

出國報告(出國類別：進修)

## 低級別膠神經細胞腫瘤的細胞生物學

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：賴美儒 住院醫師

派赴國家/地區：英國/倫敦

出國期間：108 年 10 月 21 日至 113 年 4 月 21 日

報告日期：113 年 4 月 24 日

## 摘要

分子生物學技術發展日新月異，如基因測序和基因染色體分析，以及對腫瘤單細胞基因定序的深入研究。這些技術的發展使得腫瘤的分類更加精確，尤其腦部腫瘤更是已從傳統的組織形態學進階到更精確的腫瘤分子病理診斷亞型分類。原發性腦腫瘤，分子病理學已經識別出許多特定基因變異，而這些變異與腫瘤的發生和治療反應及預後評估密切相關。

基因診斷可以通過檢測腫瘤中的特定基因變異，來幫助確定腫瘤的亞型和潛在的治療方針。例如，對於某些腦腫瘤亞型，患者可能具有特定的基因變異，這些變異可能與特定標靶治療敏感性或耐藥性有關。此外，基因診斷還可以在腫瘤的早期檢測和預後評估中發揮關鍵作用。通過檢測腫瘤中的特定基因變異，可以提前發現患者的風險，並及早採取相應的治療和管理措施，還可以幫助預測患者的疾病進展和預後，甚至可以發現少見的變異案例。醫療人員可以更好地針對病人進行個人化治療方案，提高治療效果。在這樣的背景下，學習更先進的基因診斷方式對於腫瘤的分類和給予適當的治療至關重要。

# 目次

摘要.....	1
目次.....	2
本文.....	3
一、目的 .....	3
二、過程.....	4
三、心得及建議事項.....	6
四、致謝與照片.....	8

## 目的

因為病理分子診斷領域的日新月異，我對此領域非常感興趣。職曾接受過臨床病理及解剖病理相關訓練，這些訓練讓我對疾病的形態學和組織學有了深入的了解。然而，現代醫學的發展已經不僅僅局限在組織形態學上，分子病理學的興起正在改變診斷和治療的方式。

分子診斷技術，如單細胞基因測序及染色體分析，正以驚人的速度發展。這些技術能夠進一步解析疾病的分子機制，幫助確定病理類型、預測治療反應，甚至指導個性化治療方案的制定。

作為病理部的一員，更需要密切關注這些新興技術的發展，並積極學習和掌握新知。僅僅憑藉傳統的組織形態學已經無法滿足現代醫學的需求，需要不斷更新自己的知識和技能，以應對日新月異的病理學挑戰。

作為一名病理工作者，通過學習新引技術，我們能夠為病人提供更準確、更有效的診斷和治療，從而改善他們的生活品質和健康狀態。因此，我期待未來在病理部的工作中，能夠積極提供相關所學服務，並不斷提升自己在分子診斷領域的專業。

## 進修過程

入學前幾個月，主要是與教授進行目標，實驗方向及實驗方法可行性的討論。第一階段的主要研究是腦部低度腫瘤的 Bulk RNA 定序資料分析及相關基因表現的染色抗體分析，本來預估此階段實驗時間為一年至一年半，可惜的是，4 個月多時，剛與教授討論確定，即將開始執行實驗時，剛好疫情爆發，我們學院關閉了將近一年的時間，關閉的這一段時間，先致力於 Bulk RNA sequence data 分析。後續開放時，因實驗室實施人員進出數量管制，抗體染色優化及病人檢體染色實驗則是利用實驗室開放時段，斷斷續續完成，計花了 2 年多才完成此階段實驗，並取的博士候選人資格。此段時間，除了單獨一人離開台灣熟悉的環境，實驗進度嚴重落後的心理壓力外，也因為同住的室友皆陸續生病，相直接或間接接觸者也需依規定不可外出，一開始最初的整整 3 個月的時間，完全無法離開不到 3 坪的宿舍房間，與外界隔絕，同時也深怕自己受到感染，發生不測。在英國度過的多次病毒不斷變種及多階段封城，當時真的是倍感煎熬，但也是我此生非常難忘的時刻，也是在這段時間裡，深刻了解到心理健康對身體的影響之重要性。現在回想，真的是很珍貴的人生經驗。

第二階段為針對腦瘤單細胞細胞核萃取的優化實驗，針對不同文獻上描述的萃取方式及萃取配方，我們先採用老鼠的腦細胞進行實驗，比對不同萃取步驟於老鼠腦細胞單細胞的細胞核萃取品質進行相關評估，並將優化的萃取方式於人類腦部高惡性腫瘤檢體進行前行實驗及基因定序，並進行資料分析，確定其可行性。

第三階段則是實施腦部低度腫瘤單細胞的細胞核萃取，進行基因定序及定序轉座酶可接觸的染色質分析法 (ATAC, Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing)，並進行定序資料分析，研究腫瘤細胞微環境，細胞組成及染色體啟動區域。

## 心得及建議事項

在英國進修是一段難忘的經歷。在這裡，英國與德國還有美國相同領域的研究學者，每年都會固定交流，每次參與交流會議，都會覺得所學不足，必須再精進才行。除了外部交流，從教授及學院中的討論會議，也受益良多。

1. 強調獨立及批判性的思考: 在國外的博士訓練的過程，教授不斷強調創新獨立思考與批判的能力。這部分是我覺得自己長期缺乏的部分。教授及博後常利用透過問問題與溝通的過程中，引導我慢慢建立這樣的能力。在許多的過程都可以體會的到，閱讀論文的時候，實驗的規劃設計時、實驗結果的可信度、未來研究的發展。實驗室內的固定討論，每個人都被鼓勵表達自己的想法，彼此也都能尊重個別的想法並進行討論。在我的論文研究初期階段，教授鼓勵任何創新和天馬行空的想法，並引導我思考，可行與不可行之處。實驗過程中，教授會要求證據與合理的邏輯推演，實驗結果的品質管控與依據為何。確保每一步實驗的邏輯嚴謹與完整，也避免不必要的時間或金錢上的浪費。這樣的訓練，可以應用在任何領域。也期許自己傳遞這樣的能力給未來的學生，使其在這爆炸資訊的時代，有效的選擇正確有用與完善的訊息，並學會如何思考應用。

2. 抱持開放心態，培養解決問題的能力：解決問題包含了找出問題、問對問題，分析問題、制定如何解決和實施行動。這個過程中，難免會失敗，抱持開放心態，是在面對失敗時，反而更能夠通過不斷地實踐和學習，提高解決問題的能力跟決心（Grit = resilience+ perseverance）。

3. 身心健康 (work-life balance)：實驗大樓的人及實驗室的人員，下班後及國定假日時間，真的完全不收信也不回訊息。國定放假，大部分人真的就是放假去了。指導教授發現亞洲學生不太給自己假期，還會特地告知，這個是學校放假時間，記得要讓自己休息。經歷過封城的心理煎熬影響身體健康後，也深刻的認知到，適當的休息讓心理壓力釋放，才可以走得長遠。

4. 未來研究方向及臨床應用:

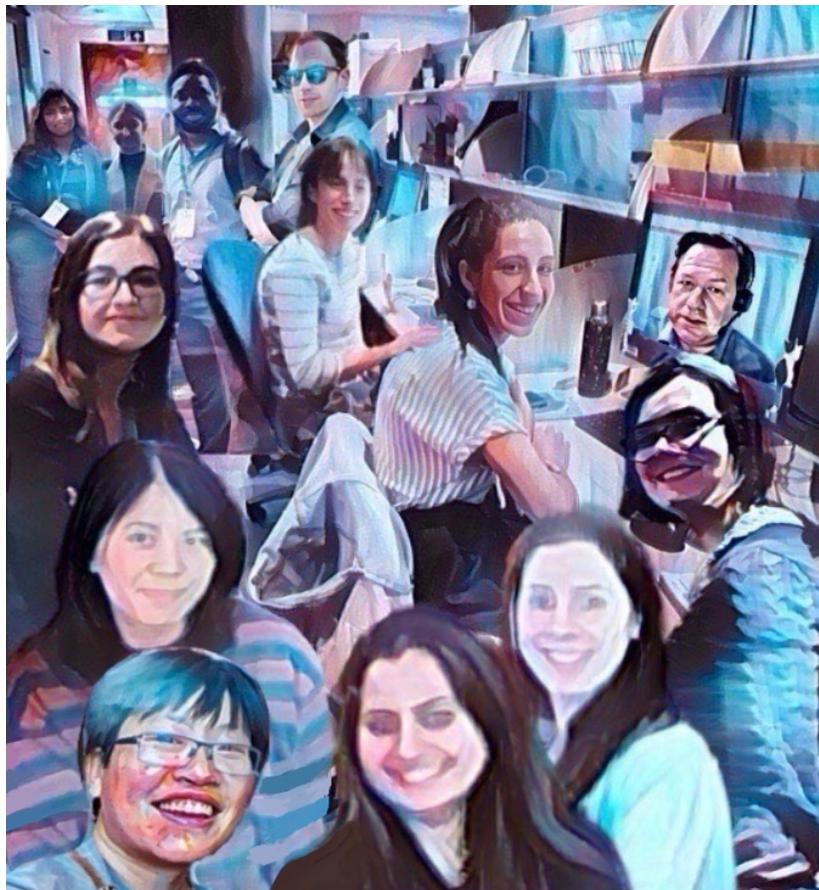
臨床研究是醫學領域中至關重要的一環，近幾年來，腫瘤分子病理診斷的日新月異反映了分子生物學技術的不斷發展和對腫瘤疾病機制的深入理解。學習基因診斷對於治療、早期檢測和預後評估及發現新分類腫瘤至關重要。

#### 5. 回單位後報告情形

預畫於 113 年 5 月 2 於三軍總醫院病理部進行研究成果報告及返國心得分享。

## 致謝與照片

最後在此感謝國防部軍醫局與國家大力的支持與協助，還有所有病理部的老師們，尤其是闕宗熙主任、趙載光主任、彭奕仁主任、李恒升主任、于承平主任的指導與協助，讓我的人生裡有一個非常難能可貴機會，在異地學習及生活多年，在此特別表達無限的謝意。另外對於醫學院及醫院各位師長及長官持續的栽培、支持與鼓勵，亦在此表達深深的謝意。希望未來能將自己所學貢獻，提升科部及學院的研究，更企盼能自己未來與學生在知識上與思維上能有所助益。



(因疫情關係，我們沒有完整的實驗室大合照，我自己把所有求學階段前後遇過的人員都放在一起)