用于发现科学、精准医学和治疗靶点的识别。

在新加坡健康和生物医学 (HBMS) 框架内，青光眼和眼科疾病属于神经科学和感觉障碍范畴。我们与国家神经科学研究院和李光前医学院共同领导的运动障碍研究团队（主要研究帕金森氏病）已建立密切的协同关系。帕金森氏

病研究团队还组建由亚洲研究人员构成的多中心联盟伙伴关系，目标是研究帕金森氏病的遗传学基础。

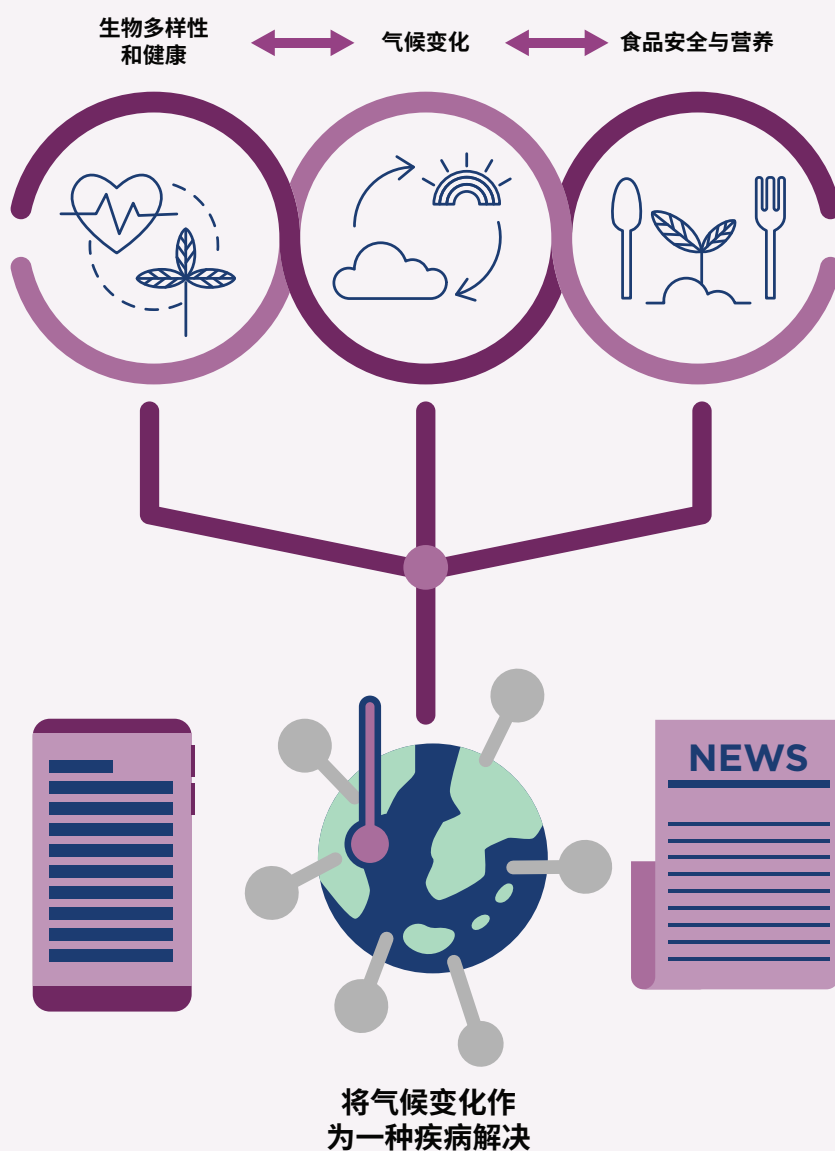
相互之间不仅交流观点和研究方法，共享遗传资源（例如全基因组关联研究和全外显子组测序的对照人群（ $N > 30,000$ 名参与者），而且在将来还会共享新加坡人群的全基因组测序。

生物多样性和营养

生物多样性和营养是对人类健康和福祉至关重要的两大领域；不同生物系统的各种类型生物体基因研究仍未得到充分探索，这些科研的机会与和新加坡的国家优先事项相互交织（图 4）。

新加坡在地理上位于重要的生物多样性热点地区（巽他古陆，包括婆罗洲、苏门答腊岛、爪哇岛和马来西亚半岛）的中心，该地区的主要农业和工业化活动给环境和生物多样性造成巨大的压力。保护新加坡的生物多样性是国家战略的核心所在，我们意识到生态系统服务在全球变暖时代的价值，它符合为子孙后代建设“花园城市”的愿景。

与此相关的优先事项是满足快速老龄化社会的营养需求，因为我们的大部分食物依赖于进口。保障食品安全和验证，优化稀缺农业资源，寻找替代食物并了解它们对人类健康的影响，这些都是基因组学可以帮助新加坡实现到 2030 年 30% 的食物源于本地的目标挑战。



上图 4. 新加坡与气候变化相关的国家优先事项。

生物多样性和营养 的需求驱动因素



◆ 生物多样性和人类健康

生物多样性是构成许多陆地和水生复合系统的基础，对于人类的健康和福祉必不可少，这也是世界卫生组织等全球机构认可的观点，该组织指出：

人类在日常生活中依赖于生物多样性，但这种依赖并不总是可以明显观察或意识到。人类健康最终取决于生态系统提供的产品和服务（例如淡水、食物和燃料来源的可用性），它们是保障人类健康和生产生活的前提条件.....此外，微生物和动植物的生物物理多样性可以提供丰富的知识，为人类带来重要的生物、健康和药理学利益。深入了解地球上的生物多样性可以获得重要的医疗和制药发现。生物多样性的丧失可能会影响我们发现许多疾病和健康问题的潜在治疗方法。”

在医学方面，生物多样性研究通过识别来源于植物的药物直接改善人类健康，包括紫杉醇（太平洋紫杉）、依托泊苷（盾叶鬼臼）和长春新碱（马达加斯加长春花）。在亚洲，传统上广泛使用当地药用植物改善健康和治疗疾病，然而它们的作用方式和副作用仍然未知。





◆ 营养/城市农业

在饮食方面，蔬菜、水果及其亚种的全面表征有助于深入了解它们的营养价值，还可以根据个体和群体的遗传和健康状况进一步个性化。在气候发生变化期间满足全球粮食供应需求的背景下，农业生物多样性正变得越来越重要。近来，我们日益重视城市生物多样性（例如社区园艺），这表明植物和动物（例如宠物）对于改善我们生活环境起到重要作用，也会对心理健康产生积极影响。



◆ 园艺产业

探索生物多样性也具有重要的经济和商业潜力。例如，兰科植物 (Orchidaceae) 是第二大有花植物家族，包含大约 25,000-30,000 个不同的物种，几乎遍布世界各地。蝴蝶兰是国际花卉栽培的重要品种，这一产业的市场价值约 3 亿美元，兰花花卉栽培者持续从源于 *Dendrobiums* 和 *Cymbidiums*

等物种的外来基因中寻找有价值的花卉特征。榴莲是一种在中国广受欢迎的水果，对中国的出口额将从当前的 6 亿美元增长到未来几年约 20 亿美元，但这只能满足中国人 1%-2% 的需求。到 2024 年，全球草药市场规模预计将达到 1170 亿美元，主要原因是与传统药物相比，草药治疗越来越受欢迎。广阔的市场空间蕴藏巨大的相关商业机会，包括新型植物化学物质的发现、新产品开发和生物安全。

宏基因组

耐抗生素的微生物已成为全世界医疗系统的一大威胁。人类的肠道藏有数以万亿计的细菌，它们以各种方式造福宿主——分解未消化的食物，产生必要的维生素和营养物质和训练免疫系统——但肠道也是耐抗生素细菌的储存库。我们开发出一种新型基因组组装工具 OPERA-MS，可以利用便携式 DNA 测序技术和复杂聚类算法，通过聚合完整遗传密码来分析肠道中复杂的细菌群落，跟踪抗生素耐药性的扩散和研究微生物对人类健康的贡献。

现有优势和 机会



◆ 新加坡作为东南亚生物多样性中心

新加坡的著名生物多样性项目是国家兰花园，培育了 1000 多个兰花品种和 2000 多个杂交品种。然而，迄今为止，新加坡或东南亚还没有任何集体协调的系统化倡议来推动围绕健康和医学的生物多样性研究及转化。作为生物技术领先国家和

本地区医学中心，新加坡必须充分认识到东南亚生物多样性的经济、医学和文化价值，可以采用前沿技术发掘其治疗、营养和健康潜力。此外，新加坡是一个岛国，生物多样性提供的生态系统服务对国家的繁荣至关重要，因此我们有必要利用现代基因技术了解气候变化对生物环境的潜在影响。



◆ 兰花遗传学

兰花是新加坡的国花，也是国家的象征，通过园艺培育和国家兰花园 (NOG) 等场所的公开展示，我们可以吸引国际和公众的关注。国家兰花园的“兰花外交”计划取得了巨大成功，统称以娱乐明星、政治领袖和知名人士的名字来命名新型杂交品种。兰花基因组学资源可以与国家兰花园的专业知识结合，为国际兰花保护计划作出贡献，为兰花产业创造价值，进一步推动兰花外交。例如，借助基因组学，我们选择和杂交所需性状相关的遗传物质，创造出可以在其他不相容的条件下生长的杂交种或物种，丰富在城市环境中正常种植的物种范围，包括不同要求的高楼和土地稀缺环境（例如阳光、暴露、水和肥料）。通过努力，我们可以进一步推动国家兰花园成为全球兰花物种的资源和保护中心。





◆ 测序技术和算法的进步

新一代测序 (NGS) 技术的最新进展让生物多样性的基因组研究在规模和成本上都变得可行。其中一项进展是开发新的文库制备协议，利用最少的生物物质和更简单的制备方法产生高质量的读取，从而降低分析的成本和时间。长读 NGS 平台的出现允许科研人员以前所未有的速度和准确性揭示植物不同基因组的秘密；这项技术的举例包括可以读取长度超过 2 Mbp 序列的牛津纳米孔，以及太平洋生物科学公司 (PacBio)

的单分子实时 (SMRT) 测序，它可以按平均 30-kbp 的读取长度对 DNA 测序，准确率大于 99%。PacBio SMRT 测序组装植物基因组骨架的例子包括榴莲 [Teh et al., 2017]、甘蔗 [*Saccharum* spp.] [Olivier Garsmeur et al., 2018]、树莓 [Vanburen, Robert et al., 2018]、青稞 [Niyima Tashi et al., 2018] 等。组装染色体骨架的其他重要技术包括 Hi-C (例如，来自 Dovetail Genomics) 和光学绘图 (例如，来自 Bionano Genomics)。成功利用不同类型的数据进行从头测序分析也与开发新算法和利用计算硬件进展的能力密切相关。



◆ 食品安全和保障

食品安全和保障对新加坡这个严重依赖进口食品的国家至关重要。新加坡约 90% 的食品进口自 160 多个国家，所以必须关注全球食品市场的波动。

联合国的一项研究报告指出，“人类对土地和海洋资源的需求不断增加，再加上气候变化和海平面上升、污染和入侵物种，表明粮食安全构成一项全球性的威胁”。新加坡高度依赖食品进口，因此更容易受到相关风险的影响。

为了摆脱资源限制，新加坡已制订 2030 年国内种植食物达到 30% 的目标。新加坡采用室内农业技术解决方案并着眼于新的来源和高营养价值的新食品，通过增加蔬菜和水果的种植来加强其食品供应的弹性。生物技术解决方案可用于提高蛋白质产量，最大限度地提升土地生产力、能源和水资源。



◆ 草药

草药是价值数千亿美元的国际产业，它并不局限于中草药；其他民族、文化和地理相关的药物也在这一市场上具有影响力。目前，人类已发现许多具有潜在或确定生物活性的植物化学物。大多数制剂的分子基础知之甚少，某些甚至已知有不利影响。一个例子是草本植

物属的**马兜铃**，包含大约 500 个物种，广泛分布于热带和亚热带地区，其中 23 个物种作为中药材使用。众所周知，部分**马兜铃**物种会产生致癌物**马兜铃酸**。然而，致癌物产生和药用潜力活性产品的遗传基础仍然未知。



重点项目

GIS 的微生物组研究

微生物在地球上是一种无处不在、看不见的存在，其影响无孔不入。虽然我们的认知基本上涵盖已发现的病原体，但越来越多的证据表明它们

在环境中以及作为我们身体中的共生生物发挥关键的生化功能。

隔离和培养特定微生物的能力让我们能够研究微生物个体、整体以及不同环境（例如宿主细胞）下的互动。宏基因组技术的近期进展进一步推动对自然栖息地中复杂微生物群落的高通量研究，增进我们对目前无法培养的绝大多数微生物的了解。微生物代表的多样化生命形式和适应性也会捕捉到大多数自然进化的生物功能和机制，可以作为一系列现代生物技术应用

的起点。因此，确定和利用各种微生物生物圈对人类社会的影响是 GIS 在基因组结构和设计领域的核心任务。

技术进步推动突破性发现

微生物群落通常由数百个不同的物种组成，它们相互合作、相互竞争或相互残杀，从而产生复杂的动态变化。许多物种也在共同进化，从代谢物的交换中获益，建立构成生物食物网的交互共生的互动链。就人体而言，肠道中数万亿的细菌拥有若干对宿主有利的功能，通常被看作是对人类不同的饮食模式做出反应的动态微生物器官。因此，了解“微生物组”不仅需要新的方式来获取基因组成、细胞活性和代谢物交换的相关信息，还需要在复杂的背景下采用系统生物学方法模拟、操作和设计。因此，GIS 的微生物组研究重视微生物联合体的观察（例如长读宏基因组学）、建模（捕食-食饵或代谢相互作用）和改变基因结构（体外模型、RNA 传感器）的技术，这些技术可以应用于广泛的环境，以催生新的见解和突破。

重点聚焦

微生物组介质

宿主或环境与潜在病原体之间的相互作用经常受共生微生物组的影响或介导。因此，系统性地了解这些相互作用有助于直接设计合理的干预措施，防止病原体定植或促进非定植。GIS 重点关注微生物组研究和系统生物学这一新兴领域，因为它会影响其他领域的研究，例如：



抗生素诱发的肠道菌群失调和随后的病原体定植



肠道微生物组多重耐药性病原体的非定植



防止特应性皮炎的金黄色葡萄球菌过度生长的皮肤微生物组构型和功能



医院环境中的病原体分布和抗生素耐药性



环境微生物组对食品安全的影响

因此，GIS 的微生物组合作研究旨在跨越从发现科学到有效应用的范围，与我们的学术、临床和工业合作伙伴共同利用内部的技术进步。

行业参与和创新

GIS 的创新目标是利用基因组科学的优势，通过行业参与和创业举措创造价值。

GIS 已将公共研究基金作为获取知识产权的基础，最终实现行业合作和资产分拆。这些研究活动已成功吸引到更多的私人资金，它们通过创造就业机会和影响公共健康产生价值。行业合作伙伴和初创企业是 GIS 利用我们的科学优势创造经济价值和影响公共健康的关键驱动因素。



78

GIS 的行业参与

- ◆ GIS 的行业准备能力
- ◆ 行业合作机制
- ◆ 完善伙伴关系机制

82

GIS 的创新和创业

- ◆ 了解和引导创新环境
- ◆ 吸引投资者参与治疗和诊断研究
- ◆ 利用协同合作的优势
- ◆ 填补知识产权资产的空白
- ◆ GIS 2030 价值创造



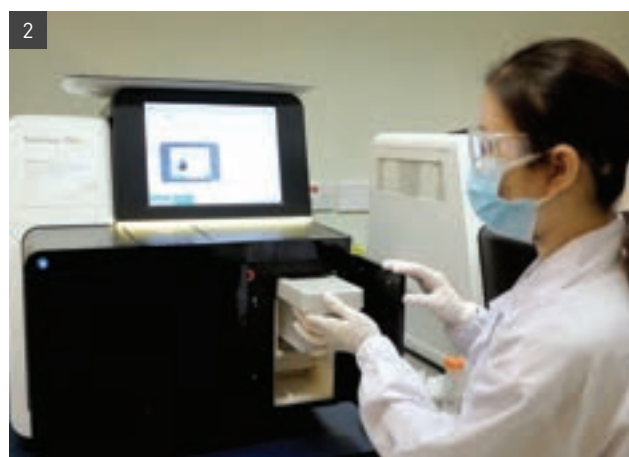
GIS 的 行业参与

审查委员会推荐了对 GIS 参与行业（跨国公司 (MNC) 和本地大型企业 (LLE)）合作至关重要的三大战略领域。

GIS 的行业准备能力

为了将领先的学术优势转化为经济影响力，GIS 拥有 ISO 和 CAP 认证的内部设施，它们将作为支持转化计划的基因组诊断中心组成部分。在精准医学、单细胞基因组学和计算生物学等尖端技术的基础上，GIS 已实现一定的基础设施和“技术”水平，因此对不同行业的合作伙伴具有吸引力。

1. 集成分子诊断的 BioMed-GIS 中心
2. 精准肿瘤学中心：PuRPOSE 计划
3. GIS-NovogeneAIT 新一代测序 (NGS) 平台





PGx Suite™ 是为医疗机构提供的端到端药物基因组学 (PGx) 测试工具。Nalagenetics (一家起源于 GIS 的医疗技术公司) 创建了一种选择亚洲最重要的 Pgx 生物标志物的算法, 开发了自己的临床级基因测试组套, 利用实际证据为医生提供临床决策支持工具, 并且建立了一个患者参与平台, 以推动患者跟踪和数据收集。

在全球不断变化和动荡的商业环境和不断发展的公共/私人研究资助环境中, GIS 需要继续保持灵活性和适应性, 才会对跨国公司和本地大型企业产生竞争力和吸引力。新兴趋势的一个案例是越来越多地应用适应

性/人工智能理解基因组科学和辅助药物发现。GIS 将采取各种措施维持行业相关性, 例如, 获取符合 GIS 整体使命的新兴技术, 持续升级相关的人才和基础设施。

行业合作机制

GIS 在吸引跨国公司和本地大型企业方面有着良好的记录。GIS 已经具备原理-验证和验证实验的能力，可以确定项目创意的可行性、潜力和可扩展性——这些都是对行业伙伴有吸引力的重要能力。上述企业反过来又为 GIS 提供互补的能力建设，从而达成双方“共赢”的目标。

GIS 通过以下四种机制对行业伙伴采取灵活的政策，设计高效和有效的项目计划，并拟定完全满足各方需求的协议。在大多数情况下，这些项目均为合作研究，因此知识产权也会共享。然后，我们的合作伙伴将有机会授予任何共同开发知识产权的许可。

服务协议

如果是不包含重要新研究的直接项目，签订服务协议将允许向合作伙伴交付研究成果。研究成果包括测序项目、数据或基因组分析项目、或者咨询。

研究合作协议

GIS 与合作伙伴联合开展研究和开发，以获取满足合作伙伴需求的新知识产权 (IP) 和技术。合作研究可以提升

合作伙伴的技术优势，允许它们签订下游许可协议。一旦确定伙伴关系，GIS 战略联盟办公室将负责维持合作，建立沟通渠道和特定项目的治理结构。

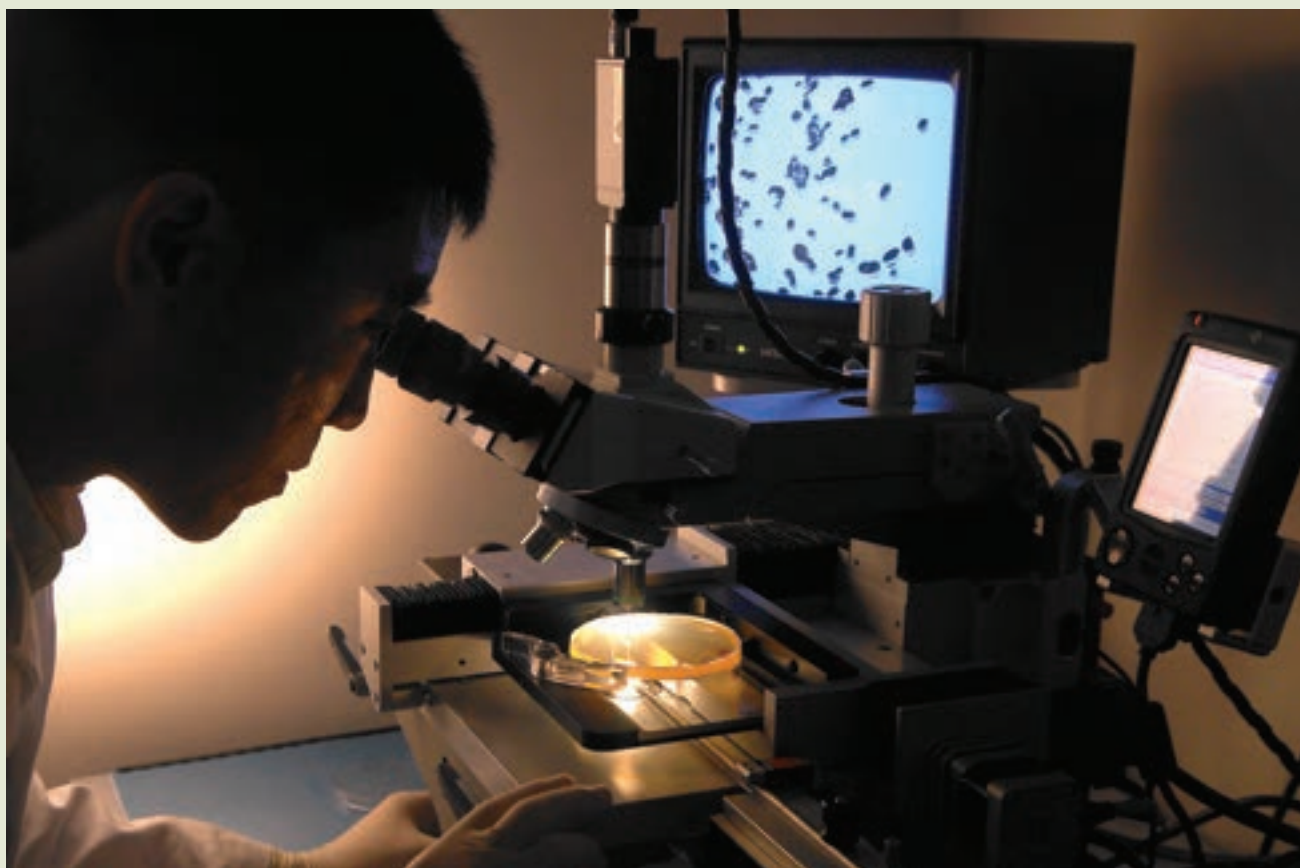
在过去十年中，GIS 与合作伙伴开展的行业合作研究不论是数量还是规模都有了大幅度的增长。在过去七年中，GIS 已签订 80 多份行业研究合作协议，而且计划进一步加强与企业的合作关系。与商业伙伴建立合作关系可以将优秀的科学成果转化为新技术的实施和新型服务与产品的提供。

GIS 拥有大量的科学和技术专业知识，因此可以与不同领域（例如消费、精密工程、生物技术和制药）的各种伙伴（从大型跨国公司到本地初创企业）合作。

联合实验室

GIS 在长期战略基础上接洽合作伙伴。在这种情况下，企业可以在基因组大楼建立研发实验室，便于企业人员与 GIS 的科学家在研究项目上紧密合作。我们的合作伙伴可以获取专门的 GIS 资源，反之亦然，以推动研究、技术转让和合作伙伴的能力建设。





合作

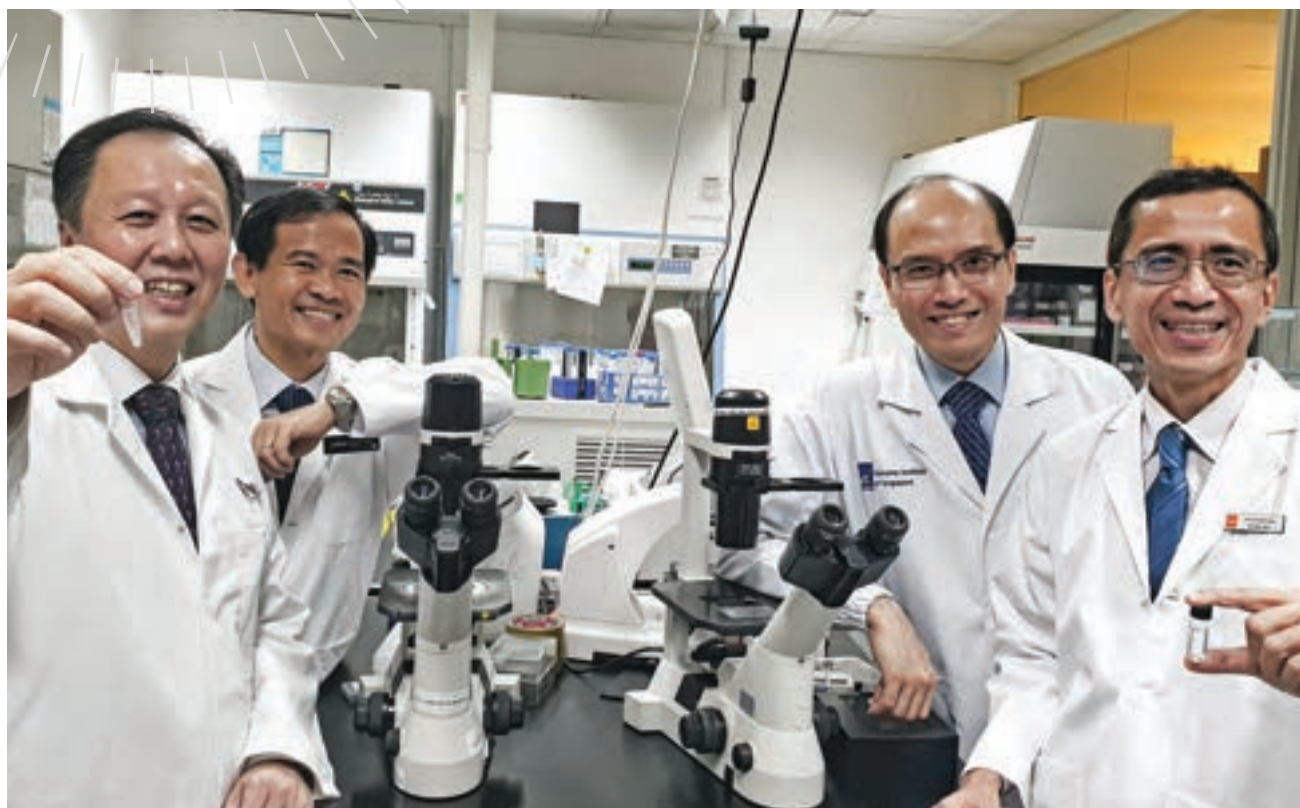
近期，GIS 探索一种新的行业合作模式——合作协议。这种模式允许公私合作，利用行业资源和投资加快研究进展。根据该模式，企业可以在 GIS 的专用设施内安置员工和设备，为我们的研究工作提供所需的服务。任何额外的能力都可以用于提供商业服务。这种合作模式对双方都有利。

完善伙伴关系机制

如上文所述，GIS 已制订标准操作协议，方便首席研究员 (PI) 与产业界建立正式的合作关系。与产业界建立合作关系的标准操作规程必须持续完善和改进，目标是在不牺牲 GIS 利益和严格建立行业合作关系的情况下确定管理流程。



GIS 的 创新和企业家精神



2018年总统科学奖获奖者（团队）。左起：Lim Kah Leong 副教授（新加坡国立大学杨潞龄医学院生理学系主任）、Louis Tan 副教授（国家神经科学研究院神经学高级顾问）、Ng Huck Hui 教授（时任 A*STAR 新加坡基因组研究院执行董事）和 Tan Eng King 教授（国家神经科学研究院学术事务副主任）。

GIS 拥有新生**第二创新分支——初创企业**，或 GIS 技术的资产分拆，作为行业合作的补充驱动因素，将技术转化为“从研究到临床”的举措和价值创造。

在过去十年中，制药公司和生物技术公司每年都会发生数百起收购和许可交易。仅 2018 年第一季度就已经发生近 900 起新交易（不包括并购），估计价值为 350 亿美元 (Cortellis Competitive Intelligence)。生物技术公司起源于学术研究计划的资产分拆 (Vantage Pharma,

Biotech and Medtech in Review 2019)。这些创业举措与行业参与具有协同效应，可以获得知识产权和实现未来的行业参与。

审查委员会建议在四个战略领域建立强有力的创业框架，使 GIS 能够激励首席研究员 (PI) 保护知识产权，形成更多的 GIS 资产分拆，推动 GIS 将研究发现完成“从研究到临床”的转化。

了解和引导创新环境

生物技术和创业领域的趋势变化非常快，所以科学家要保持与时俱进也是一大挑战。与前沿研究类似，生物技术领域的最佳创意往往处于蛰伏状态（或隐身模式），在面向公众发布战略公告之前已经孵化到一定的成熟阶段。因此，科学家需要对创意推向市场的最佳筹资机制做出明智的选择。

吸引投资者参与治疗和诊断研究

所有生物技术初创企业的半数以上都与治疗和诊断有关。GIS 采用挖掘人类组学图谱和宏基因组学数据的知识产权和诀窍阐明疾病机制，因此在剥离药物发现和诊断初创企业方面处于有利地位。GIS 已经并将继续接洽在治疗和诊断创业领域拥有深刻见解的利益相关者和投资者。

利用协同合作的优势

资产分拆的基础是产生受保护知识产权的科学发现，因此 GIS 持续关注可以创造价值的知识产权。GIS 通过行业合作推进科学研究，获取生物洞察力和知识产权资产。这一战略允许 GIS 与不同企业建立伙伴关系，在 GIS 后期发现过程中与药物公司接洽，为研究院创造更多价值。

此外，GIS 还将探索与 A*STAR 内部的其他机构合作并发挥协同效应的可能性，以实现资产分拆。



填补知识产权资产的空白

将研究发现转化为治疗方法必须对潜在候选药物进行临床试验。产业界和投资者都表现出对推定靶点有形资产（“热门”或“领先”化合物）的兴趣。新兴技术（例如 CRISPR 和基于 RNA 的治疗方法）让 GIS 可以开发的潜在资产更加多样化（除了小分子和化合物之外）。

GIS 2030 价值创造

通过创新举措创造价值，需要行业参与和培育 GIS 资产分拆的双重策略。虽然进入生物医学研究领域的时间较短，新加坡已在科学进展和获得深刻的生物洞察力方面取得了长足的进步。我们必须按照国家的要求协同研究，才能让 GIS 在经济和公共卫生影响方面取得预期的成果。重要地是，GIS 需要灵活适应，以保持竞争力和前沿性。

青年科学家 人才培养





86

加入 GIS 大家庭

- ◆ 发展基因组学相关的技能组合
- ◆ 影响职业发展的重要因素
- ◆ 研究员的期望
- ◆ 潜在的职业路径
- ◆ GIS 的人才培养计划
- ◆ 总结

加入 GIS 大家庭

人才管理仍然是全球人力资源部门关注度最高的问题之一。人才管理是组织对招聘、吸引、激励、培养和保留员工的投入。GIS 拥有 300 多名工作人员，包括首席研究员 (PI)、平台负责人 (PL)、行政人员、博士后、研究员 (RO) 和研究生。截至 2019 年底，GIS 青年科学家 (ECS) 的人才资源库包括 96 名博士后、42 名研究生和 90 名研究员。该团体在 GIS 的员工队伍中占了很大比例。

为了解 GIS 对青年科学家 (ECS) 的需求，我们开展了一项调查，收集在 GIS 的工作时长、发展预期和必要的技能种类以及职业发展或转型重要因素等数据。这项调查的目的是确定 GIS 支持和赋能研究员、研究生和博士后的最佳方式，帮助他们在研究院实现最大程度的成长。



发展基因组学相关的技能组合

ECS 强调，沟通、网络、人际关系、领导力和指导技能是实现更深层次发展的最重要技能组合。面试和演讲技能也非常重要。生物信息学和数据分析能力被认为是重要的专业技能，可以提供其他职业选择。



影响职业发展的重要因素

对 ECS 而言，现有职业选择的认知和职业指导的获取非常重要。建立 ECS 人才职业网络的关键在于利用非正式环境与国内国际演讲人建立联系，以最大限度地增加互动。

作为构建和培养沟通和网络技能的起点，博士后和研究生都赞成组织高级职员不参与的同行评议研讨会。此外，ECS 对内部提供资金举办竞赛的想法非常认可。竞赛可以加强能力建设，帮助实现理想的职业发展。

研究员的期望

82% 的受访研究员希望获得更好的职业发展路径，包括有机会参加培训课程和会议。工作稳定性和上司明确晋升标准都是非常重要的影响因素。工作-生活平衡和职业发展指导也不容忽视。

潜在的职业路径

65% 以上的受访研究员对加入平行行业（例如医院和商业实体）持开放态度，而 40% 的研究员对行政职业（例如实验室经理或研究办公室秘书职位）感兴趣。大约三分之一的研究员表示有兴趣接受再培训，以便从湿态实验室转向干态实验室研究。考虑到基因组学研究对计算技术的需求越来越大，委员会强烈建议授予研究员适应这种转换的权力。大约 20% 的研究员还考虑在 A*STAR 企业部门（例如审计、IPFM 和法务部门）工作。



GIS 的人才培养计划

人才培养委员会推荐以下培训课程，用于培养和增强 GIS ECS 人才。

培训课程	GD	PD	RO	培训师
有效沟通与关系建立	●	●	●	外部培训师
团队合作技能	●	●	●	外部培训师
数据分析	●	●	●	内部
项目管理技能	●	●	●	外部培训师
Adobe Illustrator 软件	●	●	●	外部培训师
领导技能		●	●	外部培训师
面试技巧/简历制作	●	●		GIS 人力资源管理
演讲技能	●	●		外部培训师

GD 研究生

PD 博士后

RO 研究员

委员会还针对 ECS 需求提出以下方案。

提出的方案	目的
GIS 职业序列	培养研究生和博士后对学术研究以外的其他可能职业道路的认知。
与特邀演讲人共进午餐	提供与国内国际特邀演讲人交流的机会。
结构化的博士后职业路径	提议采取四大职业路径：学术、科学、平台和创新研究员。
聊天/支持小组	加强个人联系，为 ECS 人才提供获得专业和个人事务帮助和支持的渠道
湿态实验室转向干态实验室的职业转换	在满足研究院计算人才需求的同时，GIS 为实现人才的个人期待提供可行的途径。
为 GIS 青年科学家创造机会	疑问解答和流程改善的反馈系统。该系统允许 GIS 团体中的每位成员表达关切，为研究院的全面发展作出贡献。

总结

GIS 的目标是继续作为以人为本的组织招聘、培养、赋能和留住人才。根据 A*STAR 吸引和培养人才的宏伟愿景，GIS 力求满足人员和学生不断进步的期望和职业需求。

参与活动

GIS 有过与声誉卓著的基因组学和大数据分析机构合作的记录。





第 15 届亚洲表观基因组学会议 (AEM)

2021 年

2021 年第 15 届亚洲表观基因组学会议是 GIS 首次举办的虚拟会议，2021 年 2 月 24 日至 25 日通过 Zoom 召开。会议吸引了来自 18 个国家的 650 多名参与者，主题演讲人阵容强大，包括 Howard Chang（美国斯坦福大学）、Anne C Ferguson-Smith（英国剑桥大学）、Eileen Furlong（德国欧洲分子生物学实验室）、Ana Pombo（德国柏林医学系统生物学研究所）和 Bing Ren（美国加利福尼亚大学圣地亚哥分校）。会议还包括 18 位受邀演讲人，6 位投稿摘要演讲人和 16 位壁纸论文演讲人。会议创办于 2006 年，旨在展示亚洲前沿科学，为亚洲和其他地区世界领先的表观遗传学研究者播下合作和交流的种子。会议涵盖从染色质基本生物化学和生物物理学到发育和疾病的基因调控等一系列主题。会议在六个成员国轮流主办：中国、印度、日本、新加坡、韩国和台湾。



c-BIG 研讨会

2019 年

为期两天的研讨会提供了大数据及其在精准医学中的作用的讨论平台。c-BIG（大数据和综合基因组学中心）是新加坡的多机构研发联盟，由四个 A*STAR 研究机构组成——GIS、生物资讯研究院、资讯通信研究院和高性能计算研究院。c-BIG 的任务是为新加坡国家精准医学计划 (NPMP) 构建基因组学数据管理和分析基础设施。

细胞研讨会—— 单细胞：生物技术

2019 年

研究基因组、表观基因组、转录组和蛋白质组的单细胞组学新兴技术正在广泛普及。因此，GIS 和 Cell 共同举办了为期三天的会议，提供分享和传播单细胞分析领域前沿技术、生物学见解和生物医学应用的论坛。会议涵盖的主题包括细胞类型图谱、单细胞扰动和记录、空间分析、表观遗传学和多模态分析、数据分析和精准医学。

第 21 届 Golden Helix 药物基因组学日

2018 年

这次国际活动的协办单位是 SAPHIRE（药物不良反应监测和药物基因组学，A*STAR 资助项目）。活动特点是国内国际演讲人发表关于药物基因组学对各医学专业影响的演讲，特别是药物基因组学的生物信息学解决方案。



新加坡-EMBL 精准医学研讨会

2017 年

这次研讨会是公开的科学会议，重点关注新兴的跨学科精准医学领域。会议涵盖从计算基因组学和生物信息学到遗传和基因组数据库的广泛主题，目的是分享最新研究趋势、成果、信息和数据库。

新加坡纳米孔培训

2018 年

自 2015 年成立以来首次在亚洲举办培训，为期五天的培训围绕牛津纳米孔技术公司 (ONT) 的 MinION 测序系统展开，该系统曾用于监测 2015 年埃博拉疫情和 2016 年的寨卡疫情，是该领域的第一台测序仪。此次研讨会提供特别的机会，与会者可以亲身体验 MinION 数据的生成和分析。最后一天在新加坡植物园进行实地考察，与会者参与对 *Trametes sanguinea* (通用名：灵芝) 的测序和分析。





c-BIG 研讨会

2016 年

首届 c-BIG 研讨会吸引了整个大数据分析领域的思想领袖，从基础设施到算法，从组学到医疗记录，从实验室到临床，涵盖整个卫生系统。此次会议的宗旨是在全国范围内进行大数据对话，推动跨机构互动，并形成新的倡议。会议还希望增强这一领域对精准医学的重要性以及未来挑战和机遇的认识。

细胞研讨会-人类基因组学

2015 年

首届细胞研讨会在新加坡举行。此次会议的宗旨是集中采用基因组学方法研究人类疾病的领先研究人员，分享研究发现，提出关于未来研究和治疗途径的见解。会议还指出了推动该领域进步的某些技术突破。



系统生物学国际会议

2015 年

ICSM 是全球系统生物学界最重要的论坛之一。本年度的会议吸引了来自世界各地的顶级系统生物学家和跨学科研究人员，展示和讨论最新的成就和发现。

基因组医学论坛

2015 年

本次论坛的宗旨是讨论大规模全基因组测序与分析对生物医学研究和医疗服务的影响。NGS 技术的快速发展，特别是大规模全基因组测序相关的技术，正在改变生物医学研究的格局，并且可能改变临床实践。来自 Genomics England、费城儿童医院、deCODE 和斯坦福大学的知名演讲人受邀讨论如何利用大规模全基因组测序技术增强国家医疗服务和经济发展基础设施，推动疾病的临床管理，优化药物开发管道和追求个性化的基因组医学。通过组织类似的活动，GIS 及其合作伙伴希望在新加坡创建一个国家平台，讨论大规模全基因组测序分析对生物医学研究和医疗服务的影响，探索通过采用这些技术来推动基因组医学发展的国家战略。



BaseSpace 全球开发人员大会

2014 年

Illumina 和 GIS 共同举办 BaseSpace 首届新加坡全球应用开发人员大会。在培训研讨会上，与会者学习如何在 BaseSpace 上构建和启动自己的生物信息学应用。

科研管理

GIS 科研管理部门为研究院的运作提供必要的多领域支持。该部门与 GIS 科学单位和外部合作者密切合作，努力推动企业创新，为所有员工营造安全和良好的工作环境，提供 GIS 作为世界级研究机构所需的基础设施、网络和硬件。

作为基因组科学的领先机构，GIS 意识到人才是创新和突破的重要基石。我们极为重视人才的吸引和培养，因为我们坚持以人为本的领导理念。科研管理部门与各科学领域密切合作建立框架，招聘和培训新一代科学领袖，培育人力资本，并且为了取得成功营造一个积极的环境。为此，科研管理部门下属的各个办公室与内部同事、外部公众以及 A*STAR 的其他单位和部门密切合作，确保研究院的科研活动顺利进行。上述单位共同组成完整的职能网络，以促进、加强和设计更健康的生活方式。

科研管理部门由 GIS 基因组科学的以下办公室组成：

- 学术事务办公室
- 企业沟通办公室
- 创业创新办公室
- 设施规划与实验室安全办公室
- 资助管理办公室
- 人力资源办公室
- 采购办公室
- 研究信息技术办公室
- 研究业务办公室
- 研究规划与管理办公室
- 战略联盟办公室
- 培训与多样性办公室









Genome

致谢

亚马逊云服务 (AWS) 和 nf-core

Swaine Chen、Shih Chih Chuan

生物多样性和营养

Chew Wei Leong、Hazel Khoo (SIFBI)、Khor Chiea Chuen、Li Jingmei、Rachel Low (BII)、Niranjan Nagarajan、Patrick Tan

癌症

Tam Wai Leong 和 Iain Tan (负责人)、Guo Yu Amanda、Loo Jia Min、Anders Jacobsen Skanderup、Raghav Sundar、Daniel Tan、Patrick Tan、Yeo Zhen Zhen Joanna、Yu Qiang

心血管疾病

Roger Foo

从头测序

Swaine Chen 和 Niranjan Nagarajan (负责人)、Matt Ackers-Johnson、Chen Ying、Li Zheng、Sarah Ng、Mile Sikic、Wendy Soon

EMULSION

Winston Chan

表观遗传学

George Anene、Roger Foo 和表观遗传学战略团队 (GIS)

表观转录组学

Wan Yue (负责人)、Ashley Aw、Sho Goh、Jonathan Göke、Pornchai Kaewsapsak、Pratanwanich Naruemon

基因组学成长/市场驱动因素

Wendy Soon 和 Tan Yann Chong (负责人)、Sarah Geiger、Egor Revkov、Anders Jacobsen Skanderup

传染性疾病

Swaine Chen

创新/行业参与

Alexander Lezhava 和 Tan Yann Chong (负责人)、Nirmala Arul Rayan、Do Dang Vinh、Sarah Ng、Daniel Tan、Torsten Wustefeld、Daniel Yim

肝病

Torsten Wustefeld

宏基因组

Denis Bertrand

微生物组学

Niranjan Nagarajan

Nalagenetics

Astrid Irwanto、Margaret Margaret

国家精准医学

Claire Bellis、Liu Jianjun、Patrick Tan

核酸疗法

Chew Wei Leong (负责人)、Lavenniah Annadoray、Eddie Keng Choong Tat、Hannah Nicholas、Lavina Tay

科学计算

Nicolas Bertin 和 Shih Chih Chuan (负责人)、Ang Chew Boon、Sarah Ng、Anders Jacobsen Skanderup、Jeffery Tay

测序平台

Khor Chiea Chuen 和 Liu Jianjun (负责人)、Chau Man Ling、Sarah Ng、Anders Jacobsen Skanderup、Wang Jiaxu

单细胞基因组学

Ramanuj DasGupta 和 Shyam Prabhakar (负责人)、Chew Wei Leong、Roger Foo、Florent Ginhoux、William Huang、Ankur Sharma、Wan Yue

人才培养

Wan Yue (负责人)、Jane Lee、Loo Jia Min、Bobby Tan

秘书处

Wendy Soon、Daniel Yim、Winnie Lim、Lyn Lai



地址 60 Biopolis Street, #02-01 GENOME,
Singapore 138672
电话 (65) 6808 8000 传真 (65) 6808 8292
电子邮箱 genome@gis.a-star.edu.sg
网站 www.gis.a-star.edu.sg