

## 1. 生命科学领域里的大变革已经到来了吗？



原文作者简介：

**Francis Collins**：医学博士、遗传学家。美国国立卫生院（NIH）国家人类基因组研究中心主任，美国医学院院长，国家科学院院士。他在1993年至2008年期间还一直担任美国国立人类基因组研究所（National Human Genome Research Institute）的主任一职。由Collins带领的工作小组曾在发现囊性纤维症、神经纤维瘤和Huntington舞蹈症及一种特殊类型成人白血病基因的研究中做出重大的贡献。1993年，Collins博士成为美国国家人类基因组中心的第二任负责人，成为James Watson的继任者，并担任国际人类基因组计划协调人。Collins博士和他的实验室主要从事和开展乳腺癌、前列腺癌、成人糖尿病及其它疾病的分子遗传学研究，还参与领导完成人类基因组计划并开创了个人基因组时代。联系方式：[francis.collins@nih.gov](mailto:francis.collins@nih.gov)。

Francis Collins回望人类基因组计划过去10年来走过的路程之后为我们总结出了五条重要的经验。这五条经验分别有关未来个性化医疗、生命科学技术、政策与合作以及药物基因组学研究等领域。



## Francis Collins叙述

2000年6月26日，美国总统Bill Clinton在Craig Venter和我的陪同下在白宫向全世界宣布了一项重要消息：“今天，在这里（白宫东厅，当年探险家Meriwether Lewis和William Clark也是在这间屋子里向当时的美国总统Thomas Jefferson展示他们绘制的美国西北部地区的地图），我们拿着的是一份比当年Meriwether Lewis展示的地图更有意义的图谱，我们第一次获得了人类基因组的完整基因图谱。有了这项重大发现，我们将能够更好地造福人类，攻克更多的疾病。”

基因组科学将给我们，甚至我们后代的生活带来实实在在的影响。它将给绝大部分人体疾病的诊断、预防和治疗带来一场革命性的变革。”

当时，我很荣幸自己可以站在白宫，不过同时也感觉有点难为情。媒体报道的这起里程碑式的事件其实与我们8个月之后（因为当时还有大量的分析工作尚未完成，所以发表论文的时间比较晚）在《自然》（*Nature*）杂志上发表的那篇论文无关。不过无论如何，当时身在白宫的那一刻是令人陶醉的。

Clinton总统非常明智地没有为他上述各种大胆假设订立时间表，虽然我们当时还只是刚刚踏入新世纪，但是其实每个人都想知道这场基因组学变革将走向何处。我自己当时做出的估计是到2010年，我到现在也没有删除当时的PPT文件，我还可以非常清楚地把当时的预测逐条列出来：

- ☞ 能够进行一系列遗传检测；
- ☞ 能够尽早进行遗传干预以降低个体风险；
- ☞ 很多初级卫生服务人员和机构也能开展遗传医疗服务；
- ☞ 着床前胚胎遗传学诊断（Preimplantation genetic diagnosis）将得到广泛应用，不过有关该技术的一些不足之处也将会被激烈地讨论；
- ☞ 在美国会出台反遗传歧视法；
- ☞ 遗传医疗仍然不是每个人都能享受的服务，尤其在发展中国家更是如此；

很公正地说，我做出的上述预测都已经成为了现实，期间获得的一些教训也能帮助我们今后在基因组学研究和个性化医疗研究领域更好地发展。人类健康领域正在进行的这场变革仍然实实在在地发生着。然而，那些希望一夜之间就能看到翻天覆地大变化的人可能失望了。他们应该记住，基因组学也同样遵循了科技发展的第一定律（the First Law of Technology），即我们常常会过高估计新技术可能会造成的短期影响，也常常会忽视新技术可能会带来的长期效益。



## 令人窒息的加速度

从2000年至2010年这10年间，在基因组学发展领域里所取得的成就是惊人的，这10年里的发展加速度可谓是令人窒息的。首先要感谢DNA测序技术取得了重大突破。2009年的测序费用相比1999年的测序费用锐减了14,000倍。我们现在已经完成了14种哺乳动物的全基因组测序工作，也绘制出了一些脊椎动物、无脊椎动物、真菌类微生物、植物和其它微生物的全基因组图谱。同时还诞生了一门新兴学科——比较基因组学（comparative genomics）。该学科有助于我们在前几年想都不敢想的细微层面上更好地理解物种进化和基因组的功能。

在人类基因组研究这一方面，国际人类基因组单体型图计划（HapMap project）仅仅只花了3年时间（2002年至2005年）就得到了一份非常详细的有关人类基因组常见变异位点的分类目

录。随着全基因组测序变得越来越容易，全世界的科研人员们也开始越来越多地对单个的个体开展全基因组测序研究了，就在本文正在成稿的时候，我们已经对13位个体的基因组进行了测序，其中就包括我自己的偶像——南非图图大主教。2011年，有一队国际科研团队计划完成千人基因组计划当中的数据采集工作。所谓千人基因组计划（1000 Genomes Project）是指由美国NIH在2008年1月发起的一项计划。该计划旨在通过对欧洲、亚洲和非洲等全球各大洲的1,000位不同个体的基因组进行测序从而绘制一幅新的反映DNA变化的人类基因组图谱。

除了要研究完整的基因组序列之外，还有另一项同样重要的工作，那就是研究基因组的功能，当然这项工作的难度更高，而且结果可能也会是多种多样的。起始于2003年9月的DNA分子百科全书计划（Encyclopedia of DNA Elements, ENCODE，该计划希望找出人类基因组序列中所有的结构和功能元件，从而构建一份完整的人类基因组的“元件目录”。内容包括：编码蛋白质的基因、非编码蛋白质的基因、转录调控元件、其它调节染色体结构和动态活动的功能序列。该计划至少要延续到2011年）和NIH于2008年启动的表观基因组学路线图计划（Roadmap Epigenomics Program，该计划的资助至少能够延续到2013年）都将继续研究人类基因组当中的某些功能区的情况。这些计划主要都关注于各种编码基因和非编码基因在基因组当中的定位情况以及在各个组织当中的开启情况。此外，这些计划还会关注染色质修饰机制、转录因子工作模式以及DNA甲基化机制等。

出于医疗应用方面的考虑，目前全基因组关联研究（genomewide association studies, GWAS）已经发现了好些常见的、重要的DNA突变位点。这些位点都与各种常见疾病，比如心脏病、糖尿病、肿瘤或自身免疫性疾病相关。为了发现不常见的突变位点，还有研究人员开发了测定人体基因组当中某一部分DNA的方法。目前，这些方法能够对人类DNA待测样品中80%~90%的蛋白编码区域进行测序，所需花费不过几千美元。

基因组学研究已经对科学技术的发展产生了深远影响。各种新技术以及能够方便得到的海量的高质量的基因组信息，让科研工作者们能够以以前不可想象的速度获得各种新发现。比如，我们实验室和其它几间实验室为了发现囊性纤维化病（cystic fibrosis）的致病基因就花费了5,000万美元和好几年的努力，最终得以在1989年获得成功。而现在，要完成这项工作只需要一名研究生用几天的时间就足够了，所需材料也不过就是一台能够上网的电脑、合适的DNA样品、一些廉价的试剂、一台PCR仪和一台DNA测序仪。

尽管基因组学的发展对于临床医疗的影响目前来看还不是太明显，但也已经取得了一些不错的进展，比如开发出了一些新型的抗癌药物，可以用于治疗某些肿瘤；开发出了一些遗传检测方法，可以帮助预测乳腺癌患者是否需要化疗；还发现了黄斑变性（macular degeneration）的主要患病风险；我们现在还能对几十种药物的疗效做出准确的预测。不过我们必须承认，人类基因组计划还没能直接影响到大多数个人的健康保健状况。

GWAS也只是发现了与很少一部分常见的可遗传疾病相关的DNA变异位点，因此即便采用基因芯片对数百万甚至更多的常见变异位点进行检测，实际意义也不是太明显。不过无论如何，基于正在飞速发展的GWAS数据库的以消费者为导向的遗传疾病患病风险预测市场仍旧吸引了一些尝鲜者。我自己也体验过这种预测服务。尽管这种预测目前实际临床意义并不大，但能够亲自看到自己的基因型结果，确实很令人高兴。

这种情况在未来五年内将会有所改变。届时将有很多我们目前还不清楚的遗传物质，即基因组当中的“暗物质”会随着科技的进展而浮出水面。随着未来3至5年内每个个体全基因组测序成本跌破1,000美元大关，个体全基因组测序也将迎来它的全盛时代。我们将能够发现更多罕

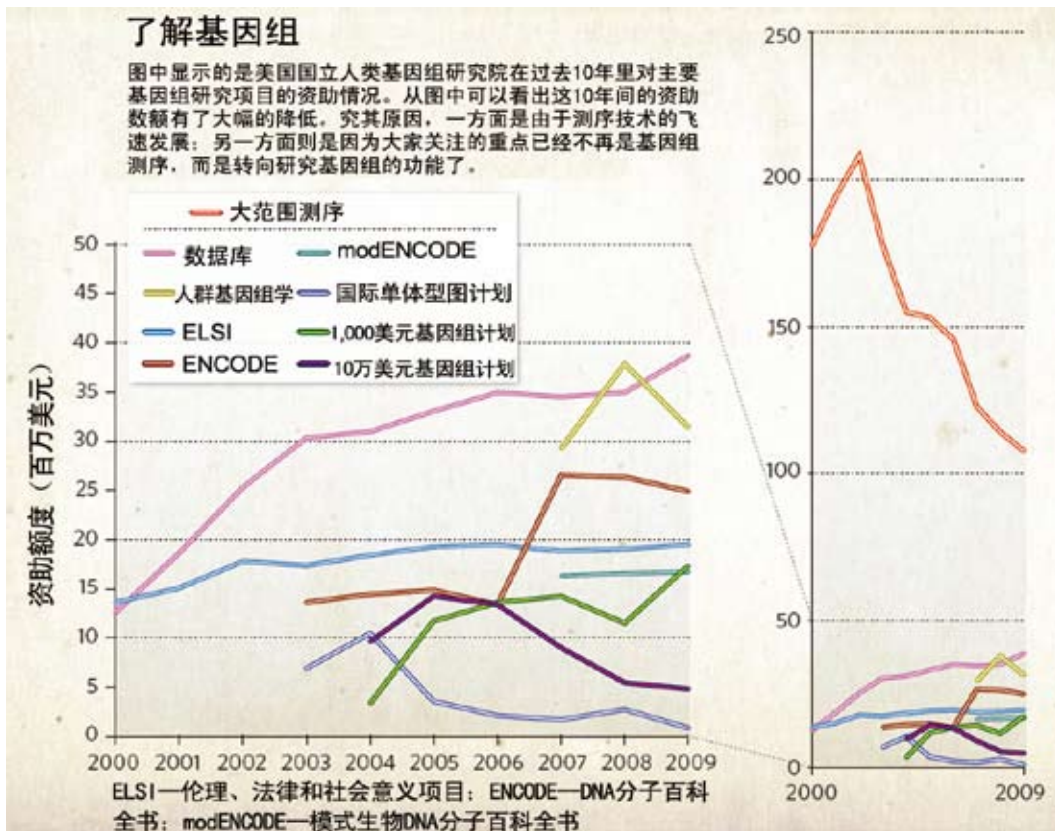


见的DNA变异位点，还将能够发现GWAS技术无法发现的拷贝数变异情况。随着这类发现越来越多，预测个体患病风险和用药反应情况也将变得越来越容易和越来越准确。

此外，随着测序费用的降低和测序技术的进步，对于每个个体来说获得自己的全基因组序列还会有更多的好处。每个人都可以将自己的全基因组信息加密保存在医疗档案里，这样在需要的时候就可以很方便地调用这些信息，帮助医生和患者本人制定合适的医疗保健方案。

长远来看，基因组学的发展能够给人类带来的最为深远的影响可能就是因为它让我们能够从更细微的分子角度去认识疾病的发病规律，从而能够开发出更加富有针对性的防治方法。不过这也必将是一项长期的工程，而且花费不菲，失败的风险也很高。尽管存在上述困难，也仍然有一些成功的案例可以鼓舞我们，比如最近开发出的抗癌新药曲妥珠单抗（trastuzumab）、伊马替尼（imatinib）、吉非替尼（gefitinib）和埃罗替尼（erlotinib）等。此外，随着对很多肿瘤细胞中频发突变（recurrent mutation）进行不断的深度测序，我们又发现了很多可作为抗癌药物作用靶点的新的突变位点。诸如癌症基因组图谱（Cancer Genome Atlas，该计划将对20,000名患有20种常见肿瘤的患者体内的肿瘤组织DNA样品和血液DNA样品进行全基因组测序）一类的科研计划也已经发现了大量可用于肿瘤治疗的有用信息。GWAS技术也发现了数百个药物作用靶点，从而有助于治疗几十种疾病。

面对如此众多的治疗靶点如何选择则成为了一个难题。现在，传统的企业和学术科研机构之间正在努力开展合作。NIH也在提供帮助，促成这类合作达成。比如NIH通过分子图书馆项目（Molecular Libraries Roadmap project）让科研人员进行高通量的筛选工作；还通过罕见及被忽视的疾病治疗项目（Therapeutics for Rare and Neglected Disease）对一大批前景非常光明的新药开展了临床前实验研究。





## 点亮未来

我从这10年来基因组学的发展历程中总结出了五点经验（表1）。在《沙的智慧》（*The Wisdom of the Sands*）一书中，作者Antoine de Saint-Exupéry这样写道：“对于未来，你的任务不是去预测它，而是想办法让那一天早日到来。”在过去的这10年里，基因组学研究对于生物医学领域就起到了这种促进作用。只有时间能够告诉我们基因组学研究这场生物技术领域里的变革能够在多大程度上影响我们的生活。我敢打赌，最好的时代马上就要到来了。

表1 Francis Collins从这10年来基因组学的发展历程中总结出的五点经验

五点经验	详细内容
经验一	向全世界免费开放基因组数据对于推动基因组学的发展具有决定性的促进作用。这种自1996年以来就被人类基因组计划及其它各类组织所广泛遵从的规则（完全公开基因数据）让这个地球上最聪明的“大脑”得以在第一时间对这些数据开展研究。1998年至2000年间发生的那场人类基因组竞赛是促成这项规则诞生的关键事件，自此，避免了人类基因组数据成为某些人谋取私利的工具。
经验二	测序技术和功能基因组学的发展仍旧是各类基金（公共基金和私人基金）投资的重点，因为至少到目前为止，它们是保证基因组学发展的关键。虽然我们已经在DNA测序的速度和成本控制方面取得了长足的进展，同时基因表达分析和表观基因组技术方面也斩获颇丰，但仍旧会碰到各种问题。
经验三	个性化医疗的成功还需仰仗继续发现各种遗传和环境风险因素，并且利用这些信息来改变个人的健康行为，以获得更好的效果。不过这需要开展组织良好的大规模的研究项目对这些风险因素和预防措施及药物基因组学等情况进行评估。
经验四	要通过基因组学研究方法从各种常见疾病和罕见疾病当中发现新的药物作用靶点还需要公共科研机构 and 私人科研机构之间通力合作。在早期，学术科研人员起到的作用更大，他们能够有效地为后续的商业投资去除风险。今年2月，FDA宣布他们将和NIH之间建立紧密合作关系，这更加表明各机构之间合作的重要性。
经验五	良好的决策对于将来的科研进展是非常重要的。比如个人隐私的保密工作、对健康保健人员以及公众进行有关基因组医疗方面的有效宣教，还有为健康保健系统建立有效预防机制所必须提供的偿付手段等政策。

原文检索：

Francis Collins. (2010) Has the revolution arrived? *Nature*, 464:674-675.

 筱玥/编译

注：本文观点仅代表作者个人意见，不代表本刊立场！