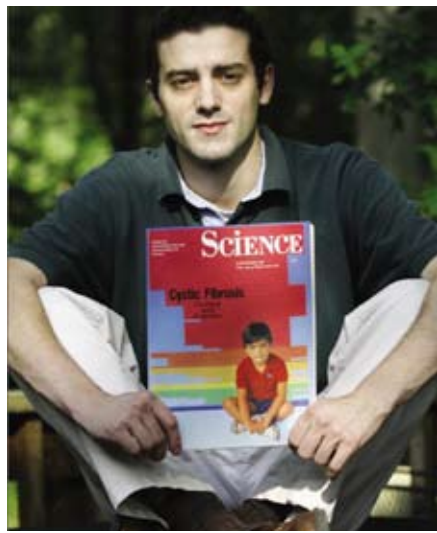


3. 一基因，二十年

1989年，当我们第一次发现了囊性纤维化病（cystic fibrosis）的致病基因时，我们认为似乎已经迎来了攻克癌症的希望。但是，20年过去了，生物学家们发现我们还有很长的一段路要走。



白天，Lap-Chee Tsui和Francis Collins在基因测序实验室里工作，晚上他们在寝室里的

传真机上收到了一份测序报告，继而进行仔细的分析。Collins他们是在寻找囊性纤维化病的致病基因。他们已经发现了一个基因，从该基因的序列上看，它应该与离子跨膜转运有关，而离子跨膜转运障碍正是囊性纤维化病的一大特征。那天晚上收到的测序报告显示，很多囊性纤维化病患者体内该致病基因的两个拷贝都缺失了3个碱基，而正常人体内至少有一个拷贝是正常的。Collins说，在1989年5月收到传真的那个雨夜是一个历史性的时刻。

4个月之后，一个四岁大的囊性纤维化患儿Danny Bessette出现在了最新一期的《科学》（*Science*）杂志封面上。在这张封面照片里，Danny Bessette盘腿而坐，身后是一片染色体组成的美丽彩虹。这一期杂志里刊登了3篇文章来详细介绍发现Bessette所患疾病致病基因的辛苦历程，因为这是我们人类第一次在不知道蛋白

质序列以及其它相关序列信息的情况下发现了人类致病基因。当时《科学》杂志的编辑Daniel Koshland说道：“在这期杂志中有一个既没有开始也没有结尾的故事，但这个故事的中段非常精彩。现在，每年平均每2000个患有先天缺陷的新生儿当中至少有一个能够拥有美好的将来了。”当时，媒体也都知道了发现囊性纤维化病致病基因这一重大消息，至少专门为此召开了两场多家媒体参与的新闻发布会，这一消息也立刻成为了全球各大报纸的头版新闻。就在那个 month，《自然》（*Nature*）杂志的遗传学家Peter Goodfellow还发表评论说：“发现囊性纤维化病致病基因这一科研成果的重要意义不言而喻。这一成果将产生深远的影响，将给基础生物学，尤其是细胞生理学领域带来飞跃，但是毫无疑问，造成影响范围最大的还将是医学领域。”

到目前为止，Goodfellow的预测都已经失败了，至少从医学领域角度来看是这样。正如当时与Tsui和Collins一同工作的Jack Riordan所说的那样：“囊性纤维化病为科学所作的贡献要远远超过科学对囊性纤维化病做出的贡献。”

不过我们也不能否认医学界这20年来所取得的进步。现今，在美国一名患有囊性纤维化病的新生儿的预期寿命至少要比1989年时延长10年，所以我们在本期封面上看到的Bessette今年已经满24岁了，他也一定拥有一个美好的未来。但是更多的科研工作者们不得不承认，我们针对出问题的跨膜调控基因——CFTG基因还是束手无策。基因疗法这个在1989年时被寄予了厚

望的新技术到目前为止也没能帮助囊性纤维化病患者延长一年的寿命，我们也没能找到一种能够针对CFTR蛋白的好办法。科学家们甚至都没能找到一个统一的意见来解释为什么CFTG基因发生突变就能导致囊性纤维化病发生。但是现在研究各种蛋白质转运和跨膜运输问题的Riordan说：“这个基因（CFTG基因）似乎无处不在。”不过当年Tsui、Collins和Riordan发现CFTG基因的技术为我们了解其它人类疾病打下了坚实的基础。

对于Bessette这样的年轻人来说20年是一段很长的时间，但是这段时间其实并不长。我们已经花费了数亿美元来寻找哪种方法能够针对导致囊性纤维化病发生的分子缺陷发挥作用，Collins认为这意味着基因疗法将有可能获得成功。像其他很多研究者一样，Collins也对目前的一些研究进展表现得非常兴奋，比如研究发现有一些小分子物质能够促使突变的CFTR蛋白表现出正常的功能。如果这些小分子药物能够获准上市，那么按照Collins的说法就是“这将是一记本垒打，对于所有遗传性疾病来说都是一件里程碑式的事件。但是如果没有当初发现这个致病基因的功劳我们就不可能取得今天的这些成就。你可以很清晰地描绘出从发现致病基因到最后发现治疗药物这条科研路径。”

称这个为直接的路径并不确切，科研人员们通过CFTR基因已经发现了好几条路径，而且通过这些研究发现，在CFTR基因背后的每一条路径中都有一个复杂的生物学故事。目前在美国教堂山（Chapel Hill）北卡罗来纳大学（University of North Carolina）供职的Riordan说：“我认为我们从囊性纤维化病当中获得的一大收获就是我们清楚地认识到面对人体，我们还有很多未解之谜。这不是探月之旅，这是探索火星的计划。”我们所面临的挑战可能会让很多人丧失斗志。Tsui说：“回望过去，CFTR基因的发现是一项重大的发现，但是我也感觉很沮丧，因为到目前为止，至少我的研究还没有给世人带来什么有意义的帮助。”Riordan说他现在甚至已经开始用带一点“敌视的”眼光来看这个热门基因了。不过在有些科学家接受采访时，都表现出对科研的乐观态度、热情和紧迫感。Collins说：“可能我们的闪光灯已经关掉了，可能我们以前做得还不够好，但是现在我们有了很多新的工具，我相信我们能够做得更好。”Riordan也说道：“目前我们还不能轻言失败，毕竟才过去了20年而已。”



图中从左至右分别是Lap-Chee Tsui、Francis Collins和Jack Riordan。他们正和一名囊性纤维化患儿一起庆祝发现了囊性纤维化病的致病基因。该照片摄于1989年。



最初的盲目摸索阶段

自从上世纪30年代第一次发现囊性纤维化病之后遗传学家们就开始对它感兴趣了。这种病在高加索人群中非常常见，大约每25个高加索人当中就会有1个携带突变基因，而且这种疾病的遗传方式是典型的孟德尔式遗传方式，即只携带一个突变基因的人表型正常，只有两个等位基因均发生突变才会患病。美国北卡罗来纳大学（University of North Carolina）呼吸内科的医生 Richard Boucher（他同时也是一名囊性纤维化病研究人员）介绍说，临床医生们很早就发现囊性纤维化病的患者胰腺功能经常会衰竭，肠道也不能吸收营养，肺部还会经常发生感染，而这一点正是囊性纤维化病患者最主要的致死原因。但是几十年都过去了医生们还是不知道在细胞水平究竟出了什么问题，因此也就没人知道该从什么基因下手去研究这个疾病了。

Paul Quinton帮了大忙。在Paul Quinton还是小孩子的时候就经常咳嗽，而且他的汗液含盐量很高，以至于他的衣服都能腐蚀晒衣架。1965年，19岁的Quinton成为了美国德克萨斯州德克萨斯大学奥斯汀分校（University of Austin）的学生，这时他遇到了一位让他一见倾心的女生，他决定和这位女生结婚，于是他下定决心一定要弄清楚自己到底哪里出了问题。在图书馆查阅了一番资料之后，Quinton认定自己患上的是囊性纤维化病，此时他决定用毕生的精力去研究它。

Quinton从正常的实验室参观者、同事和囊性纤维化病患者那里收集了大量的汗腺组织，希望能够找出这些患者的汗液含盐量这么高的原因。Riordan就曾经参观过Quinton的实验室，至今他身上还留着Quinton给他做汗腺活检时留下的疤痕。现在在加利福尼亚大学圣地亚哥分校（University of California, San Diego）任职的Quinton 1982年时正在美国河边市（Riverside）加利福尼亚大学（University of California）工作，他检测了囊性纤维化病患者体内钠离子和氯离子穿过腺体的能力，结果发现有一个离子通道出现了问题——氯离子无法穿过皮肤上皮组织（epithelium），而这也很有可能是导致患者肺部和其它器官出现问题的原因。Quinton回忆说：“现在想起来当时很傻，但我当时真的在试验大楼里跑来跑去，大喊着‘我找到了，我找到了。’我当时都兴奋得颤抖了，这是一种一生中只能感受到一次的激动心情。”当现在Quinton谈起这些的时候我们已经对囊性纤维化病了解得非常清楚了，Quinton也清楚了他的嗓子问题和咳嗽问题。

Quinton和其他人的一些研究发现为遗传学家们指明了研究方向——他们应该找出那个参与氯离子或者还包括其它一些离子穿透上皮组织的基因。到现在为止，大家还在进行着这场激烈的“寻宝竞赛”。在20世纪80年代，我们对人类基因组序列还是一无所知，而所谓的人类基因组计划也只是Collins等少数几个人的“异想天开”而已。当时要找出这个致病基因不仅是技术上的一大难题，更是理论思路上的大挑战，不过一旦取得了成绩，那将是医学发展史上的一大突破。当时我们所发现的致病基因几乎都是通过先发现致病蛋白而取得成功的，因为找到了致病蛋白也就知道了致病蛋白的氨基酸序列，这就为寻找致病基因的序列提供了很多有用的线索，使发现致病基因的工作变得容易得多。不过也有一些例外，比如发现进行性假肥大性肌营养不良（Duchenne muscular dystrophy）的致病基因以及发现视网膜母细胞瘤（retinoblastoma）的致病基因都不是因为先发现了致病蛋白，而是因为发现有一些患者体内的染色体出现异常，从而为我们指明了致病基因在染色体上的可能位置。但是对于囊性纤维化病

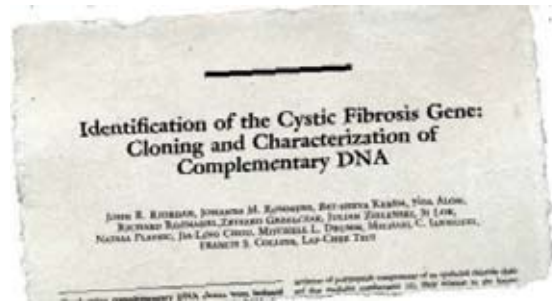
来说，当时的研究者们完全是两眼一抹黑，他们既不知道致病蛋白质的具体情况，也没有在囊性纤维化病患者体内发现什么异常的染色体。这完全就是反向遗传学（reverse genetics）技术面临的一大考验。所谓反向遗传学其实就是通过寻找基因组当中与该病伴随遗传的标志物，利用这些标志物来找出致病基因。

曾就职于加拿大多伦多（Toronto, Canada）儿童医院（Hospital for Sick Children），现就职于香港大学的Tsui和英国伦敦圣玛丽医学院（St Mary's Hospital Medical School）的Robert Williamson就是参与寻找囊性纤维化病致病基因活动中的重要成员。到1985年时世界上已经有好几个科研小组发现囊性纤维化病的致病基因位于人类第七号染色体上，但是这个染色体也有200多万个碱基，要从这么多碱基当中找出这个致病基因也和大海捞针差不多。1987年，Williamson宣布他发现了囊性纤维化病的致病基因，但是没多久就发现他错了。然而无论如何，大家都承认Williamson离成功已经很近了，也因此有很多人退出了这场科研竞赛。Collins说：“Tsui和我都属于比较顽固的那种人，不达目的誓不罢休。”

曾就职于美国密歇根大学安阿巴分校（University of Michigan in Ann Arbor），后又担任美国马里兰州贝塞斯达（Bethesda, Maryland）美国国家人类基因组研究院（National Human Genome Research Institute）主任（于去年离职）的Collins在1987年的美国人类遗传学协会的大会（American Society of Human Genetics）上碰见了Tsui。由于几年以前Collins曾经介绍过比传统染色体步移（chromosome walking）方法更高效的染色体跳移（chromosome jumping）方法（这种染色体跳移方法能够从一个遗传标记位点跳跃到很远的另一个位点，因此检查速度更快），于是Tsui和Collins决定联手合作，由Collins的实验室负责利用染色体跳移方法来发现囊性纤维化病的致病基因可能存在的大致区域，然后由Tsui的实验室负责在该区域进行细致的搜索。两年之后，在那个1989年的雨夜，Tsui和Collins从传真文件当中发现他们终于成功了。

《科学》（*Science*）杂志上发表的文章显示Tsui和Collins发现的这个囊性纤维化病的致病基因看起来很像那些编码离子跨膜转运通道的基因。在绝大部分囊性纤维化病患者体内这个基因都缺少了3个碱基，从而导致编码蛋白的第508位氨基酸缺失，这种突变蛋白被命名为 $\Delta F508$ 。当时任美国马里兰州贝塞斯达囊性纤维化病基金会（Cystic Fibrosis Foundation）执行副总裁，现任该基金会主任的Robert Beall说：“那是一个激动人心的时刻，我们终于突破了科研瓶颈，我们以前不知道为什么氯离子无法被移出细胞，发现这个致病基因之后我们终于明白了。”

发现了囊性纤维化病的致病基因之后对该基因功能的研究也是竞争的异常激烈。加拿大魁北克省蒙特利尔市（Montreal, Quebec）麦基尔大学（McGill University）的John Hanrahan回忆起了一些当年他与Riordan合作时的一些往事。他们的合作成果后来发表在了《细胞》（*Cell*）杂志上。当时，Hanrahan正在着急他们的竞争对手可能会抢先一步在《自然》（*Nature*）杂志上发表论文，于是Riordan打电话给Hanrahan，让Hanrahan把论文手稿传真一份给自己。Hanrahan回忆说：“我接到电话以后，马上就赶到机场，把论文手稿原件快递给了Riordan，我还记得那天下了一场很大的暴风雪，但是最后发表的还是传真件。人们看到我们的论文时一定会奇怪，为什么这篇文章不是文字格式的，而是图片格式的呢？”不过Hanrahan也和其他的科研人员一样，都非常欢迎竞争，尽管他们都会因为竞争太过激烈而拼命工作，缺乏足够的睡眠。Hanrahan说：“大家都发表了很多实验结果，当然这里面也有很多错误，但是同样也有很多精彩的发现，只有这样才能推动科学技术更快的朝前发展。”



从CFTR基因的序列中可以清楚地发现，通常在CFTR突变基因中有3个碱基缺失了，如图中三角形所示。

从这项研究开始，大家就把目标设定在基因治疗方向上了。科研人员们的设想是将一个正常的基因转入人体，让它表达出功能正常的蛋白质，从而治愈疾病。但是从发现基因到最终实现基因治疗，这条路并非一帆风顺。科学家们花了一年多的时间才成功地在大肠杆菌里表达出了CFTG蛋白，因为CFTG基因里的“隐藏”序列很难在大肠杆菌里表达。最终于1993年，实施了第一例基因治疗的临床试验。

英国牛津大学（University of Oxford）囊性纤维化病基因治疗中心的Steven Hyde说：“当时大家都以为只需要往患者的肺里放一点点东西就能获得诺贝尔奖了。”现在大家都知道了，与其它脏器相比，肺脏是最不可能实施基因治疗的器官了。因为肺脏灵敏的防御机制使得它很难接纳并且表达外源基因。美国爱荷华大学（University of Iowa）的Mike Welsh等人是第一批试图通过鼻腔将转染了外源基因的细胞输送到人体肺脏的科研人员，最终他们也发现这种方法行不通。Hyde说：“有很多人都做过类似的实验，但是最终他们都失败了。”

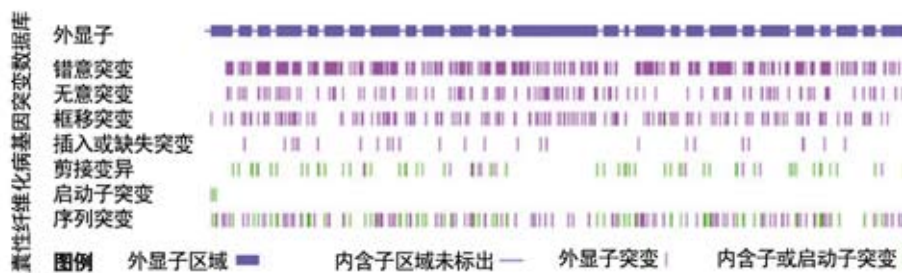


早期开展的基因治疗实验发现，很难在人体肺部表达外源基因。

不过实验失败并不能宣布基因疗法的死刑，但是致人死亡可以。1999年，在一次基因疗法临床试验当中，因为发生了严重的免疫反应，导致一名患有遗传性肝病的患者Jesse Gelsinger死亡，这起事故宣判了整个基因疗法研究领域的死刑。从此以后，基因疗法研究在美国再也没有繁荣起来，但是在其他国家，比如英国和法国，基因疗法研究还是开展得非常红火。

与此同时，Beall决定另辟蹊径，从致病基因入手，他希望从刚刚兴起的高通量药物筛选技术当中找到突破口。科研人员们先将致病基因转入细胞，使其表达出突变的蛋白质，然后用这个系统对大量的药物进行筛选，希望发现能够纠正突变蛋白质功能的药物。Beall说：“别人都认为我们疯了。”他们于1999年启动的这个项目时只获得了200万美元的经费，但到后来成了一个7600万美元的大项目。现在Beall非常自豪地向我们展示他所发现的一系列药物。

到目前为止发现得最多见的突变体就是 $\Delta F508$ 。508位点突变导致蛋白折叠障碍，但是有一些药物可以帮助蛋白质正确折叠，并且正确定位到细胞膜上。不过在CFTG基因当中还有一些其它的突变。我们现在知道的就多达1500多种突变，针对其它的这些突变体就得采用其它的方法了。比如针对翻译提前终止的基因就要使用能够跨越提前出现的翻译终止信号的药物。使用这些药物之后，我们能够得到折叠正确、定位也正确的蛋白质，但是它们还是不能发挥正常的功能，此时就需要增强剂（potentiator）来发挥作用了。



在CFTR基因当中已经发现了超过1500多种各式突变。

2008年3月，在一次囊性纤维化病基金会（Cystic Fibrosis Foundation）的大会上有科研人员向在座的几百名与会者展示了增强剂VX-770的II期临床试验结果。在给20名携带罕见的G551D突变体患者施用VX-770两周之后，奇迹发生了，有些受试者汗液的含盐量明显降低，肺功能也有明显改善，气道通畅度也明显得到了提升。Beall说：“当我们介绍这些实验结果时我看到了在座医生们的表情，他们觉得难以置信。这是自CFTG基因被发现以来最为激动人心的时刻了。这意味着我们终于能对囊性纤维化病做点什么了。”Collins对此也深表赞同，他说：“这个结果比最有希望的小分子药物实验结果还要好得多。”由美国马萨诸塞州坎布里奇（Cambridge, Massachusetts）Vertex制药公司研制的VX-770目前正在招募III期临床试验的志愿者。Beall等人认为，如果VX-770能够在配合使用其它纠正药物（corrector）的情况下对携带其它突变体基因，比如 $\Delta F508$ 的囊性纤维化病患者有治疗效果，那么它的市场将更广阔。这类纠正药物包括Vertex制药公司研制的VX-809，该药目前正在进行II期临床试验。



特殊案例

我们从发现致病基因到发现治疗药物真的需要20年吗？答案当然是否定的。是因为各种因素掺杂在一起才使得攻克囊性纤维化病困难重重。其中的阻碍因素之一就是我们不十分清楚CFTR蛋白是如何导致囊性纤维化病发生的。很多人都认为是因为跨膜离子转运通道出了问题才导致肺部无法吸收多余的液体，但还有一些人则认为最主要的问题出在细胞内异常的离子组成情况，这才是导致患者肺部正常的免疫机制受损，反复感染的原因。这场学界的争论因为异常激烈，所以也被称作“盐分战争（salt wars）”。但至少还有一个原因是与CFTR蛋白发生相互作用的另一个跨膜通道也出现了障碍。Welsh说：“如果你问20个人，他们会给你20个答案。每个人都有自己的理解，但是我不这么认为。”

另外，在技术上也存在一些问题。比如CFTR基因发生突变的小鼠就很少会出现肺部问题，因此我们也没有建立很好的囊性纤维化病动物模型（不过这些动物模型也起到了一些作用，比如我们通过这些模型了解到为什么CFTR基因突变这么常见，详见背景知识框）。CFTR蛋白是一个巨大的跨膜蛋白，因此我们很难通过X射线衍射晶体分析法来了解它的结构，加上在人体气道组成细胞中CFTR蛋白的含量不高，我们也很难对它开展研究。鉴于上述这些原因，我们无法获得CFTR蛋白的完整的高解析度结构图，这就阻碍了我们对CFTR蛋白功能的了解，也无法根据蛋白结构来设计药物。

背景知识：自然选择压力

对囊性纤维化病致病基因CFTR的研究帮助我们弄清了一系列有关该疾病的难题。比如为什么会有这么多人携带CFTR突变基因？从人类历史来看，携带有两个突变基因的人都会在生育年龄之前夭折，但是如果如果没有携带两个突变基因，那么这种男性囊性纤维化病患者通常都会因为输精管问题而不育。这意味着人类经过漫长的进化历程早就淘汰掉了这种突变体。但事实是我们还没能从这些现象中建立起一套突变基因携带者具有杂种优势（heterozygous advantage）的理论，即携带有一个拷贝突变基因的人（杂合子）具有某种选择优势，能够让该突变基因遗传下去。

有种理论认为，杂合子可能增加了繁殖几率。有很多研究对此进行了探讨，但最终都没能得出什么结论。1988年，美国盐湖城犹他大学（University of Utah）的遗传学家Lynn Jorde或多或少地推翻了这种理论。Jorde在对家庭历史清楚的摩门教派的家庭经过大量调查后发现，囊性纤维化病基因携带者的子女人数并不比普通正常人的子女人数多。

Jorde认为能够支持杂种优势的最有力的证据来自小鼠动物模型。伤寒杆菌就是利用CFTR基因进入人体细胞的，而CFTR突变基因杂合型小鼠似乎就能够抵御伤寒杆菌的感染。如果在人体类存在同样的现象，那么在伤寒大流行时CFTR突变基因杂合型携带者可能就具有了某种选择优势。Jorde说：“在人类历史上伤寒曾经肆虐了很久，害死了很多人。从这个角度来看，CFTR突变基因似乎就是一个非常强的正向选择因子。”但是随着伤寒疫苗的出现，这种选择压力将不再存在。

其它一些基因疾病则要容易解决得多。比如Collins发现的早年衰老综合症（Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome, HGPS, 该病是一种非常罕见的单基因疾病, 患有该病的儿童很早就表现出老年化现象）致病基因。Collins在美国国家人类基因组研究院的研究团队和另一个法国的研究小组于2003年发现了该基因。很快, 基于该发现的治疗方法在2007年就已经进入了II期临床试验。有一种名为lamin A的突变蛋白被研究的非常深入, 现在已经有一个进入后期临床试验的药物能够针对该蛋白发挥作用, 这节省了大量的药物筛选工作和安全性检测工作。另外, 对于治疗早年衰老综合症的药物的要求也相对来说比较简单。治疗囊性纤维化病的药物需要能够补偿或者回复突变蛋白的功能, 但是治疗早年衰老综合症的药物只需要阻断突变蛋白质的作用就可以了。

不过发现CFTR基因的过程也得到了很多早年衰老综合症研究经验的帮助。自从1989年以来几乎每一个致病基因被发现之后相应的治疗研究都进展的非常顺利。这是因为前人的辛勤工作和经验教训为后来者节省了很多时间。Hyde说: “如果你明天发现了一个新基因, 那么你就能极大地压缩花在对囊性纤维化研究上的20年时光。”

现在, 基因疗法可能也会给囊性纤维化病带来一点帮助了。2001年, 英国布罗姆利的囊性纤维化病基金会（Cystic Fibrosis Trust）要求Hyde小组和英国其他两个同样从事囊性纤维化病研究的小组停止互相竞争, 要相互合作一起来攻克这一顽症。于是Hyde他们一起花了几年的时间和3000万英镑（约合4900万美元）解决了一些问题, 比如如何能够更好地检测肺功能的改善情况等。今年早些时候, 伦敦帝国理工学院（Imperial College London）的科研人员进行了一次历史上最大规模的基因疗法临床试验, 他们共对27名囊性纤维化病患者进行了实验, 主要目的是为了检测是否能够用脂质体的方式安全地给人体传递基因。如果成功了, 那么他们会接着将实验规模扩大到100人, 进行随机对照试验, 看看这种基因疗法是否真的有治疗作用。本次实验的负责人Eric Alton介绍说: “我认为现在要比上世纪90年代初的那种盲目乐观现实得多。”



临床上出现的改变

在科研人员们对囊性纤维化病进行攻关的时候有关囊性纤维化病的临床医疗方面也出现了明显的改变。1994年, Genentech公司研制出了阿法链道酶（dornase alfa）, 商品名百慕时（Pulmozyme）。阿法链道酶能够降解堵塞肺部气道的粘液, 从而改善肺部感染的情况。几年之后, 又出现了喷雾式的抗生素类制剂, 临床医生们能够更有效地对付肺部感染了。在21世纪之初, 澳大利亚的临床医生们开始注意到那些在冲浪季节进行冲浪运动比较多的患者症状会有所缓解, 由此他们想到是否可以用每天吸入盐份含量很高的盐水, 即所谓的高渗盐水（hypertonic saline）的方式来“润滑”患者的肺部。结果发现这个方法的确有效, 现在这种高渗盐水吸入疗法已经成为了一种大多数患者常用的标准的治疗方案了。不过这种疗法也无法对所有的患者都能起到良好的疗效, 比如Bessette在使用这种疗法几年之后就停止了这种治疗, 因为这种疗法使得他肺部的血管破裂而咯血。Bessette也在服用阿法链道酶, 但是该药的特点就是用药量很大, 每天要吃40至50片之多, 不过Bessette希望这能改善他的肺功能, 他说: “是

的，我们都希望自己能够被治愈，但是如果医生们能够让我们有一个良好的、和健康人一样的身体状况，我们也心满意足了。”

Quinton也接受了这种严格的临床治疗，他每天都要吸入高渗盐水，每隔几个月还要接受抗生素静脉注射。他能每天骑自行车上班，但是他不能从事打篮球或者长跑等体育活动，因为Quinton的左上肺叶和右上肺叶都因为慢性炎症而被切除了。不过，对于Quinton的某些同龄人来说，情况还要糟得多，正是因为科学家们发现了CFTR基因，Quinton才会比他们幸运。虽然Quinton只携带了一个 $\Delta F508$ 突变CFTR基因，但是他的另一个CFTR基因也发生了R17H突变，这对他的身体造成了一定的影响。在CFTR基因被发现几年之后，Quinton就清楚了自己的病情，因为美国马里兰州巴尔的摩市约翰霍普金斯大学医学院（Johns Hopkins University School of Medicine）的Garry Cutting对囊性纤维化病患者进行遗传检测时对Quinton的基因型进行了检测和分析。

现在专门为囊性纤维化病临床试验工作制定指导规范的Cutting说：“当时开展的那种检测在今天看来就是最普通的遗传检测了。”在美国和其他一些欧洲国家，很多怀孕妇女和他们的丈夫都会进行CFTR基因检测，这就要求临床遗传学家们能够为公众提供遗传咨询和风险评估服务，而且随着越来越多与遗传病有关的基因被确认，公众对这种服务的要求也会越来越高。面对CFTR基因这样一个突变类型如此之多的基因，我们对它的认识还是非常肤浅的，这也说明有时进行一些遗传检测不一定有用，我们也无法根据检测结果来决定是否应该终止妊娠。Cutting说：“我们经常见到一对夫妇，一方是致病基因携带者，另一方也携带了一个意义不明的突变，他们那种极度痛苦的表情让人终身难忘。”新生儿筛查也是某些国家的常规检测项目，其中通常就会包括生化检测和遗传检测，但是这些检测结果有时并不能帮助临床医生给受检者提出有益的建议，医生们也无法告诉他们胎儿究竟有多大的可能性会患病，或者患病的程度有多少等等。

最新的研究进展使得分子检测看起来更为复杂。两年前，囊性纤维化病基金会（Cystic Fibrosis Foundation）协助建立了一个北美协作组织（North American consortium），专门负责搜索在囊性纤维化病病程中发挥作用的“修饰基因（modifier genes）”，希望能够借此弄清楚为什么有些携带两个 $\Delta F508$ 突变基因的患者在16岁之前就会夭折，而另一些基因型相同的患者却能够到20多岁肺功能还基本完好。据北美协作组织的成员美国北卡罗来纳大学（University of North Carolina）的Michael Knowles介绍，他们最近对4500多人进行了筛查，想找出与囊性纤维化病严重程度密切相关的基因突变。结果发现TCF7L2基因（该基因还与II型糖尿病的易感性密切相关）这个以前就被发现了的修饰基因与囊性纤维化病的严重程度高度相关。这一发现可能也可以解释为什么囊性纤维化病患者容易出现胰腺功能障碍和糖尿病。

这些科研成果都表明一旦从人体整体的角度来看CFTR基因和CFTR蛋白，那么囊性纤维化病就会变得非常复杂。如果只对一个基因就需要开展长达20年的研究，那么面对几十个甚至几百个修饰基因我们又该花费多少时间

呢？这还是在没有考虑非编码因素影响的前提之下。不过这些科研成果对于Knowles来说却不是打击，而是一个令人兴奋的机会。Knowles把囊性纤维化病看作一个带领科研工作者们探究复杂遗传性疾病的向导。如果Knowles等人能够彻底弄清楚各种突变CFTR基因和修饰基因的作用，那么他们就能够利用囊性纤维化病好好开展一次个性化医疗的实践活动了。新生儿一出生就可以接受CFTR基因和主要修饰基因的检查，然后选择出每个患儿最合适的治疗方案进行治疗，假如有那么多治疗方案可选择的话。

虽然Quinton了解了他自己患病的分子机制，但是他也承认他几乎没有从中得到任何帮助。不过无论如何，Quinton、Riordan以及其他一些致病基因携带者还是要比1989年时更加充满了希望。与绝大多数的科研工作者和临床医生们一样，Quinton他们也非常关注在未来的2~5年里他们能得到哪些帮助。Quinton说：“我想说不要放弃，这真的是唯一的解决方案。如果我们能在一个方面获得成功，那么接下来取得成绩就会容易得多。”

Quinton继续说道：“这要比我们想象的要复杂得多。我们在1969年就成功登月，从那以后，我们觉得自己无所不能。我们消灭了脊髓灰质炎、消灭了天花，但是当我们面对这个问题时我们才发现自己是如此的无知。不过这就是生物学，生物学就是这样的充满了遗憾。”

原文检索：Helen Pearson. (2009) ONE GENE, TWENTY YEARS. *Nature*, 460:165-169.

 筱玥/编译



研究前沿

www.LifeOmic.com