

对基因治疗的哲学思考

Philosophic Thoughts on the Gene Therapy

胡云章

(中国医学科学院医学生物学研究所, 助理研究员 昆明 651107)

在生命进化的漫长历程中,生物体通过基因突变产生新表型以适应环境,基因突变是生物进化的基础。自从1953年沃森(Watson)和克里克(Crick)阐明DNA分子的双螺旋结构模型以来,基因的分子生物学技术得到了迅速发展。这一划时代发现奠定了现代分子生物学的基础,并使人们对基因的结构和功能研究深入到核苷酸水平。研究发现,人体某些疾病的发生与核苷酸序和组成有关。从那时起,人们就憧憬着从改变核苷酸变化着手来治疗人体疾病。安德森(Anderson)于80年代初首先阐明了基因治疗的前景及其发展方向。基因治疗发展至今,已远超出遗传病基因治疗范畴,扩展到肿瘤、抗病毒等多种疾病领域,并在人体各个系统疾病的治疗中起着重要作用。正如美国宾夕法尼亚大学医学中心主任凯利(Kelly)博士预言的,21世纪的人类基因治疗,就像20世纪免疫预防和抗生素的应用一样,将给人类健康事业带来极其深远的影响。本文应用辩证唯物论原理,从哲学系统观对基因治疗的原理、主要问题及研究方法进行哲学分析,提出基因治疗的方法论原则,以期减少基因治疗及其研究过程中的盲目性,这对基因工程的研究具有方法论意义。

1. 基因治疗其及存在的主要问题

基因治疗是指向靶细胞(target cell)引入正常或野生型基因,以纠正和补偿致病基因产生的缺陷,从而达到治疗疾病目的的一种治疗方法。基因治疗的作用表现在:

(1)免疫调节 将抗原或抗体的基因经基因治疗途径导入人体,以改变人体免疫应答和调节,以及将细胞因子(Cytokine),特别是淋巴因子(Lymphokine)的基因导入人体,进行抗病毒和抗肿瘤免疫机理的基因治疗。

(2)遗传疾病纠正 目前发现,单基因遗传病已超过4000种,基因治疗的出现第一次为基因缺陷遗传病提供了治愈机会。

(3)分泌治疗性蛋白质 引入的目的基因表达

在人体内可发挥多种治疗作用,如引入胰岛素基因以治疗糖尿病。

(4)封闭有害基因表达 通过反义技术或反式失活效应机制,封闭肿瘤基因和病毒基因表达,从而达到抗肿瘤和抗病毒的目的。

1990年经美国国立卫生研究院及其下属的DNA重组委员会批准,安德森和布莱泽(Blaese)首次成功地进行 ADA(腺苷脱氢酶)缺陷患儿的人体基因治疗。其后,基因治疗虽发展很快,但实现真正可靠的临床治疗还存在许多问题。例如,1991年罗森堡(Rosenberg)计划将病人肿瘤组织周围的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)取出,在体外进行遗传加工,导入各种细胞毒性因子,如IL-2(白介素-2)、TNF(肿瘤坏死因子)等,再把经过重组的TIL细胞注射回病人体内,期望这些细胞能集中在肿瘤组织,并在降低对全身毒副作用的情况下,让表达的细胞毒性因子杀死肿瘤细胞。但经过几年的动物试验和临床试验,发现加工后的TIL细胞并不能像设想的那样聚集在肿瘤组织附近,大部分集结在肝脏,并且TNF的表达也只有预期的1/4,无法达到治疗肿瘤的效果。目前基因治疗面临的主要问题是导入人体的目的基因表达水平低和获得长期表达效果难。上述问题的存在极大地影响了治疗效果,从而限制了基因治疗的临床应用。

2. 对基因治疗的哲学分析

基因治疗是根据所有生物的基因都是由DNA或RNA组成,其DNA的基本结构是一致的(DNA的共性),而且遗传密码具有通用性的原理,将外源目的基因引入体内从而达到治疗疾病的目的。从哲学系统观角度看,这种以DNA的共性和遗传密码的通用性为理论依据的基因治疗,其哲学本质是,客观世界是一个具有多样性和复杂性,同时又具有统一性的世界。任何客观事物都是由系统组成,事物作为系统而存在,事物即是系统,没有系统就没有世界。这就决定了客观世界具有必然的统一性(即事物的系统性),以及事物之间在本质上具有某

种相似性,遵循着某种同一的规律。所以,一个系统的要素能在另一个相似的系统中起到相同的作用。

客观世界的事物是作为系统而存在的,它揭示出,任何事物都是由其内部相互联系、相互作用着的要素组成,并同其周围的环境相互联系、相互作用,形成一个统一的整体。分析基因治疗中存在着导入的外源目的基因表达水平低或表达时间短的原因:

第一,从整体与部分的辩证统一关系分析。系统由部分组成,但系统整体起着主导作用,规定和支配各部分的性能,而各部分必须服从整体统一性的要求。目前,基因治疗只是将目的基因导入体内以替代缺陷基因的功能,由于不同的器官组织中染色体受不同器官组织的整体控制,使有的染色体上的基因能表达,有的则不能表达;又基于目的基因整合的位点往往不是定点导入,因此很难使导入的目的基因得到精确的调控,致使目的基因表达受阻。而通过基因靶技术将目的基因在致病基因的原位进行整合,那么导入的基因就能在正常的调控序列作用下得到正确表达。例如,科勒(Koller)等应用 β_2 微球蛋白(β_2m)基因的同源重组技术对ES细胞进行定点诱变后,注入小鼠的囊胚腔,获得了嵌合体的小鼠模型。

第二,从系统与环境的辩证统一关系分析。环境是系统赖以存在和发展的基础,但系统又通过适应和改造反作用于环境。系统功能只有在系统与环境的相互作用中才能体现。这说明,环境因子必然通过影响导入目的基因后形成的新系统整体功能,从而影响目的基因的疗效。1989年,米勒(Miller)实验室报道了几个带有不同启动子控制的 α 因子cDNA的病毒载体在转入人和大鼠皮肤成纤维细胞后,能产生惊人数量的 α 因子蛋白,其中一个由巨细胞病毒(CMV)启动子控制的 α 因子转录的载体可产生高达 $3\sim 4$ 微克/ 10^6 细胞/24小时的 α 因子蛋白,是以前路易斯(Louis)等人报道的20多倍。这些细胞经胶原包埋植入皮下或经腹腔注射植入小鼠或大鼠体内后不久即可在它们的血液中测到人 α 因子蛋白,最高值可达190纳克/毫升,但在大鼠体内由于产生了抗体,而使 α 因子蛋白在一个月后消失了,失去了疗效。这一例子充分说明,虽然导入目的基因—— α 因子蛋白基因后形成的新系统——成纤维细胞能单独大量表达 α 因子蛋白,但植入体后,由于与环境中其它系统——免疫系统发生作用,导致针对 α 因子的免疫应答,从而抑制了 α 因子的作用,最终失去疗效。

第三,从要素与要素的辩证统一关系分析。主要要素作为维持系统质的规定的重要成份,对次要要素起控制作用,主要要素的变化就引起系统质的变化,而次要要素对主要要素起辅助作用。基因治

疗中,为安全起见,由莫洛尼(Moloney)小鼠白血病病毒(MoLV)改造的逆转录病毒载体,大部分是使其结构基因(gag, pol, env)完全缺失。但这一改造后却使自身的滴度受到严重影响。阿门坦诺(Armentano)等将gag基因进行不完全缺失改造,保留421个碱基,这种改建既保证了逆转录病毒载体(N_2)的安全性,同时也将其滴度提高了 $10\sim 40$ 倍。此外,导入胰岛素基因对糖尿病进行基因治疗,关键问题是导入的系统新要素(胰岛素基因)与其它要素(调控基因)的关系,因为胰岛素基因的过度表达和过低表达都对治疗不利。因此,导入的目的基因与其它基因(调控基因等)不协调时,反过来就影响了目的基因的表达,从而达不到治疗效果。

第四,从层次与层次的辩证统一关系分析。层次是指事物的无限可分性,是事物组合的等级次序。不论是个体系统还是群体系统,均具有众多层次。不同的层次内部和不同层次之间的相互联系与相互作用是不同的,形成了主要层次和次要层次。主要层次对系统质的规定影响要大,次要层次从属于主要层次。此外,各层次遵循着不同的规律。基因治疗中,表达目的基因的方式有瞬时表达和稳定表达。把目的基因导入后整合于染色体的方法有多种。目前发展了一种使目的基因和宿主细胞染色体不发生整合的方法。将目的基因的DNA装入含启动子的质粒表达载体中,形成一个独立的表达系统,以期在细胞中不受影响,而能自由表达目的基因。实际发现,虽然转导细胞后12小时就可以表达目的基因,但只持续了80小时。这说明,导入的目的基因在表达过程中,受细胞核基因及细胞器主要层次的控制,使目的基因的表达时间较短。

综上所述,基因治疗中,一个外源目的基因导入体内后,形成新的有机整体,外源目的基因作为新的组成要素,必然与系统的其它要素、系统的结构和功能、系统的不同层次、系统整体、系统的环境发生直接和间接的相互联系和相互作用。只有在整体部分,要素与要素、系统与环境、层次与层次的综合作用下,外源目的基因才能有效地表达。而传统的分子生物学的原理和方法是深深植根于西方兴起的、偏重分析和实验的科学理论和研究方法,这就形成了整体不过是部分的机械组合的机械观,即整体的功能等于各部分的功能之和。所以,认为导入一个外源目的基因后必然能够表达,这就忽视了系统整体的质大于部分之和,以及系统内部各要素的相互关系、系统与其它系统的联系、系统内各个层次、要素间的相互关系、系统发生和发展的规律。

3. 问题的对策——基因治疗的方法论原则

从哲学系统观角度对基因治疗存在的问题,特别是目的基因表达水平低及表达时间短的问题进

(下转第48页)

否认,期货价格对政治、经济政策的重大变动反映十分敏感,受预期心理和投机行为的影响巨大;期货价格的波动频繁,而现货价格相对波动较小。因而对期货价格一方面要通过市场调节杠杆进行调整,另一方面要加大力度发展、规范现货市场。如果不顾现实条件,盲目追求期货市场的发展水平,其结果必然脱离客观实际,以至妨碍我国期货市场和整个市场体系的完善和发展。

(3)坚持期货市场的发展与全国市场体系的整体建设相协调,包括期货市场资金流动与整个社会资金的流量相适应,期货交易规模与整个市场体系的交易总量相一致。

2. 期货市场试点要有利于区域性期货市场向全国性期货市场的演进

新的期货市场试点战略应侧重于因势利导,使地方性、区域性交易所向全国性方向演进。这包括:推动全国性法律、法规出台,使期货市场从依靠政策运作向依靠法制化转变,从而打破地域性的政策樊篱;建立全国性的实物交割 有限责任公司,从而放宽期货交易所交易品种异地交割的限制,加快交易所同一交易品种结算、交割 价格的全国性进程;维护合理的竞争秩序,排除过度竞争,同时反垄断,杜绝非经济规范行为的发生。

3. 重塑政府监管机构的职能,形成政府监管与行业自律为内容的监督管理体系。建立由证监会授权进行监管的地方各级期货监管部门,形成各级期货行业协会的自律管理,完善期货交易所的自我管理。

(1)政府的监管。商品期货交易涉及公众的利益,交易规模巨大,交易涉及的有关价格被广泛传

播。然而,交易所的期货交易和商品价格易于受到投机、操纵和控制,价格不合理的突发性波动频繁发生,不仅损害生产者和消费者的利益,还会给国内贸易造成不良影响,因此必须加强对期货市场的监管。

期货市场的政府监管主要包括制定期货交易法规,颁布管理条例及对交易所、市场参与者实行宏观管理,最主要的是以立法或政策的形式制止期货不公正交易,保护投资者的合法权益和期货市场的正常运行。一是规范交易所行为,监督其为投资者提供一个能够公开、公正、公平的交易场所;二是规范交易人员行为,防止暗中操纵、囤积居奇,控制期货经纪公司或交易所会员公司在执行客户指令的同时为自己的帐户下单交易。

(2)期货交易所的自我管理重点应放在:进一步规范会员的行为规则,旨在限制有损客户的行为,防止大额交易人员操纵市场,垄断价格;实施市场监督,使其能对交易场地内进行的一切交易进行广泛的、经常性的监督;完善公开竞价制度、限制投机头寸和业务报告制度、每日价格停板额的规定、价格报告制度以及制止各种蓄意冒犯行为的管理条例和制度;通过对会员的财务状况的监督乃至审计,推动交易所的自律管理。

(3)建立期货行业协会,发挥其自律性组织的管理作用,使其成为沟通期货行业与政府之间联系的桥梁,并在授权范围内,充分发挥行业公会自律管理,人才培养,资格考试和认定,对外交往,保护投资者利益,调解期货交易纠纷等方面的功能。

(责任编辑 孙立明)

(上接第 22 页)

行哲学透视,不仅可以认识到问题的根源,而且为解决问题的思路,现提出以下几点基因治疗的方法论原则:

(1)系统性原则 应用系统科学的基本概念、基本原理和基本规律,研究、认识基因治疗的原理和方法,减少盲目性。

(2)整体性原则 将外源基因导入后形成的系统视为统一的整体。认识到整体具有各要素分别存在和全部叠加所没有的新质,系统的各个要素(包括新导入的外源基因)受整体性能的支配,同时也影响系统整体的性能。

(3)相互联系性原则 从导入的外源基因与其它基因的关系以及与代谢环境的关系,弄清外源目的基因表达的可能性与现实性条件。

(4)最优化原则 导入的外源基因应使系统整体的结构功能等趋于最佳的标准,以有利于外源基因的最佳表达。

(5)层次性原则 通过了解导入目的基因与细胞器、细胞核、细胞膜等不同层次间的相互作用和相互联系,使其得到最优表达。

(6)开放性原则 系统是在同环境的相互作用,相互联系中表现自己的整体性能。所以,一个外源基因的表达是与细胞内外环境密不可分。

总之,在基因治疗实践过程中,不仅要了解部分,而且要把握整体;不仅要了解要素,而且要弄清相互联系,相互作用的方式,即结构;不仅要弄清结构,而且要了解结构和功能的相互关系;不仅要认识整体结构和性能的关系,而且要深入研究各个不同层次结构和性能及其相互关系;不仅要注意各要素之间、各层次之间的相互关系,而且要注意系统整体同周围环境的相互作用;不仅要静态分析,而且要动态分析,把握其发生、发展和灭亡的规律性,以达到系统整体性能最优化,从而使基因治疗效果达到最佳的目的。

(责任编辑 冷远猷)