专家述评

文章编号:1000-5404(2009)01-0024-02

基因诊断治疗与预测医学

府伟灵 (第三军医大学西南医院检验科,重庆 400038)

“人类基因组计划”的实施极大地提高和加深了人们对基因与疾病关系的认识。诺贝尔生理学医学奖获得者利根川进指出:人类的一切疾病都与基因受损有关。因为凭借人体基因密码可以预测相关疾病的风险性,做到早检测、早预防、早治疗,所以科学家们越来越重视在后基因组时代如何发展和利用基因检测技术解码个体基因、评估患病风险和对个体进行基因诊断和治疗,基因检测、诊断和预测医学随之迅速兴起,并正在逐渐改变现有的医疗模式[1-3]。

1 基因诊断与治疗是生物技术和医学相结合的范例

近20年来,随着分子生物学理论及技术,特别是DNA重组技术的迅速发展,研究者们对疾病的研究从生化物理指标的异常深入至基因分子水平,使得基因诊断与基因治疗在较短的时间内从理论设想变为现实,成为后基因组时代的热点研究领域。“基因诊断”这一概念诞生于20世纪70年代末,1990年实施的第1例基因治疗(gene therapy)的临床试验方案,给传统疾病诊断和治疗模式带来了巨大的震动。疾病的常规诊断主要是以疾病的表型改变为依据,由此推测疾病的发生原因及机制,然而表型改变常常是非特异的,而且是在疾病发生一定时间后才出现,因此常不能及时作出明确的诊断。而现知各种表型的改变是由基因异常造成的,基因结构或功能的改变是引起疾病的根本原因。而“基因诊断”正是采用分子生物学的技术方法来分析受检者某一特定基因的结构或功能是否异常,以此来对相应的疾病进行诊断。与传统方法比较,基因诊断具有显著的优越性,它可以直接对个体基因状态进行检测,既特异又灵敏,从而可以对表型正常的携带者及特定疾病的易感者作出诊断和预测[4]。

作者简介:府伟灵,男,辽宁省沈阳市人,博士,主任医师,教授,博士生导师。担任国际医院感染控制联盟常务委员,全国检验医学专业委员会委员,全军检验医学专委会、医院感染专委会副主任委员,重庆市医学会检验医学专委会主任委员。承担国家科技部“九五”实验仪器攻关课题1项、国家“863”课题3项、国家自然科学基金5项和军队级科研课题9项;获“吴阶平医学研究”奖和含军队科技进步一等奖、重庆市科学技术发明一等奖在内的科技成果奖励11项,获发明专利6项,主要从事生物芯片技术、医院感染控制等方面的研究。发表论文200余篇,其中SCI收录18篇。E-mail:weilingfu@yahoo.com

收稿日期:2008-08-20;修回日期:2008-09-02

2 基因诊断与预测医学

随着人类基因组学和分子生物学的发展,越来越多的基因被发现与疾病的发生、发展密切相关,特定基因发生突变可导致相关疾病的患病风险性显著提高。通过基因诊断扫描个体基因状态,可评估个体对相关疾病的患病风险值,从而提前发现疾病发生风险,提早进行预防和干预。目前,基因诊断已在多个领域广泛应用,作为疾病预测的重要手段,如遗传性疾病、感染性疾病、肿瘤等。基因诊断本身是在分子遗传学的基础上发展起来的,在遗传性疾病诊断预测方面最为突出,对许多已明确致病基因及其突变类型的遗传病诊断效果良好。如地中海贫血的基因诊断[2]和苯丙酮尿症的诊断[5]。遗传性疾病往往影响到下一代,利用基因诊断即可预测子代的基因状态,从而提前进行干预,可以避免有重大基因缺陷的胎儿出生。

由于基因诊断具有高度的敏感性和特异性,且简便、快捷,目前主要在病毒、细菌、支原体、衣原体、立克次体及寄生虫感染的早期诊断中得到了广泛应用。随着对人类基因组研究的不断深入,研究者发现一些特定基因的存在或突变使得人体对某些病毒、细菌等病原体的易感性显著增加[6,7]。如果对这类携带特定易感基因的高危人群及早采取预防措施,或进行直接的医学干预,就可以降低感染率。

肿瘤是一类多基因病,其发展过程复杂,临床表现多样,涉及到多个基因的变化并与多种因素有关,但肿瘤的发生和发展从根本上离不开基因的变化,所以基因诊断在肿瘤疾病中有广阔的前景。其重要表现有以下几方面:肿瘤的早期预防;肿瘤的早期诊断及鉴别诊断;肿瘤的分级、分期及预后的判断;微小病灶、转移灶及血中残留癌细胞的识别检测;肿瘤治疗效果的评价。另外,检查癌基因的变化不但有助于肿瘤的诊断和预后,在判断手术中肿瘤切除是否彻底、有无周围淋巴结转移方面也很有优势[8-10]。基因检测使预测医学成为可能,它不仅减少预防医学的盲目性,大幅降低预防费用,还能帮助人们及早改变生活习惯,避开可能开启缺陷基因的条件,从而预防疾病的发生。因此对有家族病和肿瘤病史,出现临床症状尚未确诊以及了解疾病遗传风险因素的人,都具有极其重要的意义,而预测医学这一新的医学形态也将占据越来越重要的地位。但是,在我国基因诊断真正用于预测医学还有很长的路要走,主要问题在于基因背景参照的选择。人类基因组计划的数据大多来自欧美人,以中国人作为研究对象的研究资料还很缺乏,在这种情况下进行基因诊断必将带来很多问题,因此尽快建立

“中国人疾病基因数据库”显得十分迫切和重要。

3　基因治疗

当通过基因检测手段诊断个体有基因缺陷时,自然会考虑是否可以对基因进行修复或修正,从根本上扼制疾病发生的风险。因此,基因治疗可以理解为一种基于导入遗传物质以改变患者细胞的基因表达从而达到治疗或预防疾病的目标的新措施。这一方法是革命性的:医生试图通过改变患者细胞的遗传物质,来代替给患者治疗或控制遗传疾病的药物,最终达到医治患者疾病的根本目的。目前基因治疗的方式(type of gene therapy)主要有 3 种:①基因矫正或置换:即对缺陷基因的异常序列进行矫正,对缺陷基因精确地原位修复,或以正常基因原位置换异常基因,因此不涉及基因组的任何改变。②基因增补:不去除异常基因,而是通过外源基因的导入,使其表达正常产物,从而补偿缺陷基因的功能。③基因封闭:有些基因异常过度表达,如癌基因或病毒基因可导致疾病,可用反义核酸技术、核酶或诱饵转录因子来封闭或消除这些有害基因的表达[11,12]。近年来又发展了其他多种形式,如导入病毒或细菌来源的所谓“自杀基因”或经过改造的条件性复制病毒,只能在 p53 缺陷的肿瘤细胞繁殖以达到溶解肿瘤细胞的效果[13,14]。

基因治疗无疑是近 30 年来生命科学发展的必然结果。理论上,若能将与疾病发生有关的基因进行矫正或修复,应是一种有效的根治方法,但开发高效临床方案的进展仍然缓慢。目前还存在几个主要的问题,包括研究安全无毒害、定向整合的理想载体系统;如何高效持续表达导入基因;提供更多可利用的有治疗价值的基因靶点等。虽然基因治疗还存在诸多问题,但它强大的生命力和美好的应用前景是显而易见的。

基因诊断和基因治疗是在人们的期待中诞生的,然而随着人类基因组计划的完成,疾病与基因关系的深入研究,不可避免地出现了一些波折。首先,对基因检测结果在认识上还存在模糊不定性,不能精确地衡量患病风险。其次,对一些可以检测的致病基因所引发的疾病没有有效的预防和治疗方法,基因检测结果成为终身负担。因此,一些国家已禁止进行基因检测,理由是易导致“基因歧视”。但是毫无疑问的是,所有的这些不完美都无法抹杀这项新技术对于保障人类健康的贡献。

关键词: 基因诊断;基因治疗;预测医学

中图法分类号: R446.9　　**文献标识码**: A

参考文献:

[1] Falchetti A, Cilotti A, Vaggelli L, *et al*. A patient with MEN1-associated hyperparathyroidism, responsive to cinacalcet[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008, 4(6): 351 – 357.

[2] Gill P, Forouzandeh M, Eshraghi N, *et al*. Detection of four beta-thalassemia point mutations in Iranians using a PCR-ELISA genotyping system[J]. Mol Cell Probes, 2008, 22(2): 103 – 109.

[3] Silver J N, Flotte T R. Towards a rAAV-based gene therapy for ADA-SCID: from ADA deficiency to current and future treatment strategies [J]. Pharmacogenomics, 2008, 9(7): 947 – 968.

[4] Zechi-Ceide R M, Jesus-Oliveira N A, Guion-Almeida M L, *et al*. Clinical evaluation and COL2A1 gene analysis in 21 Brazilian families with Stickler syndrome: identification of novel mutations, further genotype/phenotype correlation, and its implications for the diagnosis[J]. Eur J Med Genet, 2008, 51(3): 183 – 196.

[5] Dobrowolski S F, Ellingson C, Coyne T, *et al*. Mutations in the phenylalanine hydroxylase gene identified in 95 patients with phenylketonuria using novel systems of mutation scanning and specific genotyping based upon thermal melt profiles[J]. Mol Genet Metab, 2007, 91(3): 218 – 227.

[6] Abbott W, Gane E, Winship I, *et al*. Polymorphism in intron 1 of the interferon-gamma gene influences both serum immunoglobulin E levels and the risk for chronic hepatitis B virus infection in Polynesians[J]. Immunogenetics, 2007, 59(3): 187 – 195.

[7] Thuong N T, Hawn T R, Thwaites G E, *et al*. A polymorphism in human TLR2 is associated with increased susceptibility to tuberculous meningitis[J]. Genes Immun, 2007, 8(5): 422 – 428.

[8] Sun T, Gao Y, Tan W, *et al*. A six-nucleotide insertion-deletion polymorphism in the CASP8 promoter is associated with susceptibility to multiple cancers[J]. Nat Genet, 2007, 39(5): 605 – 613.

[9] Miyagawa K, Sakakura C, Nakashima S, *et al*. Overexpression of Reg Ⅳ in peritoneal dissemination of gastric cancer and its potential as A novel marker for the detection of peritoneal micrometastasis [J]. Anticancer Res, 2008, 28(2B): 1169 – 1179.

[10] Nishino R, Honda M, Yamashita T, *et al*. Identification of novel candidate tumour marker genes for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2008, 49(2): 207 – 216.

[11] Engel B C, Podsakoff G M, Ireland J L, *et al*. Prolonged pancytopenia in a gene therapy patient with ADA-deficient SCID and trisomy 8 mosaicism: a case report[J]. Blood, 2007, 109(2): 503 – 506.

[12] Ahuja S K, Kulkarni H, Catano G, *et al*. CCL3L1-CCR5 genotype influences durability of immune recovery during antiretroviral therapy of HIV-1-infected individuals[J]. Nat Med, 2008, 14(4): 413 – 420.

[13] Graat H C, Carette J E, Schagen F H, *et al*. Enhanced tumor cell kill by combined treatment with a small-molecule antagonist of mouse double minute 2 and adenoviruses encoding p53[J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6(5): 1552 – 1561.

[14] Sima N, Wang S, Wang W, *et al*. Antisense targeting human papillomavirus type 16 E6 and E7 genes contributes to apoptosis and senescence in SiHa cervical carcinoma cells[J]. Gynecol Oncol, 2007, 106(2): 299 – 304.

(编辑　吴培红)