

本刊记者/李娜

# 基因测序能否拯救人类

1月23日, *Nature Genetics* 网站上报道了杜克大学的一项研究成果。研究者发现,单独用基因测序来了解人类疾病是不够的,要掌握测序结果和对应病症之间的生物相关性,功能性检测必不可少。这又是一项关于基因测序与疾病诊断、治疗关系的研究。

基因测序能解决的问题有限

据报道,杜克大学人类疾病模型中心的尼古拉斯·卡山尼斯实验室,主要研究一类名为“纤毛运动障碍”的疾病。纤毛是一种类似天线的投射器官,对细胞的正常功能运作起着关键作用。纤毛运动障碍可涉及所有分布纤毛的部位,气道纤毛功能障碍导致的呼吸道感染最常见,可引起反复的呼吸道感染。

研究人员在斑马鱼模型(它们的许多基因都和人类相似)中对控制纤毛的关键基因 *TTC21B* 进行了测序,检测变异情况。最终结果发现 *TTC21B* 基因对人类纤毛运动障碍的致病变异贡献率约为5%。

研究者艾利卡·戴维斯指出,“根据我们的研究,基因测序虽然重要,但其能解决的问题有限。还必须对病人变异基因的相关功能进行检测,并结合生理学、细胞生物学、生物化学及其他学科,才能透彻而全面掌握疾病相关情况。”戴维斯还指出,每个病人都有自己独特的基因变异,基因测序和功能检测同时进行,才能更加接近真实,对于病人及其家族的意义也就更大。

从科学家绘制出人类基因图谱草图之后,广大民众就开始对基因测序诊治疾病抱有巨大期待,期望向一些夸大其词的科学家和商业机构所宣传的那样,一旦出现病患,就“按图索骥”,找到致病变异基因并予以纠正,然后就能获得健康。但是十余年过去,现实与人们的期望之间落差很大。

离临床应用还差得远

2000年6月26日,“人类基因组计划”小组宣布完成基因图谱草图。这份草

图由多国科学家联手绘制,耗时10年,耗资30亿美元,内容是人类分布在细胞核中的23对染色体上的约6~10万个基因,约30亿对碱基。时任美国总统克林顿说,这一进展将“彻底改变我们对绝大多数疾病的诊断、预防和治疗手段”。“人类基因组计划”甚至被称为“生命登月计划”。

科学家们称,基因组计划给医学带来广泛的发展空间。未来,只要将一滴血放在装满基因的芯片上就可验出病症。未来的药厂将会根据不同病人的基因报告开药方,而且基因本身也会成为药品。科研人员预言,将来许多病症会在症发前就被消灭。

然而十年过去,态度审慎的科学家不断质疑基因组计划和基因测序的意义,认为基因测序似乎并没有实际建树,对于临床医学也贡献甚微。香港大学生物化学系金冬雁教授告诉记者,他认为全基因组或全基因组测序最多是一项基础性工作,目前对于疾病的诊断治疗的实际帮助并不大。目前在疾病诊疗中有真正价值的测序,主要都是验证性的特定基因测序。也就是说,已知某突变或基因型与某病或某药的关系,然后通过测序找出该突变或基因型。如果顺序反过来的只是做研究,谈不上有真正的临床应用价值。从这个角度看,无论全测序或是全测序加功能检测,都只是研究和探索,目前都离实际应用还差得远。

巨大期待与深远的担忧

有些科学家对基因组计划心怀巨大期待,从事基因组计划研究的科学家们认为这是一项至关重要的基础性工作,只不过还需要一定的进程。

中国科学院院士陈润生告诉《科技导报》记者,随着对遗传密码的深入了解,基因测序对于人类在分子水平上认识自身状况乃至疾病都会有很大帮助,只不过利用基因测序诊断疾病需要一定的进程。人类基因组计划的总协调人、现任美国国家卫生研究院院长的弗朗西斯·柯林斯在

“人类基因组计划”完成基因图谱草图十周年之际表示,人类基因组计划定能实现其潜力。因为(基因组研究遵循的)技术第一定律表明,对一个真正的变革性发现而言,其直接效果总被高估,而其长期效果总被低估。本刊记者也曾经采访过深圳华大基因研究院董事长、中国科学院院士杨焕明,他指出近十年来重要的生物医学进展都与基因有关,并高度赞誉中国参与的1%的“人类基因组计划”的工作是中国人基因组研究的里程碑。

但是也有人对于基因测序表示了担忧。解放军总医院老年心脑血管病研究所吴海云研究员说,目前完成一个人的基因组测序,大约只需1万美元,估计几年内可降到1000美元。很可能,十几年后,为个人进行基因组测序,会和现在的血、尿常规化验一样,成为一项普通的医学检查。但是,“单纯从技术上来说,目前基因组的研究结果要转化成临床实用的疾病风险评估或诊断方法,需要考虑的问题还有很多,例如:基因组检测涉及到数量巨大的基因信息,一般人能否理解这种检查的利弊,从而决定是否做这项检查?如何保证测序的准确性?因为只要有万分之一的错误,就可能产生很多混乱的信息。我们目前对整个基因组基因的功能、基因和基因之间的关系、基因序列和非基因序列的相互作用,特别是基因和环境之间的关系,还所知甚少,得到分析结果后,如何进行正确的解释?这些解释,是否会使被检查者获益?”

更进一步的担心则来自精神层面。吴海云表示,随着技术的进步,上述问题可能会被逐一解决。当我们人类可以越来越多地扮演上帝的角色,人类和物种不再是自然进化,而是由我们人类的意志掌握时,如何保证这个意志会引领我们走向光明的未来呢?人类可以预测天气,今后或许可以预测地震,甚至预测个人与健康 and 疾病相关的命运,但谁能预测人类的意志? ■