

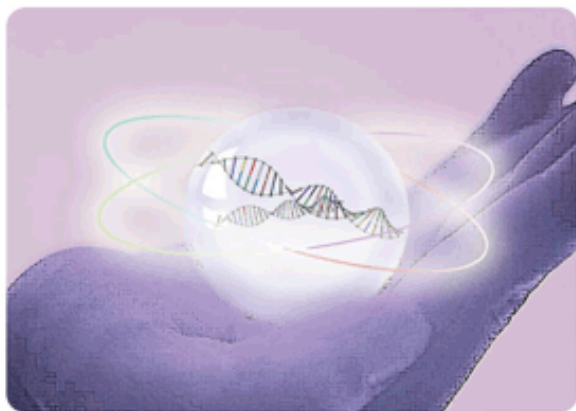
IV 人类基因治疗将走向何方？

基因治疗技术往往会对细胞构成多种且不可预知的影响

纵 观遗传医学30多年的发展历

程，科学家们一直致力于能够利用重组DNA技术，对患者给予基因水平的治疗，从而解除患者病痛。正如美国总统生命伦理学咨询委员会（Council on Bioethics of the President of the United States）的科学主任Richard Roblin早在1979年就曾经讲过的那样：人们都被一种巨大的动力驱使着，期望能够探求到疾病的本质，从分子水平——也就是疾病发生的源头，去根治疾病^[1]。自1990年以来，在上述类似观点的驱动下，出现了一大批基因治疗相关的研究，开展相关的动物实验，最终在全世界各地，有多达1000项针对各类疾病的基因治疗进入临床试验阶段^[2]。然而，在最近几年间，人们逐渐开始意识到，基因治疗并非如理论上那样有效而无害。

基因治疗在经历了最初将近十年未取得显著临床成功的时期后^[3]，突然接二连三地发生了与治疗相关的医源性死亡^[4]、首批症状明显好转甚至治愈的病例^[5]、以及接下来那些原本已经治愈的患者出现严重的与基因治疗相关的并发症等事件。发生的并发症很有可能是由于治疗过程中，患者的遗传物质中插入的基因片段导致了遗传突变，这是基因转移治疗在理论上就存在的风险^[6]。在首例由于基因治疗而导致严重并发症的病例中，9名因患有X-连锁性重症联合免疫缺陷病的患者接受了基因治疗，并治愈了疾病。但在接受治疗三年后，其中有2名患者患上了T细胞急性淋巴细胞白血病。据调查结果来看，认为T细胞急性淋巴白血病的发生是由于基因治疗过程中，在LMO-2基因位点或附近发生了片段插入性基因突变，从而产生了异常的LMO-2蛋白质^[7]。事件最终结果是促使美国食品和药物管理局（FDA）在2003年的1月对全美类似研究实行了“临床暂停”。直至今日，此暂行“禁令”仍然没有解除。但事实上，无论NIH还是FDA，对于此领域的研究计划，是本着具体问题具体分析的宗旨对待的^[8]。



图：bombzht

目前，基因治疗研究正处于十字路口，为了避免走下坡路，或陷于因严重并发症等事件带来的负面泥沼之中，就需要以更宽广的视角，将与之密切相关的基因组学、蛋白质组学、细胞生物学等联系起来，以便更清楚判断未来前进的方向。同时，还应该提早为基因治疗研究将有可能面对的社会政策方面的考验做好准备。

基因治疗的美好前景，一直以来都吸引着该领域之外的研究者与大众，而这也恰恰是基因治疗研究所面临的困境之一。此类研究的拥护者们认为那些患有疑难杂症的患者的家属，应该拥有代表其患病亲属选择进行基因治疗并承担风险的权利^[9]。世界反兴奋剂协会（WADA）也开始关注基因治疗技术，因为此类技术有可能成为某些求胜心切的运动员作弊的新手段^[10]。此外，还有诸如美国科学进步协会等科学政策组织也强调，人类种系遗传修饰研究可能会首先出现在相对而言控制不那么严格的不孕不育相关的医学领域，而这势必带来相应的风险^[11]。在这样一种大环境下：患者及家属为摆脱病痛而孤注一掷的态度，民族自豪感驱使下的违规参赛，以及以专家之名发出的武断言论等，都将会使基因治疗禁锢于政治、伦理、道德层面的争议与束缚，失去方向。

人类通力合作绘制出了人类基因组图谱，得到了人类基因组序列，使得我们知道这样一个事实：人类实际拥有的基因数目（大概在35000至150000之间）远小于我们曾经预想的数目^[12]。这一发现从表面上看，也许会认为基因治疗学家们的任务减轻了不少，

但事实上却截然相反。因为人类基因数目相对人体精细而繁杂的功能是如此之少，这就意味着我们的基因必须“身兼数职”，通过其编码序列的重排，以及和其它基因片段的重组，实现多种转录产物的产生。人类基因“多才多艺”的功能，直接导致了在基因转移研究中，诱导产生的治疗性基因一旦出现突变，就会在多个下游路径中产生影响，从多层面上影响细胞的功能。更重要的是，我们必须认识到，这种复杂的变化与影响并非局限于细胞核的基因组，而是涉及到整个细胞内环境中。从这种意义上说，基因转移更像是把一些活蹦乱跳的兔子引到偌大一个澳大利亚，而不仅仅是进行一个心脏移植那么简单，也就是说，被引入细胞的基因，就好像进入澳大利亚的兔子一般，你无法知道它们会跑到哪里，做些什么，会不会闯祸。基因进入细胞，改变了细胞原本的生态系统，其影响往往是多层面的，而且很多是无法预知的。

一直以来，基因转移研究领域的科学家一直

都在努力搭建一个不能逾越的围栏，从而避免基因转移“副作用”的发生。从目前而言，集中精力对基因转移正确靶向有关的细胞动力学进行更深入的研究十分必要。此外，还应注意运用基因组学和蛋白质组学领域内的技术与知识。同时，我们也要看到，基因转移研究领域的人员应该更多地参与到社会政策的制定中来，为此领域的研究搭建一个平台^[13]。上文中所提到的那些病急乱投医的患者亲属、为达目的不择手段的运动教练以及铤而走险的不孕不育症领域的专家们，都需要借助基因转移研究领域的科学家们所取得的研究进展。如果基因转移研究者们能够清醒地认识到这一事实，在宣传中使用更准确的字眼，持有更明确的道德信条，那么，基因转移研究才能走得更远，并在已经开始形成的遗传医学新世界中找到一席之地。

原文检索：BMJ 2003;326;1410-1411
doi:10.1136/bmj.326.7404.1410

筱玥/编译

参考文献：

1. Roblin R. Human gene therapy: outlook and apprehensions. In: Chacko G, ed. Health Handbook. Amsterdam: North Holland Publishing, 1979:104-14.
2. Friedman T, ed. The development of human gene therapy. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Press, 1999.
3. Brenner M. Human somatic gene therapy: progress and problems. *J Intern Med* 1995;237:229-39.
4. Weiss R, Nelson D. Teen dies undergoing experimental gene therapy. *Washington Post*, 1999 December 8: A1, A10.
5. Eisner R. Gene therapy gets new life. <http://abcnews.go.com/sections/living/dailynews/genetherapy000427.html> (accessed 17 Apr 2003).
6. Bonetta L. Leukemia case triggers tighter gene-therapy controls. *Nature Med* 2002;8:1189.
7. National Institutes of Health Office of Biotechnology Activities. Memorandum to the principal investigators of human gene transfer trials employing retroviral vectors. http://www4.od.nih.gov/oba/rac/XSCID_letter2.pdf (accessed 9 May 2003).
8. US Food and Drug Administration. Advisory committee discusses steps for potentially continuing certain gene therapy trials that were recently placed on hold. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01202.html> (accessed 9 May 2003).
9. Dresser R. When science offers salvation: patient advocacy and research ethics.
10. Oxford: Oxford University Press, 2001.
11. Adam D. Gene therapy may be up to speed for cheats at 2008 Olympics.
12. *Nature* 2001;414:569-70.
13. Frankel M, Chapman A. Human inheritable genetic modifications: assessing scientific, ethical, religious and policy issues. Washington DC: American Association for the Advancement of Science, 2000.