

## 个性化医学区块链

*Park, A., Mullin, J., Mah, A., Parker, P., Gallo, M., Cyca, L., Bacinello, D., Manning, C.*

珊瑚健康研究与发现公司

2018年1月

## 第2页

## 目录

1.介绍.....	1
2.个性化医疗的现状.....	2
3.阻止个性化药物的采用障碍.....	3
3.1 当前的数据交换和护理协调挑战.....	3
3.2 目标治疗发展面临的挑战.....	4
3.3 目前的安全和隐私挑战.....	4
4.珊瑚健康：个性化医学区块链.....	5
4.1 珊瑚健康如何确保数据安全.....	5
4.2 珊瑚健康如何确保数据隐私.....	6
4.3 珊瑚健康如何提供简化和安全的数据交换.....	6
4.4 珊瑚健康如何提供安全的方法来汇总元数据.....	7
4.5 对患者的好处.....	7
4.6 对供应商和医疗团体的好处.....	8
4.7 给付款人的好处.....	9
4.8 对制药公司的好处.....	9
4.9 公共机构和研究人员的利益.....	10
5.用例.....	11
5.1 分享实验室结果.....	11
5.2 简化处方灌装流程.....	13
5.3 自动执行保险事先授权.....	14
5.4 促进患者与供应商之间的沟通.....	15
5.5 临床试验招募.....	16
5.6 促进改善公共卫生举措.....	17
6.技术实施.....	18
6.1 概述.....	18
6.2 珊瑚健康分类帐.....	18
6.3 支持的数据类型.....	19
6.4 健康记录加密.....	20
6.5 健康记录存储.....	20
6.6 访问授权.....	21
6.7 客户应用.....	22

[7.公共实体的支持..... 23](#)

[7.1 通过I 2 计划资助..... 23](#)

[7.2 通过加拿大基因组融资..... 24](#)

[7.3 软支持..... 24](#)

[8.珊瑚健康路线图..... 25](#)

[8.1 短期 ..... 25](#)

[8.2 中期..... 26](#)

[8.3 长期 ..... 26](#)

[9.参考书目..... 27](#)

[附录1: 基因组学与精准医学..... 32](#)

---

第4页

## 1.引言

珊瑚健康已经认识到全球医疗系统的重大中断机会。它的愿景将在医疗保健领域的主要参与者之间的互动中创造效率增益，推动生产性数据共享，提高盈利能力并改善公共健康结果。

众所周知，在传统的医疗保健服务模式，供应商，实验室，付款人（即保险公司）和制药公司都以不同格式存储患者数据没有记录保存的标准化。这导致了数据泄露和我们的混乱今天在健康记录交换中看到。糟糕的数据共享基础设施也阻碍了这些药物发现和公共卫生研究的进展。努力解决这个问题主要集中在迫使整个生态系统采用新的共享标准。这些尝试一直没有成功，因为他们很快就被监管，游说和谴责患者冷漠。

珊瑚健康公司在其扩张计划中的主要区别在于其针对的是小型而且容易健康数据域的可寻址组件，而不是尝试创建即时消息灵丹妙药。例如，它将迎合付款人对更快的索赔处理的激励允许他们使用智能合约自动做出事先授权决定。在这珊瑚健康将在小型但多个部分创造效率目前的健康数据格局正在稳步向更广泛的目标迈进。

珊瑚健康使用区块链技术来创建一个迭代的，可互操作的，可访问的，安全的，和可扩展的医疗生态系统。这个新的平台将允许患者轻松安全地进行与提供者，实验室，付款人和其他利益相关者分享他们的医疗记录 – 一切都是如此保持对其医疗信息隐私的全面控制。珊瑚健康会缓解目前医疗体系面临的许多问题，包括筒仓数据，遗留数据库的不协调，分析非结构化数据的挑战，过高的管理成本，缺乏数据安全性以及隐私不受支持关注。

目前缺乏有效的健康数据存储和共享已经阻止了这种普遍存在采用“个体化医疗”的定制医疗措施的做法个人的特点，需求和偏好。个性化的或精准的药物长期以来被公认为医疗保健的未来，行业经营者也投入了大量的人力物力资源来开发个性化的医疗保健选择，只会受到阻碍目前的系统。珊瑚健康生态系统整合了必要的工具，以最终实现这一目标广泛采用个性化医疗。这些工具包括加密和分发存储系统，允许实时访问医疗数据，鼓励内置激励机制数据共享，大幅度降低管理成本的自动化工具，以及精确权限控制，确保患者的隐私。患者和其他利益相关者将互动珊瑚健康生态系统使用最初发布的标记化，可定制的应用程序由珊瑚健康，并由平台上的其他开发人员进一步构建。利益相关者将会能够轻松构建功能强大且灵活的方法来处理和消化其数据简化操作，减少管理工作，改善护理。

在下面的文章中，我们将概述当前医疗保健行业的需求，以及缺陷目前的系统以及珊瑚健康将提供的解决方案：

- 概述个性化医疗的状况，
- 详细说明目前的医疗保健体系妨碍采用的问题
  - 个性化医疗，
- 展示珊瑚健康如何为这些问题提供解决方案，并赋予其权力
  - 个性化医疗的发展，
- 概述珊瑚健康系统的关键用例
- 令牌经济和使用概述
- 对支撑珊瑚健康的区块链技术进行技术描述
- 生态系统，
- 详细说明初步战略，以便患者，供应商，实验室，付款人，制药公司
  - 公司和公共卫生机构，以及
- 讨论珊瑚健康的路线图和长期愿景。

## 2.目前的个人化医疗状况

个性化医疗通过提供定制的医疗服务来改变医疗保健  
在个人护理的各个阶段 – 包括个人的特点，需求和偏好  
预防，诊断，治疗和随访。1定制治疗的发展  
选项很大程度上依赖于基因组医学的创新，它使用来自基因组的信息  
基因组及其衍生物来指导医疗决策。2访问这种类型的基因组  
信息只是最近才成本低廉：测序人类基因组的成本，  
最初花了将近13年的时间，完成了27亿美元，现在接近a的价格  
常规X射线。3此外，健康数据的数字化和电子化近期的广泛采用  
医疗记录系统使集体存储和传输基因组数据成为可能。4-6这  
导致了医学范式的转变，远离了传统的诊断和治疗方法  
以症状和体征为基础的患者，针对治疗决定使用两种方法  
了解影响患者的疾病的基因组成，以及患者的基因构成  
个体遗传学，表观遗传学，生物标志物，表型，微生物组和整体健康状态。1,7,8

针对特定分子的第一波治疗革新了肿瘤治疗  
从2000年9月初开始，在突破性研究中将蛋白激酶的缺陷连接起来  
到400多种疾病的发病和进展。12-14这个研究直接导致了  
批准30多种激酶靶向药物。过去，绝大多数这些治疗  
将不会有成本效益的发展。但是，进一步的研究和临床试验已经  
通过使用经过验证的方法，对这些疗法中的更大比例成为成本效益  
生物标志物。该方法通过将临床试验招募对象来降低开发成本  
基因倾向于对治疗作出反应的候选人，减少不必要的试验  
招聘开支和提高药物批准的机会。15-16

有几个正在进行的个性化医疗项目试图利用这些新的  
了解疾病机制以调整患者治疗。100,000基因组计划  
是英国政府2012年发起的一项开创性的基因组学项目，旨在实现这一目标  
在英国测序约100,000个人的基因组。一个关键的目标  
项目是使用基因组学和其他健康数据来帮助提供者确定护理计划。17最近  
像iTARGET孤独症18一样的努力的目标具体条件。将此研究转化为

个性化药物将进一步要求整个护理过程中的提供者及时访问这些数据，以适当的目标护理。

### 3.妨碍采用个性化医疗的障碍

#### 3.1当前的数据交换和护理协调挑战

尽管健康档案广泛数字化，但是个性化医疗的采用已经存在由于缺乏数据交换而放缓。数据格式和存储系统的发展日期一直是零星和特殊的。因此，医疗机构经常保持很多不兼容的数据结构，即使在组织内部也会限制数据共享实体之间交流的重大问题。数据通信  
医疗保健提供者非常有限，几乎三分之一的患者报告不得不亲自带来他们的医疗记录从一个供应商到另一个<sup>19</sup>那些没有体力的人记录通常必须安排他们在提供者之间传真。每年都有大量的金额的非结构化数据 – 包括数十亿传真 – 在美国医疗保健系统中传输。<sup>20</sup>由于这些陈旧的数据非常难以综合，超过一半的患者报告了这一点尽管试图分享信息，但他们的医疗记录并不完整。<sup>19</sup>缺乏有效的信息共享技术导致实质性的低效率和信息差距。<sup>21</sup>甚至当信息共享时，提供者缺乏有效整合，挖掘和利用基础设施的基础设施分析数据。<sup>22</sup>

尽管供应商付出了最大的努力，数据交换不佳极大地限制了医疗服务的协调在管理任务上花费过多的时间。医生报告支出几乎一半的时间处理文档，追踪丢失的信息并填写形式。<sup>23</sup>几乎五分之一的时间，初级保健医师（PCP）报告没有收到结果他们在进行后续访问之前订购了一项实验室测试。<sup>24</sup>当专科医生接收到转诊患者时从PCP几乎有一半时间他们报告没有收到他们需要的所有信息在最初的咨询之前对病人进行处理；同样，PCP通常不会收到信息对他们的病人进行专家访视。<sup>25</sup>数据的缺失尤其令人震惊  
急诊医学背景：在接近三分之一的急诊科就诊中，医疗机构已经提供在护理时不能访问患者的健康记录。<sup>26</sup>

沟通和信息共享方面的缺陷也对此有重要影响  
护理的连续性。医院医生和PCP很少直接沟通；只有约34%在首次出院后访问之前，PCP会收到医院的出院总结。<sup>27</sup>甚至当收到出院总结时，他们往往缺乏诊断检测的重要信息结果，药物治疗和后续计划。<sup>27</sup>

缺乏护理协调和保持连续护理的问题导致多余和可避免的财务支出。Berwick和Hackbarth的一项研究估计了这一点因为在美国每年的医疗保健支出1.3万亿美元可能被归类为浪费或者对患者没有价值，并且由于护理交付或护理协调失败而发生治疗，管理复杂性，定价失败以及欺诈和滥用。<sup>28</sup>之前的过程授权请求例证了当前医疗系统中的低效支出。付款人（保险公司）通常要求提供者在执行前寻求他们的授权某些高成本治疗。在目前的系统中，提供者必须完成适用的事前

授权表格，并将其传真给付款人。付款人然后手动审查表格并决定是否批准，否认或请求更多信息。虽然这减少了一些不必要

治疗、付款人和供应商最终每年处理花费在23亿美元至310亿美元之间事先授权<sup>29</sup>。不幸的是，虽然在医疗保健中识别问题相对容易系统，找到可行的解决方案已被证明非常棘手。哈佛商业评论报告估计即使所有目前评估的成本节约措施都已实施，但只有约4000亿美元的潜在1.3万亿美元储蓄将被捕获。<sup>30</sup>

### 3.2 目标治疗发展面临的挑战

新疗法的开发通常需要十年以上，花费数十亿美元。<sup>31</sup>只有约10%的被调查治疗完成临床前评估，只有5%进入临床开发的治疗最终得到美国食品和药物管理局的批准管理（FDA）。<sup>32</sup>因此，制药公司寻找机制来增加药物FDA批准首次进入市场的治疗方案的可能性。<sup>32,33</sup>家公司也在寻求最大限度地发挥已经经历药代动力学和安全性测试的疗法的效用，主要是通过调查扩大标签适应症的潜力。虽然这两个流程导致一些费用节省，它们在当前系统内保持艰难并且昂贵。

尽管已经确定了数百种有前途的潜在治疗方法，但几乎没有治疗方法部分原因是难以招募合适的候选人。目前的临床试验招聘策略缓慢而且容易失败。<sup>34</sup>通过大众媒体营销招聘倾向过于宽泛，导致许多回应，但合格参与者的比例较低，虽然通过医生转诊招聘导致合格受访者比例较高，但很少聚集足够的患者进行试验。每个患者的临床试验费用合计大约40,000美元<sup>35</sup>，平均30个月的招聘期<sup>36</sup>，制药公司往往只为少数已经证明了疗效的治疗提供临床试验资金成功的可能性很高。即使试验获得资助，最近一项研究发现，所有试验中有19%因为他们没有招募足够的患者而关闭。<sup>34</sup>

由于临床试验如此昂贵且费时，制药公司往往更愿意对其治疗进行回顾性分析以评估标签外有效性和识别在将资源投入试验之前潜在的目标疾病领域。<sup>37-42</sup>不幸的是，没有很多现有的大型可普遍化的数据库，其中包含详细的基因组数据做这个研究。可用的数据库通常缺乏所需的全部信息准确地进行有效的回顾性分析。保险索赔数据库 – 这是最广泛使用的大型数据集 – 不收集必要的实验室和基因组数据。同时，包含这些遗传数据的电子病历数据库往往不会聚集足够的样本量 – 特别是在特定的疾病亚群内 – 是有统计意义。此外，公司通常必须支付大量的许可费才能签约整个患者记录数据库，以便访问适用数据的小样本。

### 3.3 当前的安全和隐私挑战

现有的医疗系统未能提供驾驶所需的数据安全和隐私个性化医疗的广泛采用。由于其敏感性，医疗数据是严格的调控。美国，通过健康保险携带和责任法案（HIPAA），

而欧盟与“通用数据保护条例”（GDPR）已经实施了严格的规定保护医疗数据的要求以及对未能满足的公司的大额罚款这些要求。<sup>43,44</sup>尽管有这些规定，实体很少加密他们的私有数据库由于与加密数据相关的成本和数据交换问题。缺乏安全性导致周期性的大规模数据泄露事件<sup>45</sup>，其中最大的暴露了名称，出生日期，

社会安全号码和7900万美国人的家庭住址<sup>46</sup>。尽管这些安全漏洞，患者对谁存储数据以及如何使用数据几乎没有发言权。

在个性化医学杂志上发表的一项研究发现，71%的美国人关注遗传信息存储和隐私<sup>3</sup>，突出需要有安全感系统以保护基因组信息的机密性。维护然而，基因组数据的机密性是困难的，因为即使隐藏了特定的基因，隐藏基因周围的其他标记可以间接识别它。<sup>1</sup>遗传分享不当数据还可以揭示与个人密切相关的家庭成员的敏感信息。此外，即使基因组数据目前还不能确定，但研究技术的进步冒着未来敏感信息的暴露风险，除非采取措施保护它。该个性化医疗的出现要求先进的数据安全措施足够强大防范攻击者的记录，并且足够灵活以保护基因组数据，但仍足够灵活以允许所需的信息流以确保护理的连续性。

#### 4.珊瑚健康：个性化医学的基石

珊瑚健康将利用区块链技术创建一个可访问，安全和可扩展的解决方案医疗保健生态系统将解决当前行业面临的许多问题和能力个性化医疗的广泛采用。患者和其他利益相关者将互动珊瑚健康生态系统使用由珊瑚健康发起的可定制应用程序并进行标记进一步发展。利用这些工具，利益相关者将能够保护，分享和消化数据以及构建功能强大的功能，以简化护理并减少管理任务。

##### 4.1珊瑚健康如何确保数据安全

以太坊区块链的两个关键功能确保了Coral Health中存储的数据的安全性生态系统：使用存储节点的分布式网络，从而阻止任何一个实体进入拥有所有数据的独家所有权，以及使用追踪所有数据的不可变分类帐交易和记录，防止诸如双重付款或其他追溯性尝试等错误改变记录。为了进一步补充这些保障措施，珊瑚健康将全面加密所有数据，使用现代技术，提供完全符合HIPAA和GDPR的任何人使用珊瑚健康网络。

区块链的点对点分布式账本技术允许信息共享同龄人，但不能被他们复制；此外，来自每个节点的数据可供所有其他人使用网络。<sup>47</sup>因此，任何个人或组织上传数据到珊瑚健康生态系统始终确保访问他们的信息。利益相关者将不再需要信任第三方保护他们的数据免遭可能阻碍访问的中断或其他干扰。

珊瑚健康的区块链系统将以块的形式跟踪网络上发生的所有交易按时间顺序添加到分类帐中。新交易进入后数据库并随后进行验证，除非经过许可，否则记录不得更改

五

所有者，从而确保敏感的医疗记录不能被外部攻击者或改变意外不当处理。此外，金融交易将嵌入智能自动收集和验证的合同，减轻了许多常见的支付处理问题，例如双重付款和收款时间延迟。

在目前的医疗保健系统中，医疗记录通常在Oracle服务器上未加密存储，使HIPAA和GDPR合规性成为需要访问的实体的沉重负担转移该数据。但是，通过珊瑚健康系统，所有数据将自动加密



当其上传到网络时超过现行政府标准的标准，使选择使用珊瑚健康生态系统的任何人都能轻松实现数据安全合规性。

#### 4.2珊瑚健康如何确保数据隐私

使用珊瑚健康平台的病人可以完全控制他们的隐私  
通过使用智能合约自己的健康记录。这些可定制的合约已编程  
在以太坊区块链上将允许患者 –  
记录 – 设置访问病人健康记录的精确参数，无论是哪个参数  
信息是共享的，并且可以访问记录的持续时间。

例如，患者和/或他/她的PCP将能够授予实验室对患者基本信息的访问权限  
特点（年龄，性别，种族）进行HbA1c检测，但限制对敏感基因组的访问  
信息和医疗记录与当前程序无关；访问可以  
在实验室访问后以程序方式撤销。有条件的数据访问规则也可以  
通过智能合约建立，在不影响隐私的前提下提供更大的灵活性。

智能合约还将使患者能够将他们的医疗记录控制权委托给他们的PCP  
或其他值得信赖的提供者，如果病人喜欢帮助传递信息  
不同的专家，付款人和其他利益相关者。

Coral Health的病人驱动记录管理设计简化了对HIPAA和HIPAA的遵从性  
GDPR规定，其中规定患者必须同意披露他们的私人信息  
健康信息，并且第三方必须收到患者同意的确认  
访问他们的数据。<sup>43,44</sup>智能合约确保这些要求自动得到满足  
当访问数据时。

除了提供隐私和简化法规遵从外，智能记录  
许可解决了个性化医疗带来的许多道德问题。过度  
一半的医生报告说，如果患者检测亨廷顿舞蹈病阳性，  
他们会告诉病人的亲属他们患亨廷顿氏病的风险  
祝愿。<sup>3</sup>将数据控制在患者手中并需要患者批准  
第三方可以访问患者记录，利益相关方将被复杂的道德屏障  
伴随无限制访问数据的考虑因素。同样，道德问题  
如果基因组数据不存在，基因组学家必须扫描或讨论患者的基因突变  
与患者而不是基因组学者默认保存在一起。<sup>48</sup>

#### 4.3珊瑚健康如何提供简化和安全的数据交换

珊瑚健康生态系统使医疗保健系统中的任何人都能无缝上传  
将他们的数据 分享 到单一的集成网络。珊瑚健康网络上的数据存储为

集中的意思是所有的数据都被加密并存储在同一台分类帐上，但分散  
因为有数以千计，可能有数百万个节点存储他们自己的这部分账本。  
这种结构不仅保证实体访问他们自己的数据，而且允许参与者  
读取其他数据。例如，只要医疗机构创建医疗记录（例如，  
处方，实验室检查，病理结果，核磁共振），信息立即添加到  
区块链和授权阅读此数据的每个人都将拥有相同的，不断更新的数据  
查看信息，实现实时精简的决策。

Coral Health的初始数据功能将包括允许客户上传的应用程序  
常见的数据类型以及客户可用来处理更复杂数据的可自定义工具。

断调珊瑚健康数据并添加数据以确保网络能参阅部分  
6.5是珊瑚健康数据存储方法的完整描述。

#### 4.4珊瑚健康如何提供一种安全的方法来汇总元数据

所有输入珊瑚健康系统的数据都将上传，并提供关键的元数据参与者 – 如卫生部门和基因组学研究人员 – 可以提供信息总体水平的研究，但不会透露个人的任何识别信息基础。例如，当一个实验室将HER2乳腺癌患者的测试结果写入该实验室时珊瑚健康网络，与记录一起上传的元数据将显示病人是测试HER2乳腺癌，但不会显示实验室结果或任何可能的信息用于识别患者。通过汇总此元数据，珊瑚健康使第三方能够广泛搜索特定患者群的网络，例如患者人数测试HER2乳腺癌；那么，如果对元数据的探索证明有前途，那么感兴趣的一方可以要求这些患者的额外数据。一旦研究人员收到解密访问他们需要的数据，聚合和分析数据是微不足道的，就像所有数据一样通过珊瑚健康网络接收的数据以标准化的可消化格式存储。

珊瑚健康的数据访问标记化权限方法保证了利益相关方的期待进行研究可以获得他们所需的数据水平，并且确保他们不需要必须支付超额数据。例如，只需要请求访问的研究人员匿名化的，汇总数据不必提供大量的鼓励奖励患者作为需要患者可识别信息的研究人员参与将不得不提供。珊瑚健康的激励许可制度因此降低了研究的障碍消除了通常与当前数据库相关的超额数据采集成本。

#### 4.5对患者的益处

珊瑚健康将从根本上简化患者与医疗系统的交互。通过将其记录存储在珊瑚健康网络上，患者将不再需要身体上的携带他们自己的数据从一个提供者到另一个提供者，或者每次填写相同的冗余文书他们访问了一家新的提供商 患者还将从他们的保险中获得事先授权公司的实时信息，让患者确信他们的治疗方案将会涵盖哪些内容他们离开供应商办公室之前的保险。

珊瑚健康生态系统还将为患者提供更好的护理协调，并重新链接通过授予所有提供者对患者记录的相同访问权限，不管他们的身份如何

网络隶属关系或服务地点。当病人到急诊室就诊时例如，工作人员的提供者可以被授予该患者病史的可见性，减少不恰当或无效护理的风险。同样，当病人出院时一个医院，患者的PCP将及时获得出院记录，防止任何双倍工作或延误后续护理。这些效率将减少冗余测试，效果不佳治疗和繁琐的管理任务，从而导致大量节约以较低的保费传给病人。

先前的研究发现，患者在开放获取医疗服务时会有积极的反应记录。49,50为了实现耐心接受，珊瑚健康计划用试验来测试试验性应用患者焦点小组，以便开发患者可靠且值得信赖的功能。然后，珊瑚健康将举办医师研讨会，让医生参与并确保他们能够服务作为解答患者对该技术问题的有效资源。最后，珊瑚

健康将患者暴露的隐私数据与隐私珊瑚的许多好处  
尽管做出了这些努力，仍然不同意参加珊瑚健康网络的患者，  
一个类似于Roden等人提出的退出模型。<sup>51</sup>，将实施。

#### 4.6 供应商和医疗团体的利益

通过珊瑚健康，提供商将大大减少文件处理浪费的时间和  
释放自己专注于提供更好的护理。珊瑚健康使数据交换变得简单  
通过自动合成各种数据类型来提高效率。那么智能合约就可以  
以编程方式处理供应商当前手动处理的大量数据。  
如果没有障碍阻止数据交换，医生将能够更好地协调护理  
与其他提供者并且确定如何在更广泛的范围内最好地对待他们的患者  
连续的照顾。

珊瑚保健系统将通过减少，为供应商节省大量时间  
与付款人进行行政沟通。供应商及其员工花费大量时间  
检查保险资格，准备事先授权以及提交医疗  
索赔。<sup>23,52,53</sup>这段时间的很大一部分时间用于申诉保险拒绝和回应  
要求进一步的文件。由于珊瑚健康使医疗团体能够自动进行  
授予付款人读取他们所需数据的权限，付款人将能够应用智能合约规则  
确定程序合格性并验证自动提供的服务。有了这个无缝的数据  
交换，支付者和提供者之间的费力来回显著减少。这个  
给予提供者更多时间专注于临床护理；它还加快了索赔处理时间，  
允许付款人立即偿还提供商的服务。

珊瑚健康计划通过强调重要的行政管理来推动供应商的采用  
它提供的改进和激励数据共享。珊瑚健康将领导焦点小组和  
医师宣传努力来证明参与者通过使用珊瑚可以节省多少时间  
健康来处理数据交换和与付款人的交互。此外，珊瑚健康会  
标记化数据交换以补偿共享其数据的提供者。通过标记数据  
Coral Health将鼓励提供商开始将数据视为收入驱动因素  
应该保护的资产。随着珊瑚健康网络的增长，患者重新获得控制权  
在他们的健康数据中，提供者将仍然是患者的关键资源，帮助他们进行委派  
并管理数据访问。

8

#### 4.7 给付款人（保险公司）的好处

珊瑚健康为付款人提供了将各种行政管理自动化的能力  
任务。通过珊瑚健康，付款人将能够编制他们的资格和报销规则  
使用智能合约与珊瑚健康网络进行互动。通过访问适用的患者  
存储在区块链上的数据，智能合约将能够有效地执行管理  
诸如事先授权和索赔处理之类的任务通常是手动处理的。对于  
例如，为了处理先前的授权，智能合约将引用适用的患者  
数据并实时确定患者资格。因为珊瑚健康的网络被设计为  
处理各种常见的数据类型，自动化的预先授权功能可以处理  
所有类型的事先授权请求，包括处方，实验室和基因测试，以及  
手术。

同样，索赔处理将通过将报销规则集成到智能中而实现自动化  
合同。智能合约将参考收到的服务患者，找到  
偿还特定服务和提供商的费用，并自动批准

适当的付款金额，因为所有服务在加入前都经过加密验证到中央账本，珊瑚健康大大减少审计付款时必须做的时间审查索赔。

珊瑚健康提议通过举办原型评论和推动支付者采用其生态系统与保险公司举办讲习班来解释他们可以实现的运营效率/成本节约通过参与生态系统实现。

#### 4.8对制药公司的好处

珊瑚健康生态系统将通过改善而使制药公司受益到治疗研究过程并减少行政负担。

珊瑚健康的安全和集中的数据存储系统将减少临床试验招聘成本并允许制药公司有效评估其安全性和有效性现有的治疗。制药公司将能够搜索存储在其上的元数据珊瑚健康区块链来评估即将到来的试验的潜在样本量。如果样本大小看起来很有希望，制药公司可以请求读取适用患者的信息记录并邀请感兴趣的患者参加试验。

制药公司也将能够使用珊瑚健康生态系统中存储的数据进行回顾性分析。可搜索的元数据将允许制药公司联系最有可能服用药物的患者，并招募他们个人参与研究。访问选择的病人的完整病历参与研究会让制药公司更有效地研究他们的治疗成功和更好地确定有希望扩大的患者亚群适应症。

获得研究参与者的完整病史也提供了一种经济有效的方法来研究治疗的长期影响。FDA通常需要长期评估治疗慢性病；然而，满足这个要求目前需要运行昂贵临床试验，因为现有的保险索赔和电子健康记录数据库经常缺乏足够的后续信息或缺少病人健康结果的记录。

9

---

## 第13页

参与珊瑚健康生态系统也将大大降低管理成本制药公司通过自动化合规报告。FDA不利事件报告系统（FAERS）要求药品生产商向其报告任何不良事件他们由医疗专业人员或消费者向FDA提供。<sup>54</sup>目前这款规性报告需要昂贵的手动生成报告。与珊瑚健康生态系统，制药公司可以激励供应商和消费者上传不良事件的报告blockchain。然后，智能合约会自动生成事件报告并安全地进行将它们交付给FDA。

同样，制药公司可以使用Coral Health的智能合约功能更好地管理临床试验不良事件报告；任何发生的不良事件都可能是以编程方式确定，处理并发送给机构审查委员会（IRB）监督试验场地。这将节省制药公司的管理费用合规性报告。它还可以提高IRB收到的信息的质量，可能增加未来临床试验的安全性。<sup>55</sup>

#### 4.9公共机构和研究人员的利益

珊瑚健康生态系统可以显著改善疾病监测和监测

提供潜在疾病趋势和暴发的实时警报。目前，公共卫生当局，例如疾病控制和预防中心（CDC）花费大量时间并与其他公共卫生机构建立复杂的数据共享协议，临床上实验室和医生办公室只是为了汇总足够的数据来评论疾病趋势。<sup>56,57</sup>这种设计需要大量的设置成本和正在进行的工作来综合和汇总数据来自数百个不同的来源，严重限制了公共疾病的数量。卫生当局可以有效监控。此外，手动报告数据导致重大差距，限制了发生疾病时识别和治疗疾病的能力。

使用珊瑚健康，卫生当局将能够向患者申请解密权限，以便他们可以使用完全匿名版本的患者完整健康记录进行监测。疾病的趋势是实时的。公共卫生部门也将有能力进行智能编程，合同汇总匿名数据并创建疾病报告，监控趋势和识别潜在爆发。如果发现潜在爆发，公共卫生机构已经开始了解爆发的规模，并可以采取解决爆发之前的爆发传播。

珊瑚健康的网络也可以作为一个基因组数据库来进一步科学发现。来自不同研究的患者基因组数据可以通过安全共享数据访问来连接在珊瑚健康的网络上，减少了跨研究的冗余基因组测序的数量。这将为新的研究腾出资金，加速我们对人类基因组的理解，以及推动进一步的诊断和治疗发现。

一旦达到临界数量的参与者，珊瑚健康将展示数据存储，报告和监测珊瑚健康系统对感兴趣的公共健康的优势。为了促进参与，珊瑚健康将向公众提供种子代币和培训。选择参与的实体，并将协助合作伙伴进行智能合约编程和数据解释，如需要。

## 5.使用案例

### 5.1分享实验室结果

**目标：**通过让实验室，医生，医院和其他利益相关方去消除数据孤岛，轻松访问和共享患者的医疗数据。

**示例使用案例：**患者访问实验室进行血液检查。一旦实验室处理完样本，患者会收到一个通知，说明测试的结果是可用的，并且可以选择是否允许实验室使用她的公钥对数据进行加密并将其发布到珊瑚健康平台。患者授权发布数据，并授予她的健康许可保健提供者访问数据。未来的数据检索现在简化了：如果病人到达急诊室并且没有反应，急诊室可以快速访问她的医疗通过珊瑚健康记录，从而提供迅速和个性化的治疗。

11

---

## 第15页

**激励措施：**通过将她的医疗记录发布给珊瑚健康，病人可以避免自己运送实验室结果或不得不安排记录传真给各个管理员。他还确保他的所有医疗服务提供者都拥有提供最佳服务所需的信息照顾可能。实验室减少了必须打印和邮寄或传真每个测试的管理成本导致个体提供者。此外，实验室和患者可以访问珊瑚健康生态系统，他们可以从咨询上传数据的保险公司获得付款处理索赔或选择用于研究的数据的制药公司。医生医院可以免费获取病人的中央医疗数据，从而减少病人数量行政人员和费用。在采用阶段，患者最初会有天赋用于上传指定的一组病历的珊瑚健康代币数量。超越小入职金额，病人可以进一步赚取标记5.3和5.4。

**初步实施：**目前，珊瑚健康正在与一个大型实验室网络进行积极的讨论开始将患者数据写入平台进行选择的血液检测。

---

**第16页****5.2简化处方灌装流程**

**目标：**通过加快填充时间，减少处方填充过程误解医生的命令，并消除欺诈。

**示例用例：**医生写一个为病人开出处方订单并发布为了珊瑚健康平台。填写处方，病人要么提供他的公共钥匙给他选择的药房或通过使用将此任务委托给他的医生的智能合约。药房然后支付一个为了获取记录，向珊瑚健康收取费用在区块链上，并使用患者的公众键来检索和验证病人的处方订单。最后，药店填写和分配处方。

**激励措施：**目前药房员工手动接收并验证处方单。自动化这些过程将导致为选择的药店节省大量成本通过珊瑚获取处方记录健康平台。医生减少时间花了纠正错误解释，澄清处方命令，要么除此以外与药店沟通之后

病活性访问需要时,个患者获益  
 药房当时收到处方  
 他们的医生访问,跟踪书面  
 处方或以其他方式协调  
 医生和医生之间的处方满足  
 药店。

**初始实施:** 珊瑚健康正在与药房和大型盒子供应商讨论  
 试点处方检索过程,并将鼓励试点合作伙伴比较订单  
 准确性和分发速度与珊瑚健康系统达到现有水平  
 手动过程。少量的珊瑚健康代币将被赠送给试点供应商  
 药房最初作为入职流程的一部分。珊瑚健康将扩大试验网络  
 在试点小组实施成功的过程之后。

13

第17页

### 5.3自动执行保险授权

**目标:** 减少 – 并最终消除 – 手动审查错误的人力成本  
 并回复之前的授权请求,并减少因错误导致的上诉  
 解释手工书面的预先授权表格。

**示例使用案例:** 保险

公司向智能合约写入智能合约  
 包含使用策略的区块链  
 以确定授权。提供者  
 然后提交事先授权  
 请求专家访问,程序,  
 或处方区块链。该  
 付款人的医疗政策智能合约  
 自动确定授权  
 使用患者的医疗信息  
 存储在珊瑚健康生态系统中  
 和请求中的信息。  
 那么授权信息  
 立即转告回来  
 供应商。病人 – 以及任何  
 实验室,药店,专家等  
 患者拥有的利益相关者  
 委托访问 – 也将能够  
 实际验证保险授权  
 时间。保险公司支付费用  
 珊瑚健康系统的一部分  
 支付给患者和实验室以鼓励继续参与系统  
 通过区块链处理授权索赔。



**激励机制：**目前，保险支付系统正在与珊瑚健康合作。

医生将能够立即进行护理，而不必对患者进行护理在等待付款人的回复时等待。与此同时，病人将会得到解救想知道他们的提供者推荐的程序是否会被他们的程序覆盖保险。事先授权信息立即可用，医生和患者一起可以自信地进行专门针对患者需求的护理计划适用的保险范围。

**初始实施：**珊瑚健康与付款人数据供应商合作建立与一组特定的保险公司建立合作伙伴关系，并将试行自动授权与这些合作伙伴一起处理一小部分医疗程序。鼓励参与，珊瑚卫生部门将为这些试点程序提供预先写好的授权合同；例如，珊瑚健康将准备一份智能合同，批准实验室患者的乳房切除术结果显示BRCA1 / BRCA2基因突变。珊瑚健康鼓励付款人使用两者在试用期间同时进行自动化和人工操作；这种方法将允许直接两个系统之间的比较，从而更好地证明了改进的速度和准确性Coral Health的自动化流程。

14

#### 5.4促进患者和供应商之间的沟通

**目标：**匹配想要定制健康提示的个体患者与正在接受治疗的医生有兴趣提供他们。这样的市场将允许患者获得定制的健康来自不同领域专家的建议，并将促进患者的匹配和专家根据病人的特点和病史。

**示例使用案例1：**患者提交a  
请求健康建议或  
有关具体投诉或评论的评论  
病痛。珊瑚健康系统  
自动发送此请求  
参与相关领域的医生。  
医生接受请求和  
回应建议；该  
系统然后处理来自的付款  
病人，向答复发出费用  
医生。

**示例使用案例2：**患者表示  
通过珊瑚健康患者界面  
他会欢迎来自健康小贴士  
任何领域的专家。一位初级医生，  
希望发展她的生意，回顾  
她所在地区的患者记录是开放的  
接收未经请求的建议，  
寻找她的专业知识的案例  
可能是相关的。初级医生选择一个  
病人，并支付费用以便联系  
患有相关健康问题的患者。患者  
接收个性化推荐  
来自专家，并且与一个  
潜在的保健提供者

**激励措施：**寻求健康的患者  
有关特定主题的信息会收到一个  
建议，更是  
个性化比网络提供的个性化  
搜索。高级医生获得了新的途径  
货币化他们的专业知识，而不必  
超额预定他们的时间表，而初级医生可以进入潜在患者的新市场  
在他们的专业中建立品牌。付款激励病人让初级医生去  
与他们建议联系。

**初步实施：**许多公共卫生机构资助连接患者的举措  
与提供者。珊瑚健康目前正在与公共卫生当局讨论  
推出一项试验计划，将病人与有兴趣参加的医生联系起来  
在审判中。

15

---

## 第19页

### 5.5临床试验招募

**目标：**为医药和医疗器械公司提供更快，更具成本效益的解决方案，  
有效替代目前的临床试验招聘，这通常涉及重大  
为了从独立数据供应商购买患者联系信息而进行的支出  
展开广泛的拉动营销活动。

**例                      使用                      案件：**

一家制药公司  
搜索存储在中的元数据  
珊瑚健康区块链  
找出潜在的患者  
临床试验招募。该  
公司然后播出一个  
消息给选定的患者，  
其中包括请求  
阅读他们的医疗  
记录，包括任何相关信息  
实验室测试结果。如果病人  
授予访问权限，珊瑚健康  
处理来自支付的付款  
制药                      公司，  
收取部分收取的费用  
给病人，和另一个  
部分发布到实验室  
病人的相关测试  
结果。

**诱因：**                      制药  
和医疗设备公司  
会显著减少  
在数据购买和支出上花费  
通过直接的营销努力  
针对合格的患者。  
与此同时，患者会  
获得新的治疗方法

除了接受参与试验的付款之外，还有其他选择。参加的实验室发布结果将有一个新的方式来获利他们的数据。

**初步实施：**一旦足够的患者数据存储在网上，珊瑚健康将与制药和医疗设备公司合作展示该平台的优势作为临床试验招聘工具。珊瑚健康还将向这些公司提供种子代币以减少采用的障碍。

## 5.6促进改善公共卫生举措

**目标：**向公共卫生部门提供可操作的，实时的发病率，健康结果和可能性流行病学数据。

**示例使用案例：**患者补助  
解密权限到他们的本地  
卫生当局，让健康  
权威的监督能力  
他们完全健康的匿名版本  
实时记录。健康  
当局向参与者支付费用  
患者并开始监测  
记录。随后，权威  
注意到诊断和治疗方面的增长  
阳性酶免疫测定结果  
在一定的管辖范围内，指示  
莱姆病的发病率增加  
在那个地区。卫生部门可以  
然后采取行动来减少这种传播  
通过告知公众的疾病  
莱姆携带蜱的存在  
该地区并采取措施进行教育  
人们在预防和检测  
的莱姆。

**奖励措施：**公共卫生部门  
将实时洞察疾病  
发生率和结果  
管辖权，这将允许他们  
密切关注潜力  
担忧并立即采取行动，  
响应行动应该是一种疾病  
爆发发生。付款将  
激励患者参与  
程序。

**初步实施：**与制药和医疗设备公司一样，珊瑚健康将与卫生部门合作，充分展示该系统的优势

收集患者数据量。珊瑚健康将向公众提供种子代币和培训选择参与的实体，并将提供数据解释以协助卫生当局提出可行的见解。对于初次启动，珊瑚健康将接近已表示对患者 – 提供者互动计划感兴趣的卫生机构。

## 第21页

### 6.技术实施

#### 6.1概述

珊瑚健康系统已经在以太坊区块链上构思和发展。它由两个要素组成：珊瑚健康令牌和珊瑚健康账簿智能合约。该令牌是以太坊区块链上的标准ERC20令牌合约，将被使用贯穿整个系统，以促进珊瑚用户之间进行必要的经济交流健康系统。同时，珊瑚健康账簿智能合约将实施一个数据库所有记录已上传到网络。分类帐将只存储最小的元数据关于医疗数据记录；实际记录将被加密并存储在区块链之外如下面的部分所述。

珊瑚健康账簿智能合约也将通过使用可定制的扩展数据类型合同，可由Coral Health或第三方发布。这些可自定义和独立的合同将允许参与方控制访问权限医疗记录通过委托机制的方式，除了促进其他一些功能。

为了刺激采用，珊瑚健康将创建规范的客户端应用程序，这将允许患者和其他利益相关者与珊瑚健康生态系统进行互动。珊瑚健康生态系统也将允许外部组织开发额外的客户端应用程序专门针对他们的需求。

#### 6.2珊瑚健康总帐

珊瑚健康账簿智能合约是以太坊区块链合同负责保存医疗数据文件的完整列表 – 以及访问控制列表 – 使用以下数据结构。

```
struct Multihash {
    UINT8      散列函数
    UINT8      尺寸
    bytes32    哈希
}
结构记录{
    addresspatient;
    addressdatatype;
    bytes16      年;
    bytes8       月;
    Multihash有效载荷;
}
```

```

struct AccessControllListEntry {
    addressaccount;
    Multihash有效载荷;
    bytes32          encryptedKey;
}

```

## 第22页

珊瑚健康账簿智能合约的数据结构对数据高度专业化与原始医疗保健数据密切相关; 数据不会简单地记录在字符串blob中进行解析后来, 而是被拉入定义的结构, 使数据显著易消化, 并且珊瑚健康生态系统中的应用程序立即可用。例如, 结果从撰写到珊瑚健康网络的基因测试可以 – 没有任何进一步的处理 – 将被授权的数据类型智能合约自动引用保险付款为测试。

### 6.3支持的数据类型

珊瑚健康被设想为一个可扩展的网络, 可以容纳所有类型的健康记录, 现在和将来。因此, 网络必须允许各种各样的共存数据类型, 并预计医疗领域的创新将导致新的数据类型。

珊瑚健康公司最初将发布多种常见数据类型的智能合约, 例如基因组序列, 2D或体积图像数据, 医疗问卷和实验室结果。参与者 – 包括医学实验室, 研究人员或新诊断测试的制造商 – 将会也能够发布满足其自身数据需求的定制智能合约。作为珊瑚健康系统不断增长, 数据结构将不断添加以适应不同的数组的现有数据类型。珊瑚健康将与实验室, 保险公司和其他实体合作加入该系统来统一医疗保健领域的的数据输出格式。

针对每种数据类型开发的智能合约将包括两种识别的API端点合同并存储特定于数据类型的额外公共元数据。下面是一个例子智能乳腺癌基因检测合同, 以及初始标准数据清单珊瑚健康将开发智能合约的类型。

#### 示例测试:

```

struct IHCMetadata {
    bytes16      tumorSite;
    bytes16      specimenSite;
    bytes16      specimenCollectionYear;
    bytes8个标本收集月;
}

```

```

函数名称 () 常量返回 (字符串) {
    返回“ImmunoHistoChemistry (IHC) 版本1”;
}

```

```

函数url () 常量返回 (字符串) {
    返回“。https://docs.Coral Health.io/types/ihc/v1/”;
}

```

```

函数storeMeta (Multihash记录, IHCMetadata数据) {
}

```

## 第23页

```

函数getMeta (Multihash记录) 常量返回 (IHCMetadata) {
  ...
}

```

### 示例初始标准数据类型:

- 遗传测试结果
  - Ø BRCA1 / BRCA2
  - Ø MTHFR
- 脂质标记物测试结果
  - Ø LDL, HDL, 载脂蛋白, 脂蛋白 (a)
- 炎症标记物测试结果
  - Ø hs-CRP, TNFs, 纤维蛋白原, 白细胞介素
- 代谢生物标志物测试结果
  - Ø 血清胰岛素水平
- 微生物学测试结果
  - Ø 幽门螺杆菌

## 6.4健康记录加密

提交给珊瑚健康的医疗记录数据文件将使用aes-256-CBC。客户端软件生成的任意密钥随后由患者公众加密密钥并由珊瑚健康账簿智能合约保存。通过使用任意的对称密钥加密, 珊瑚健康保留灵活性委托记录访问其他方在a而不需要存储额外的重新加密的副本。这允许复杂在保持珊瑚健康账户的同时开发记录获取机制简单, 确保患者和其他利益相关方保持对无障碍环境的精确控制的医疗信息。

为了解密记录数据, 病人 – 通过客户端应用程序 – 将咨询珊瑚健康Ledger智能合约检索记录的加密密钥, 该加密密钥本身已经被加密病人的公钥。然后患者将使用他们的公钥来解密加密密钥, 产生解密实际记录所需的密钥。

## 6.5健康记录存储

区块链拥有多个关键数据属性, 使其成为珊瑚健康的理想选择应用程序: 它是不可变的, 分散的, 高度可访问的。但是, 存储数据的成本由于验证每个数据块所需的时间, 区块链上的数据量很大; 如果完全医疗数据被存储在区块链中, 系统会非常慢。珊瑚健康因此建议将大量患者数据存储存储在区块链中, 这样做可行存储和快速访问大量的数据, 从而保持病人的全面丰富

---

第24页

记录。区块链的安全设计属性将通过加密来保存数据，并在区块链上存储元数据，加密密钥和散列。

珊瑚健康已经探索了一些数据存储方法。最有希望的存储方法将使用IPFS分散存储系统作为BLOB存储。IPFS的实施提供了一个内容可寻址存储命名空间方案，其中散列将被Base58编码并且从前两个字节0x1220（“Qm”）开始，指示Coral Health使用SHA256散列截断为32个字节。例如：

QmGK3MCWuij3KeVXWskLaBtoVtYjNvyGmcggy37YL9pgc。

这个系统的性质允许它与其他存储系统一起运行 – 比如亚马逊的S3集中式数据存储主机 – 在初始采用期间具有灵活性。中发展，珊瑚健康将有意识地避免与IPFS高度耦合以便保持创新的灵活性，不受外部系统依赖的影响。

珊瑚健康将首先使用试点合作伙伴提供的数据填充数据库。现有数据集将使用正则表达式进行分析，并自动转移到珊瑚健康公司预定义的数据结构，任何不匹配或解析失败手动审查和输入。通过试点，珊瑚健康将与合作伙伴合作提出一个新的数据库结构和用户界面，使合作伙伴可以轻松地与IPFS数据库进行交互，以及促进医疗保健系统中所有参与者的数据标准化。

借助IPFS，Coral Health最初将运营一组节点，将所有数据固定在网络上；这不仅会确保数据的可用性，还会鼓励各方参与可能不准备独立操作节点。从本质上讲，珊瑚健康就会有动力作为确保数据可用性和网络健康的数据主机。重要的是，IPFS也允许其他各方承载数据的多余副本，以便参与者不需要信任珊瑚健康无限期地存储他们的数据。

通过观察Coral Health Ledger Smart，IPFS数据库的实施将变得微不足道在以太坊区块链上签订合同，记录每个公布的医疗记录的散列，以及指示IPFS客户端固定每个散列。在这样做的时候，珊瑚健康会成为引导网络并确保数据始终可用。为了检索文件，客户会只需使用IPFS即可。HTTPS网关。

除了建立自己的节点网络外，珊瑚健康还将鼓励合作伙伴组织运行他们自己的IPFS节点，这些节点将镜像加密的记录文件；这些实体将被激励这样做，以确保易用性。例如，医疗实验室可以操作节点，以确保它们生成的数据更广泛地可用网络。没有限制谁可以镜像加密的记录文件，所以甚至没有限制技术爱好者可以操作节点以确保他们自己的数据可用。以来所有驻留在节点中的数据都被加密，数据安全性不会受到影响。

## 6.6访问授权

患者最初将拥有唯一的数据解密密钥，因此有权决定谁可以访问它。珊瑚健康预计，病人通常会通过智能授权访问将其部分或全部记录合同给其他方，例如他们的医疗保健提供者，保险公司，医院或卫生部门。

## 第25页

为此，患者将咨询珊瑚健康总账智能合约以检索记录加密密钥。然后患者将对密钥进行解密并使用公钥对其进行重新加密属于预期收件人，将此信息提交给珊瑚健康分类账智能合约交易。接收者将能够解密并读取记录。通过使用智能合约，收件人也可以将访问权委托给其他人接受者，在患者设定的参数范围内。

这种传递式委托可以形成病人可以允许的市场获得他们的医疗记录以换取付款。例如，一家制药公司可以提供支付病人访问其医疗记录中的相关数据。病人可以设定他们的价格 – 利用由珊瑚健康提供的基于市场率的建议 – 和代表通过一系列只能委托的智能合约来访问制药公司付款后访问已经过验证。

## 6.7 客户应用程序

珊瑚健康将创建允许合作伙伴和普通大众的客户应用程序管理医疗记录，委托数据访问，执行数据使用事务等等，而不需要参与者对区块链有任何了解。专业客户根据他们的预期，移动和网络平台的接口将依次开发在珊瑚健康总体增长背景下的实用性。

目前，珊瑚健康正在开发一个应用程序，允许实验室将病人的测试结果打印到区块链。患者还可以通过此界面查看实验室结果，并授予信息存储在区块链上的权限。珊瑚健康发展计划按以下顺序的其他接口：

- **处理处方的接口。**这个界面将允许医生分享与保险公司和药房订购信息以便于覆盖批准和履行。
- **允许保险公司处理和分享医疗政策的界面智能合约。**这个界面将允许自动处理索赔和事先授权请求。
- **允许医疗服务提供者查看发布到的测试结果的医师界面区块链。**这个界面还将允许医生与患者沟通，并且将纳入医生可以提供健康提示的市场有兴趣的病人
- **数据解密请求的用户界面。**卫生当局和制药公司将能够查看和搜索元数据以识别符合研究的患者资格标准；这些组织将能够发送数据解密请求到选定的患者，然后向那些选择参加的患者付款。

这些应用程序将对流行的数据类型提供本地支持 – 例如实验室结果和X射线图像 – 和数据市场。珊瑚健康还将为珊瑚健康注册一个URI处理程序：// URI，以确保医生和其他利益相关方可以从外部启动交易应用程序并将客户端功能轻松集成到自己的网站中。为了刺激



珊瑚健康还将为保险公司提供应用培训，健康当局和其他采用这些申请的实体。

## 7.来自公共实体的支持

珊瑚健康处于很好的位置，可以从一些公共卫生机构寻求机构支持在加拿大和美国；包括资助机构 – 例如加拿大基因组公司，NSERC，CIHR，SSHR和OCE—以及政府机构，基金会和倡导者组。珊瑚健康已经确定了两个资助机构 – 不列颠哥伦比亚省和Genome基因组加拿大 – 具有希望立即参与的潜力。计划从中获得资金这些机构详细如下。除了机构资金外，珊瑚健康也将寻求来自业界其他利益相关者的“软性支持”；为此目的的努力也在此描述部分。

### 7.1通过I 2计划提供资金

加拿大基因组研究中心采用双层系统，资助大规模基因组学研究国家一级，并监督省级“基因组中心”网络（统称为作为“基因组企业”），支持独立的，全面的基因组学倡议区域。符合资助条件的研究计划包括重点基因组学项目使用高通量技术来研究细胞或生物体的遗传信息，以及相关学科项目，如生物信息学，表观基因组学，代谢组学，宏基因组学，营养基因组学，药物基因组学，蛋白质组学和转录组学。在这些地区，基因组加拿大和基因组企业基金项目处于各个发展阶段，从最初的研究技术验证和商业化。加拿大基因组设计并启动资金方案，然后主要在省一级进行管理。

基因组中心提供支持系统，为学术和行业研究人员提供服务获得加拿大基因组公司的资金机会。服务还包括连接启动与学术研究人员在业内公司，并提供战略和科学建议那些寻求加拿大基因组资助的人。此外，许多基因组中心 – 包括安大略基因组学和不列颠哥伦比亚省的基因组 – 为早期提供直接投资资本通过预商业化业务发展等计划实施基金（PBDF）和行业创新计划（I 2）。

I 2计划为正处于开发和初期阶段的公司提供直接支持将创新的生命科学技术商业化。与该领域的许多其他努力不同，I 2程序旨在支持直接基因组学研究和开发使生命科学进步成为可能的技术。I 2计划最近的投资已经包含了许多支持个性化或精确性的数字健康技术使其成为珊瑚健康的理想资金载体。

该计划将提供最高达1,000,000美元的直接财务支持以提前支持商业化努力。支持还包括访问不列颠哥伦比亚省的基因组咨询委员会由来自制药公司，技术的退伍军人组成制造商，诊断实验室和深度医疗设备制造商连接到不列颠哥伦比亚省和加拿大各地的主要利益相关方群 通过

咨询委员会，珊瑚健康将获得应有的商业化努力指导  
尽职调查协助，知识产权和营销策略支持，以及与关键最终用户群体的联系。

通过I 2计划的直接支持对珊瑚健康来说是可行的，并且有助于降低  
后续投资资本的障碍。为了追求I 2项目资金，珊瑚健康  
需要提交一份商业计划 – 包括一份基于软件的可交付成果清单  
预算，人事要求，潜在的市场分析和可实现的时间表  
里程碑 – 归属于不列颠哥伦比亚省的基因组公司，该基因组公司将审查该计划并就区域提供建议  
在正式提交资金计划之前进行开发。根据珊瑚健康的当前  
公司将计划向I 2计划提交一份商业计划  
四个月的种子资金事件。

## 7.2通过加拿大基因组资助

加拿大基因组公司通过竞争性资助计划严格运作，如大规模  
应用研究计划，基因组学应用合作计划，生物信息学  
计算生物学竞赛，社会基因组计划和破坏性计划  
基因组计划的创新。根据授权，来自这些计划的加拿大元基因组计划流动  
专门用于学术研究人员，不能直接资助行业项目。但是，基因组  
加拿大的资助计划通常要求学术研究人员与其合作  
行业合作伙伴才能获得资金。此外，加拿大基因组公司也要求进行研究  
由该项目资助的项目必须有一个明确的途径，让最终用户（如卫生保健提供者）接受  
或业内其他运营商。因此，通过加拿大基因组公司提供资金是一个关键  
珊瑚健康的发展机会。

为了从加拿大基因组获得资助，珊瑚健康将首先建立伙伴关系  
与学术研究人员的工作补充珊瑚健康自己的研究和  
发展需要。这样的资助研究提案将允许学者的产品  
研究直接流向珊瑚健康。珊瑚健康公司自己的咨询团队与之紧密相连  
加拿大研究人员在基因组学领域工作，并将确定潜在的学术  
可以解决公司研究需求的合作伙伴。为探索性会议提供资金  
最初的合作研究，珊瑚健康将寻求NSERC Connect和Engage的支持  
赠款，旨在发起产业 – 学术合作关系。这些补助金并不高  
具有竞争力，可能在三到六个月内获得。

## 7.3软支持

珊瑚健康将以信件和倡导的形式寻求公共实体的软性支持  
除了上述的直接财务支持。为此，珊瑚健康计划  
与代表Coral Health最终用户（例如临床医生）利益的组织进行接触  
团体，医院协会，患者宣传团体，保险团体和卫生部门。  
开始与这些利益集团进行讨论将有助于建立一个关键的大量支持  
将被用于带来更大的公共和政府实体。珊瑚健康已经  
已经从卫生数据，卫生当局和提供者群体获得了备忘录的支持  
横跨北美。这些支持承诺范围从资源分配到未来  
参与试点计划。加拿大罕见疾病组织 – 主张  
代表120多个患者群体，并与临床医生和政府密切相关

机构 – 可以提供另一个有前途的支持。一旦有了关系与感兴趣的团体建立，珊瑚健康将寻求与选定的试点组织在更大规模推出之前提供概念验证。

与实验室合作伙伴进行的试点计划最初将涉及选择单一的流行测试（例如尿液或血液毒理学测试）。网站或移动应用程序将提供给实验室和参与病人都将通过这些信息写入病人珊瑚健康系统和实验室的传统数据处理管道。超过几周，珊瑚健康和实验室将监测病人满意度，数据完整性和数据处理指标，然后将使用扩展到其他测试。珊瑚健康预计在实验室准备好之前，试验计划将持续三到六个月用珊瑚健康替换现有的系统。

根据现有资源，实验室试点计划将与医生社区共同运作。一旦收集到足够的数据，试点计划将扩展到付款人，药店，制药和医疗设备公司以及卫生部门。

## 8. CORAL HEALTH的ROADMAP

根据筹集的初始资金，珊瑚健康将优先考虑下面列出的业务任务。业务，行政和软件发展目标在短期内进行了概述，并且可以同时执行；长期的公司目标也被列出。

*注：短期目标列出的大致时间表可能会有所变化；时间表较大的目标将在短期执行和完成期间确定目标。*

### 8.1短期

里程碑	目标完成
创建患者实验室用户界面和患者医生的测试版用户界面来征求试点计划的参与	2Q18
创建患者 – 实验室应用程序的完整工作版本以用于2Q18 / 3Q18试点项目	
雇用额外的销售，研究和运营以及软件开发人员。这些高层领导的招聘地区已经开始。珊瑚健康目前已经有了会计，法律和支持人员的合同。	2Q18 / 3Q18
构建珊瑚健康患者实验室数据库的alpha版本，托管于亚马逊S3与Ethereum主网（或潜在的）互动的孤立的侧链）	3Q18
创建珊瑚健康特定区块链的测试版并整合与IPFS（或类似的分布式数据库）	3Q18

珊瑚健康应用程序内的界面

征求来自实验室和实验室的其他试验项目的兴趣提供者群体（包括已经收到的软性承诺） 4Q18

开始将种子试点计划转换为完整计划 4Q18

## 8.2中期

里程碑	目标完成
开始向诊断实验室销售珊瑚健康系统遍及美国和加拿大	1Q19
开始在美国与付款人进行试点计划的合同流程	1Q19
为付款人构建测试版应用程序以阅读实验室信息通过珊瑚健康张贴	1Q19
为特定的医疗政策建立初始智能合约飞行员付款人，与其他付款人一起使用的标准格式	2Q19
用于自动处理智能合约的完整架构用实验室数据作为输入	2Q19 / 3Q19
为付款人提供用户界面以查看推荐保险根据实验室结果和内部医疗政策进行裁决	3Q19
使用种子付款人进行试点计划	3Q19 / 4Q19
方法提供者团体和医院连锁试点项目	4Q19
开始将付款人试点计划转换为完整计划	4Q19 / 1Q20
开始在美国各地向Coer Health向付款人推广销售	1Q20

## 8.3长期

- 继续扩展智能合约和区块链功能，可能运行在以太坊侧链，并继续评估最佳区块链选项
- 优化数据存储，继续优化操作的节点队列（类似于IPFS模型）
- 整合所有医疗保健领域的主要参与者（患者，提供者，付款人，实验室，制药公司）医疗设备公司，药房和卫生部门）进入珊瑚健康系统
- 通过积极的营销，深化患者参与计划

26

- 与医疗设备和制药公司一起进行试点计划以确定通过新兴的珊瑚健康系统更快地获得合格的临床试验候选人
- 与公共卫生部门开展试点计划，以监测新的和潜在的症状出现在珊瑚健康区块链中，协助公共卫生信息举措

- 与大学实验室和研究集群寻求合作机会  
个性化医疗
- 试点项目的地理拓展（顾问团队与医院行政人员联系  
多个南美国家）

## 9.参考书目

1. FDA。为个性化医疗铺平道路：FDA在医疗新时代的角色  
产品开发FDA在医疗产品开发新时代的角色。  
[HTTPS: //www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf](https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf)（2017年11月18日访问）。
2. Olson S.将大规模基因组信息整合到临床实践中：研讨会  
概要。 *Natl Acad Press* 2012; 92。
- 3.人类基因组计划概述。 *国家人类基因组研究*  
*研究所*。 <https://www.genome.gov/12011238/an-overview-of-the-human-genome-项目/>（2017年12月2日访问）。
- 4.卫生信息技术立法和监管。 *HealthIT.gov*。 <https://www.healthit.gov/policy-研究人员-实施者/健康-立法>（2017年12月2日访问）。
- 5.基于办公室的医师电子健康记录采用。 *国家办公厅*  
*卫生信息技术协调员*。  
<https://dashboard.healthit.gov/quickstats/pages/physician-ehr-adoption-trends.php>  
（2017年12月2日访问）。
- 6.在美国非联邦急救中采用电子健康记录系统  
医院：2008–2015。 *国家卫生信息协调员办公室*  
*技术*。 <https://dashboard.healthit.gov/evaluations/data-briefs/non-federal-acute-care-hospital-ehr-adoption-2008-2015.php>（2017年12月2日访问）。
- 7.Hampel H, O'Bryant SE, Castrillo JI等人。精确医学 – 金门  
用于阿尔茨海默病的检测，治疗和预防。 *J Prev Alzheimer's Dis*  
2016年 3: 243–259。
8. Vogenberg FR, Barash CI, Pursel M.个性化医学：第2部分：道德，法律和道德  
监管问题。 *PT* 2010; 35: 624–42。
9. Genentech：新闻稿。 <https://www.gene.com/media/press-releases/7947/2004-11-18/fda-approves-tarceva-for-patients-with-a>（2017年12月2日访问）。
10. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R等人。FDA药物批准总结：吉非替尼  
(ZD1839)（易瑞沙）片剂。 *肿瘤学家* 2003; 8: 303–6。
11. FDA对Gleevec治疗CML给予快速批准| 癌症网络| 该  
肿瘤学杂志。 *现代医学网络*，2001年6月1日。

<http://www.cancernetwork.com/chronic-myeloid-leukemia/fda-gives-fast-approval-gleevec-treatment-cml>（2001年6月1日，2017年12月2日访问）。

12. Cohen P.蛋白激酶 – 二十一世纪的主要药物靶点？ *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 309–315。
13. Wu P, Nielsen TE, Clausen MH.小分子激酶抑制剂：FDA–  
批准的药物。 *Drug Discov Today* 2016; 21: 5–10。

14. Zhang J, Salminen A, Yang X等人。31 FDA批准的小分子激酶的影响抑制剂对孤立的大鼠肝线粒体。 *Arch Toxicol* 2017; 91: 2921–2938。
15. Schilsky RL。个性化肿瘤药物：现在是未来。 *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 363–366。
16. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR等人。卵巢间变性淋巴瘤激酶抑制作用非小细胞肺癌。 *N Engl J Med* 2010; 363: 1693–1703。
17. 100,000个基因组计划。 *基因组学英格兰*。  
<https://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/> (12月2日访问2017年)。
18. Newbern E. Canada的iTARGET联盟致力于开发基于多组学的数据库自闭症诊断工具。 *基因组网*, 2017年4月19日。  
<https://www.genomeweb.com/sequencing/canadas-itarget-consortium-aims-develop-based-on-multomics-diagnostic-tool-autism> (2017年4月19日, 2017年12月2日访问)。
19. 连接护理和患者体验。 *Surescripts*。  
<http://surescripts.com/connectedpatient/default.html#emotions> (12月3日访问2017年)。
20. 克利夫S.生活的传真。 *Vox*, 2017年10月30日。<https://www.vox.com/health-care/2017/10/30/16228054/american-medical-system-fax-machines-why> (10月30日2017年11月23日访问)。
21. O'Malley AS, Grossman JM, Cohen GR等人。电子病历是否对护理协调？医师实践经验。 *J Gen Intern Med* 2010; 25: 177–185。
22. Bodenheimer T. 协调护理 – 通过医疗保健的危险之旅系统。 *N Engl J Med* 2008; 358: 1064–1071。
23. Bush J, Fox J. 将平台的力量引入医疗保健。 *HBR*。  
<https://hbr.org/2016/11/bringing-the-power-of-platforms-to-health-care> (进入32017年12月)。
24. Schoen C, Osborn R, Huynh PT等人。初级保健和卫生系统表现：五国成年人的经历。 *Health Aff* 2004; Suppl Web独家: W4–487–503。
25. Forrest CB, Glade GB, Baker AE等人。专业推荐和医生的协调对转诊护理的满意度。 *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 499–506。
- 甘地传统知识。摸底的交接：一个接一个地丢球。 *Ann Intern Med* 2005; 142:

352–8。

27. Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO等人。沟通与信息缺陷在医院和基层医生之间转移。 *JAMA* 2007; 297: 831。
28. Hackbarth AD, Hackbarth AD。在美国医疗保健中消除浪费。 *JAMA* 2012; 307: 1513。
29. Lawrence P. Casalino, Sean Nicholson, David N. Gans, Terry Hammons, Dante Morra, 西奥多·卡里森WL。什么是医生实践与健康互动的成本？保险计划？

30. Sahni N, Anuraag C, Kocher B等人。美国如何减少医疗废物的浪费  
花费1万亿美元。 *HBR*。 <https://scholar.harvard.edu/cutler/news/how-us-can-reduce-waste-healthcare-expenditure-1-trillion> (2015年, 于2017年12月2日访问)。
  31. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW。制药行业的创新: 新的  
研发费用估算。 *J Health Econ* 2016; 47: 20–33。
  - 32.里德博士。药品的抢救和再利用: 增加药品  
发展范式。 *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016; 21: 4–6。
  33. Oprea TI, Mestres J. Drug Repurposing: 远远超出了旧药的新目标。 *AAPS J*  
2012; 14: 759–763。
  34. Carlisle B, Kimmelman J, Ramsay T等人。不成功的试用应计和人体科目  
保护: 最近关闭的试验的实证分析。 2015年 *临床试验* ; 12: 77–83。
  - 35.生物制药行业赞助的临床试验: 对国家经济的影响。  
*巴特尔技术合作实践*。 [HTTP: // phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-sponsored-clinical-trial-impact-economies.pdf](http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-sponsored-clinical-trial-impact-economies.pdf)? (2015年, 于2017年12月2日访问)。
  36. Schulthess D, Duane G. *Opt-in, Opt-out和Patient Led Databases*.  
[https://vitaltransformation.com/wp-content/uploads/2014/10/DGS\\_17-10-Opt-in-Opt-out-Patient-Led-Databases-MAPPs-DG3.pdf](https://vitaltransformation.com/wp-content/uploads/2014/10/DGS_17-10-Opt-in-Opt-out-Patient-Led-Databases-MAPPs-DG3.pdf) (2017年12月2日访问)。
  37. Xu H, Aldrich MC, Chen Q, et al. 使用电子验证药物重新使用信号  
健康记录: 与降低癌症死亡率相关的二甲双胍案例研究。 *J Am Med Informatics Assoc* 2014; 22: 179–191。
  - 38.姚, , 张, , 李艳, 等。电子健康记录: 对药物发现的启示。  
*Drug Discov Today* 2011; 16: 594–599。
  39. Paik H, Chung AY, Park HC等人。重新使用硫酸特布他林治疗肌萎缩侧索硬化症  
使用电子病历的硬化症。 *Sci Rep* 2015; 5: 8580。
  40. Khatri P, Roedder S, Kimura N, 等人。一个常见的拒绝模块 (CRM) 用于急性  
跨越多个器官的排斥反应识别器官移植的新疗法。 *J Exp Med* 2013; 210: 2205–2221。
- 回顾性研究表明患有携带特异性HER2的肺癌患者  
突变可能受益于某些抗HER2治疗。 *美国社会  
临床肿瘤学 (ASCO)* 。 <http://www.newswise.com/articles/retrospective-study->

建议 – 即, 病人与 – 肺癌 – 谁 – 随身特定HER2突变–MAY–惠益分享  
从某些反her2治疗 (访问2017年12月3日)。

42. Ray S.评估回顾性研究的价值真实世界的真实世界  
应用。 *制药行政人员*, 2013年8月1日。  
<http://www.pharmexec.com/assessing-value-retrospective-studies-real-world-data-real-world-application> (2013年8月1日, 2017年12月3日访问)。
43. HIPAA隐私规则摘要。 *HHS.gov*。 <https://www.hhs.gov/hipaa/for-professionals/privacy/laws/index.html> (2017年12月2日访问)。
- 44.欧盟一般数据保护条例 (GDPR) 。 <https://gdpr-info.eu/> (访问2017年12月)。

45. Long 列出前十大最本年的医疗保健数据泄露|数字卫士|数字  
<https://www.theguardian.com/blog/top-10-biggest-healthcare-data-breaches>  
 数据泄露事件 (2017年3月28日, 2017年11月23日访问)。
46. Herman B. 一年后, Anthem的大规模网络攻击事件一片漆黑,  
 现代医疗。 *现代医疗保健*, 2016年3月30日。  
<http://www.modernhealthcare.com/article/20160330/NEWS/160339997> (2016年3月30日,  
 2017年11月23日访问)。
47. Nakamoto S. *Bitcoin: 一种对等电子现金系统* [www.bitcoin.org](http://www.bitcoin.org) (访问  
 2017年12月2日)。
48. 什么是药物基因组学? *美国国家医学图书馆*。  
<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/pharmacogenomics> (访问2  
 2017年12月)。
49. Woods SS, Schwartz E, Tuepker A等人。全面电子访问的病人体验  
 健康记录和临床笔记通过我的HealtheVet个人健康记录试点:  
 定性研究。 *J Med Internet Res* 2013; 15: e65。
50. Linder JA, Schnipper JL, Tsurikova R等人 电子健康记录使用的障碍  
 在病人就诊期间。 *AMIA. Annu Symp* 2006; 499-503。
51. Roden D, Pulley J, Basford M等人。发展一个大规模的脱DNA  
 生物银行启用个性化医疗。 *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 362-369。
52. Jeffrey Bendix SE。治愈之前的授权头痛。 *Med Econ*。  
<http://medicaleconomics.modernmedicine.com/medical-economics/content/tags/americas-health-insurance-plan/treatment-authorization-headache>  
 健康保险计划/治疗先期授权头痛 (2013年, 12月3日访问  
 2017年)。
53. Jiwani A, Himmelstein D, Woolhandler S, 等人。账单和保险相关  
 美国医疗保健中的行政费用: 微观成本证据的综合。  
*BMC Health Serv Res* ; 14. 电子版将于2014年发布。DOI: 10.1186 / s12913-014-0556-7。
54. FDA。关于FDA不良事件报告系统 (FAERS) 的问题和解答。  
<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/>  
 (2017年12月2日访问)。
55. FDA。临床研究者, 赞助商和IRB指南。

三十

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> (2017年12月2日访问)。

56. CDC。美国流感监测概述。  
<https://www.cdc.gov/flu/weekly/overview.htm> (2017年12月2日访问)。
57. Thompson WW, Comanor L, Shay DK。季节性流感流行病学: 使用  
 监测数据和统计模型估计疾病负担。 *J传染病*  
 2006; 194: S82-S91。



---

## 第35页

### 附录1：基因组和精密医学

以下附录提供了有关当前基因组学研究和进一步研究的背景  
个性化药物，由加利福尼亚大学助理教授Marco Gallo博士撰写  
卡尔加里和珊瑚健康的付费顾问。

#### 概述：

传统上，基础和生物医学科学已经研究了因果关系和功能  
单个分子与特定表型或疾病之间的联系。颠覆性的技术  
在过去二十年的进步允许同时分析网络  
成千上万个定义特定疾病状态的分子。全面的能力  
研究与疾病相关的复杂分子变化是该疾病的一个明确特征  
“组学”革命，并代表了我们的研究和研究方式的重大范式转变  
想到疾病。下面，我们提供了关于主题组合的描述  
精密医学。

#### 基因组学

传递是研究单领域因素来解释疾病型能够解释所有的遗传变化在单个测试或实验中发生在基因组中，引领基因组学领域。这个转型变化起源于两个基本事件：（1）排序和组装第一个人类参考基因组<sup>1,2</sup>；（2）新一代测序的出现（综述在参考文献<sup>3</sup>）中。后者允许通过产生短的高通量测序读取，然后通过计算算法将其与参考基因组进行比对。该这两个因素的结合导致了对全基因组测序的能力截至今年约为1,000美元。

另一个在研究中越来越流行的重要基因组应用是通过RNA测序进行转录组分析（RNA-seq）<sup>4</sup>。RNA是a时产生的分子基因开启（图1）。大规模并行测序技术已经允许全基因组测序基因表达谱分析，代表基因活性有多大。RNA-seq的实验突出了疾病与健康组织之间的显著差异。

在其他领域的平行发展也导致了检查多个（有时候）的能力数千）分子在一个单一的实验（图1）。一个例子是由蛋白质组学，包括与特定蛋白质库相关的研究表型（综述参考文献<sup>5</sup>）。蛋白质由我们的基因组编码（图1），并且是执行者是细胞发挥作用所必需的大多数功能。同样的，代谢物研究与特定表型相关的代谢物（综述见参考文献<sup>6</sup>）。代谢物是通常通过化学反应产生的小分子由蛋白质介导。加拿大染色体组织认为蛋白质组学和代谢组学属于这一领域定义基因组学<sup>7</sup>是因为基因，蛋白质和代谢物之间的密切联系（图1）。蛋白质组学和代谢组学对发现蛋白质具有巨大的潜力具有诊断或预后价值的生物标志物。然而，蛋白质的宽动态范围和他们的翻译后修饰，以及代谢物，禁止识别用于蛋白质组学和代谢组学研究的样品中存在完整的分子库

32

## 第36页

目前的技术。相反，映射的参考基因组的有限性质允许对给定样品中发生的所有基因组变化的严格测定。

### 表观基因组学

该学科研究独立于突变的遗传化DNA修饰，和组蛋白的化学修饰，它们是用于紧密包装两米的蛋白质人类基因组进入单核的有限空间。不同的DNA和组蛋白修改导致DNA在任何特定位置沿着DNA的更紧密或更宽松的包装基因组。表观基因组学已经开发出了与基因组学相同的技术进步在正常组织和疾病状态下，全基因组DNA图谱和组蛋白化学修饰，包括癌症。DNA压实的程度作为变阻器来确定其程度激活基因。通常，紧密包装的DNA导致基因表达的抑制，而宽松的DNA结构导致基因的激活<sup>8</sup>。因此，表观基因组事件具有在确定健康和患病组织中基因表达水平方面起着重要作用。

### 基因组学与表观遗传学在疾病中的应用

疾病中已经鉴定了基因组和表观基因组畸变，特别是在癌症中。最常见的基因组畸变包括对DNA构建块的改变 – 称为DNA片段（缺失）的突变 – 或丢失，DNA的获得以及DNA的易位在不同的染色体之间，等等。所有引起疾病的DNA异常

基因会影响编码蛋白质的糖基化修饰的活性或蛋白质质的生成。癌基因或肿瘤抑制基因中的缺失和有害突变<sup>9</sup>。

通过塑造基因表达谱，表观基因组畸变导致疾病。最近的研究已经表明肿瘤倾向于具有较低水平的称为甲基的化学修饰在DNA上，与匹配的正常组织相比<sup>10,11</sup>。DNA甲基化是一种经典的表观遗传学标记。如果在基因的上游发现，通常会导致基因的DNA压缩和抑制表达<sup>12</sup>。低甲基化肿瘤基因组引起异常基因表达谱，促进肿瘤发生和/或肿瘤生长。

也有DNA突变影响表观基因组和表达的例子。下游基因，突出了基因组和基因组之间重要的功能相互作用。表观基因组。据指出，癌症样品中的大多数DNA单核苷酸变体存在于外部的基因<sup>13-15</sup>，直到最近被认为是“垃圾DNA”的地区。实际上，这些地区有丰富的表观遗传元件，决定基因表达水平<sup>16</sup>，从而起作用作为基因激活或抑制的开关。这些“开关”区域中的突变影响它们正确调节基因表达的能力，并可能导致疾病，包括癌症（图2）。这个最新的例子显示了基因组和表观基因组的紧密联系在疾病的演变过程中。

### 精准医学中的基因组学

关于个人基因组的信息对几种治疗产生了重大影响。癌症类型。一个典型的例子是鉴定染色体易位。95%的慢性粒细胞白血病（CML）患者发生<sup>17</sup>。这种易位导致了通常在两条不同染色体上的两个基因——*BCR*和*ABL*的融合和结果在生产作为组成型活性酪氨酸激酶<sup>18,19</sup>的BCR-ABL蛋白。这种对恶性细胞特异的遗传异常的发现导致了癌症的发生。伊马替尼（格列卫<sup>®</sup>）<sup>20</sup>，BCR-ABL癌蛋白抑制剂。伊马替尼是对延长CML患者的生存期非常有效<sup>[21]</sup>，并且有显着的队列实现长期完全细胞遗传学反应<sup>22</sup>，并被FDA批准用于治疗2001年有BCR-ABL易位的个体。

最近的基因组努力已经确定了可能有益的新分子靶点。多种癌症类型的治疗方法。一个例子是EZH2的鉴定。承诺肿瘤学目标<sup>23</sup>。转录组（RNA-seq）数据显示EZH2被表达在许多癌症类型中处于高水平，包括乳腺癌<sup>24</sup>，黑色素瘤<sup>25</sup>和成胶质细胞瘤<sup>26,27</sup>。此外，基因组测序已鉴定出非霍奇金淋巴瘤的重要队列携带EZH2<sup>28-31</sup>中的活化突变，即增强其功能的突变酶。因此，抑制EZH2的化合物EPZ-6438（Tazemetostat）处于同相位I / II期临床试验适用于B细胞淋巴瘤和晚期实体瘤患者（ClinicalTrials.gov ID NCT01897571）。这是一个基于合理的药物配置的例子，将转录组学和基因组数据集整合到特定的肿瘤类型中，并且是有希望的从精密医学方法开始。

### 精准医学中的基因组学和表观遗传学的承诺

不断发展的下一代测序技术正在降低基因组成本  
 试验。我认为很快基因组测定和标准临床的成本曲线  
 实验室测试将会收敛。这意味着它将很快实现全面的经济效益，  
 对患者进行基因组测序而不是对癌症基因组进行测序，或进行细胞学检查  
 以鉴定个体染色体畸变。全基因组测序将鉴定种系  
 已知与某些疾病和家族性癌症的倾向相关的变体。  
 尽管大多数恶性肿瘤是由体细胞突变引起的，但是存储了全基因组序列  
 将允许随时识别肿瘤特异性突变，从而简化了肿瘤的过程  
 识别驱动突变，以及对可选择目标的选择和影响  
 治疗方案的设计。

Epigenomic分析癌症组织也可能成为设计个性化的标准工具  
 治疗。这是因为学术和药物的努力已经产生  
 通过沉积或擦除来靶向参与调节表观基因组的酶的化合物  
 DNA或组蛋白修饰。鉴于表观遗传药物的规模逐渐扩大  
 – 或外用 – 如果出现特定的表观遗传畸变，则越来越可以想象  
 在疾病状态下观察，可以用适当的表面药物来纠正。表观遗传标记  
 与DNA突变不同，因此这种方法在理论上是可行的。  
 校正表观基因组可能是儿科癌症的一种重要治疗方法  
 倾向于缺乏DNA突变，但通常以显著异常为特征  
 表观基因组<sup>32</sup>。作为一个概念证明，最近的一项研究表明，后颅窝室管膜瘤 – a  
 影响婴幼儿的侵袭性脑肿瘤类型 – DNA含量高

34

## 第38页

甲基化在非常特定的基因组位点<sup>33</sup>。使用患者活组织检查中的细胞，  
 研究人员表明DNA脱甲基化剂对抑制这些细胞的生长是有效的  
 细胞体外。这些临床前数据足够强大，可以进行I / Ib期临床试验  
 测试DNA去甲基化剂5'-阿扎胞苷对小儿脑肿瘤患者的作用  
 (ClinicalTrials.gov ID NCT03206021)。这类精确药物举措尤其如此  
 对儿科癌症很重要，因为这些肿瘤往往与其分子不同  
 成年人，但他们的相对稀缺性在产生适当的方面构成重大挑战  
 临床前模型来确定合适的疗法。

### 参考书目

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J等人。初始  
测序和分析人类基因组。 *自然*。2001; 409 (6822) : 860–921。
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG等人。序列  
人类基因组。 *科学*。2001; 291 (5507) : 一三〇四年至1351年。
3. Metzker ML。测序技术 – 下一代。 *Nat Rev Genet*。  
2010; 11 (1) : 31–46。
4. Mortazavi A, Williams BA, McCue K, Schaeffer L, Wold B. Mapping and quantifying  
哺乳动物转录组由RNA-Seq。 *Nat方法*。2008; 5 (7) : 621–8。
5. Graves PR, Haystead TA. 分子生物学家的蛋白质组学指南。 *微生物分子生物学  
Rev*。2002; 66 (1) : 39–63;目录。
6. Roessner U, Bowne J.什么是代谢组学? *生物学技术*。2009; 46 (5) : 363–5。
7. 加拿大基因组[可从: <https://www.genomecanada.ca/en/why-genomics/decode-life>]  
基因组/了解解码生命。
8. Buenrostro JD, Giresi PG, Zaba LC, Chang HY, Greenleaf WJ. 本地化的转换  
染色质用于开放染色质的快速和敏感的表现基因组分析, DNA结合

9. 蛋白质和核小体位置。 *Nat Methods*. 2013; 10 (12) : 1218-8.  
胶质母细胞瘤的体细胞基因组景观。 *细胞*. 2013; 155 (2) : 462-77。
10. Eden A, Gaudet F, Waghmare A, Jaenisch R.染色体不稳定性由DNA低甲基化促进。 *科学*. 2003; 300 (5618) : 455。
11. Feinberg AP, Vogelstein B.低甲基化区分了某些人类癌症的基因从他们的正常同行。 *性质*. 1983; 301 (5895) : 89-92。
12. Schubeler D. DNA甲基化的功能和信息含量。 *性质*. 2015; 517 (7534) : 321-6。
13. Khurana E, Fu Y, Chakravarty D, Demichelis F, Rubin MA, Gerstein M. Role of non-编码序列变体在癌症中。 *Nat Rev Genet*. 2016; 17 (2) : 93-108。
14. Bailey SD, Desai K, Kron KJ, Mazrooei P, Sinnott-Armstrong NA, Treloar AE等人。非编码体细胞和遗传的单核苷酸变体聚合促进ESR1在乳腺癌中的表达。 *Nat Genet*. 2016; 48 (10) : 1260-6。
15. Akhtar-Zaidi B, Cowper-Sal-lari R, Corradin O, Saiakhova A, Bartels CF, Balasubramanian D等人 Epigenomic增强子分析定义了一个冒号的签名癌症。 *科学*. 2012; 336 (6082) : 736-9。
16. Katainen R, Dave K, Pitkanen E, Palin K, Kivioja T, Valimäki N等人。CTCF / cohesin-结合位点在癌症中经常发生突变。 *Nat Genet*. 2015; 47 (7) : 818-21。
17. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM.慢性粒细胞白血病：生物学和治疗。 *Ann Intern Med*. 1999; 131 (3) : 207-19。

35

## 第39页

18. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D.诱导慢性粒细胞白血病小鼠通过费城染色体的P210bcr / abl基因。 *科学*. 1990; 247 (4944) : 824-30。
19. Kelliher MA, McLaughlin J, Witte ON, Rosenberg N.诱导慢性乙型肝炎v-abl和BCR / ABL小鼠中的骨髓性白血病样综合征。 *Proc Natl Acad Sci US A*. 1990; 87 (17) : 6649-53。
20. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S等人。a的影响Abl酪氨酸激酶的选择性抑制剂对Bcr-Abl阳性细胞的生长的影响。 *纳特医学*. 1996; 2 (5) : 561-6。
21. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N等人。五-对接受伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病的患者进行为期一年的随访。 *N Engl J 医学*. 2006; 355 (23) : 2408-17。
22. Palandri F, Iacobucci I, Martinelli G, Amabile M, Poerio A, Testoni N等人。长期在伊马替尼400mg晚期慢性期后完全细胞遗传学应答的结果，费城阳性慢性粒细胞白血病：GIMEMA CML工作组。 *J Clin Oncol*. 2008; 26 (1) : 106-11。
23. Kim KH, 罗伯茨CW. 针对EZH2在癌症。 *Nat Med*. 2016; 22 (2) : 128-34
24. Varambally S, Dhanasekaran SM, Zhou M, Barrette TR, Kumar-Sinha C, Sanda MG等人。多梳组蛋白EZH2参与前列腺癌的进展。 *性质*. 2002; 419 (6907) : 624-9。
25. Bachmann IM, Halvorsen OJ, Collett K, Stefansson IM, Straume O, Haukaas SA等人。EZH2的表达与高增殖率和侵袭性肿瘤有关皮肤黑色素瘤和子宫内膜癌，前列腺癌和乳腺癌的亚组。 *J Clin Oncol*. 2006; 24 (2) : 268-73。
26. Lee J, Son MJ, Woolard K, Donin NM, Li A, Cheng CH, et al.表观遗传学介导骨形态发生蛋白途径功能障碍抑制神经细胞分化成胶质细胞瘤起始细胞。 *癌细胞*. 2008; 13 (1) : 69-80。
27. Kim E, Kim M, Woo DH, Shin Y, Shin J, Chang N, et al. EZH2的磷酸化

- 减少H3K27甲基化激活STAT3信号并促进肿瘤的致癌性 839–52。
28. Yap DB, Chu J, Berg T, Schapira M, Cheng SW, Moradian A等人。体细胞突变在EZH2 Y641主要通过选择性改变PRC2催化机制发挥作用活性,以增加H3K27三甲基化。 *血液*。2011; 117 (8) : 2451–9。
29. Morin RD, Johnson NA, Severson TM, Mungall AJ, An J, Goya R等人 体突变改变卵巢和弥漫性大B细胞淋巴瘤中的EZH2 (Tyr641) 生发中心起源。 *Nat Genet*。2010; 42 (2) : 切换器181–5。
30. Sneeringer CJ, Scott MP, Kuntz KW, Knutson SK, Pollock RM, Richon VM等人。野生型突变型EZH2与肿瘤相关的协同活动人B细胞淋巴瘤中组蛋白H3 (H3K27) 上赖氨酸27的高甲基化。 *Proc Natl Acad Sci U S A*。2010; 107 (49) : 20980–5。
31. McCabe MT, Graves AP, Ganji G, Diaz E, Halsey WS, Jiang Y等人。A677的突变在组蛋白甲基转移酶EZH2中促进人B细胞淋巴瘤组蛋白H3在赖氨酸27上的高度甲基化 (H3K27) 。 *Proc Natl Acad Sci US A*。2012; 109 (8) : 2989–94。

36

## 第40页

32. Fontebasso AM, Gayden T, Nikbakht H, Neirinck M, Papillon–Cavanagh S, Majewski J, 等人。表观遗传调节异常: 小儿脑瘤肿瘤发生的新途径。 *Acta Neuropathol*。2014; 128 (5) : 615–27。
33. Mack SC, Witt H, Piro RM, Gu L, Zuyderduyn S, Stutz AM等人。表观改变定义了婴儿期致死性CIMP阳性室管膜瘤。 *性质*。2014年

人物

### 图1.不同学科的兴趣领域。基因组穿插着

基因,它们通常用作模板来产生RNA。然后RNA被细胞翻译机器进入蛋白质。一些蛋白质具有酶功能,并且可以处理转化通过特定的化学反应将代谢物转化成另一种代谢物 但是,并非所有的基因都是蛋白质编码。严格地说,基因组学研究基因组DNA序列的变化。蛋白质组学评估构成细胞类型蛋白质组的蛋白质。代谢组学研究存在于细胞或组织类型中的代谢物。由于表观基因组元素控制基因表达,表观基因组学与转录组学之间的分离并不是绝对的。

**图2.基因组和表观基因组事件之间的串扰。**增强元素是区域可以控制基因的表达。增强剂的特点是特征化学组蛋白的修饰（图中绿色）。功能增强子与蛋白质相互作用导致DNA弯曲，招募可激活基因表达的蛋白质 (transcriptional complex) to a target gene. In cancer and other diseases, DNA mutations may cause loss of activity of enhancer elements, with consequent change in activity of downstream genes.

