

分子流行病学与人类基因组计划

郭存三 郭立征

一个以生命科学为主导的新世纪已经到来。20 世纪中叶 DNA 双螺旋结构及遗传机制的阐明,蛋白质、核酸人工合成的成功,导致基因工程、单克隆抗体、聚合酶链反应(PCR)等技术的应用以及基因芯片的研制成功等,促进了医学科技飞速发展。当代科技发展的重大项目是人类基因组计划这一伟大科学工程,它不仅改变了人们对疾病的认识,而且也改变了各国医学和生物学的格局。今天,生物医学已经历了从整体水平到器官水平,细胞水平到分子水平,从个体水平到群体水平,到生态水平以至宇宙水平的发展历程。在微观研究不断深入的基础上向宏观研究不断拓展,而出现了社会、心理、生物学全方位的研究,多学科的融合。

完成基因组测序,这只是对自身基因认识的第一步,从基因组与外界环境相互作用的高度开展功能基因组学研究将是今后重要的任务。人体好比是字典,而人类基因组计划将告诉我们字典中的单词组成,今后流行病学的任务之一将是参与揭示每个单词的意义及与疾病的关系以及制定预防对策。日本分子生物化学家利根川进发现人类疾病都与基因受损有关,提出了基因病—人类疾病的新概念。其中遗传因素是内因,环境因素是外因,人类疾病是遗传因素(基因组信息)与环境因素相互作用的结果的概念已越来越被人们所接受,主要分三种类型。

第一类是单基因病。在这类疾病中,遗传因素的作用非常强,仅由单个基因 DNA 序列某个碱基对的改变就造成疾病,还可以把这样的改变传递给后代。单基因病其发生率一般都较低,如早老症、多指症、白化病等。

第二类是多基因病。这类疾病的发生涉及两个以上基因的结构或表达调控的改变,主要是慢性非传染性疾病,如癌症、高血压、冠心病、糖尿病、哮喘病、骨质疏松症、神经性疾病、原发性癫痫等。目前国际上已掀起了多基因疾病研究的热潮。人类是一个具有多态性的群体,不同群体和个体在对疾病的易感性、抵抗性以及其他生物学性状(如对药物的反应性等)方面的差别,其遗传学基础是人类基因组 DNA 序列的变异性,而这些变异中最常见的是单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),约在 500~1 000 个碱基对中就有一个 SNP。已知多基因疾病是由多个基因的累加作用和某些环境因子作用所致,这些基因的 SNP 及其特定组合可能是造成疾病易感性最重要的原因。因此,对疾病相关调节通路的候选基因进行 SNP 的关联研究,可能是多基因疾病研究取得突破的希望所在。

第三类为获得性基因病。主要是传染病由病原微生物通过感染将其基因入侵到宿主基因引起。在与传染病斗争中,虽然我们已取得显著成绩,但是,人类与传染病的斗争远远没有结束。由于原有微生物的不断变异和新病原体的不断出现,传染病仍是世界上对人类健康的主要威胁,传染病仍受到各国政府的高度关注。新病原菌的不断出现和旧传染病的重新流行,其因素很多,概括起来大致上有三个方面:一是生态因素,二是传染宿主遗传背景,三是微生物基因组的变异,或逃逸机体的免疫(如艾滋病、慢性病毒性肝炎、疱疹性病毒感染),或增加了致病性(如流行性感冒病毒的变异、O139 霍乱弧菌、O157:H7 大肠杆菌),或产生抗药性(如淋球菌、疟原虫、结核菌、霍乱弧菌)。

近年来,病原微生物的基因组研究取得了飞速的进展。所谓基因组研究即对微生物的全基因组进行核苷酸测序,在了解全基因的结构基础上,研究各个基因单独或数个基因间相互作用的功能。目前对病毒的基因组研究已进入了后基因组阶段,即从全基因组水平研究病原体的生物学功能,同时发现新的基因功能,这一研究将使人类从更高层次上掌握病原微生物的致病机制及其规律,从而得以发展新的诊断、预防及治疗微生物感染的制剂、疫苗及药品。

1997 年美国提出了环境基因组学计划,其目的是要了解环境因素对人类疾病的影响和意义。由于人类遗传的多态性,不同个体对环境致病因素的易感性也有差异。针对与环境中物理、化学或生物因素发生相互作用蛋白的编码基因(如 DNA 修复机制、氧化-还原反应及病毒受体蛋白等),识别其基因组多样性和结构-功能关系。这将有助于发现特定环境因子致病的人群,并制定相应的预防措施 and 环境保护策略。

流行病学是预防医学发展最快、最活跃的学科之一。当前其研究对象不断扩大,已从传染病发展到非传染病以至各项卫生事业(健康、行为、心理、伤害、药物代谢等等);研究内容已从定性描述发展为定量测量,从单变量分析到多变量分析,即由一因一果发展到多因多果的研究;研究方法和手段更新,从传统流行病学发展到血清流行病学以至分子流行病学,生物学标志物检测方法更特异、更精确、更精密。也是研究各种生物学标志物包括易感因素的效应修正过程,流行病学涉及的学科也更为广泛,逐步形成许多分支,如肿瘤流行病学、药物流行病学、代谢流行病学、临床流行病学、遗传流行病学等等。流行病学的发展和广泛应用,除在防治传染病方面作出重大贡献外,对非传染病、原因不明疾病及事件研究中也解开不少难解之谜,显出她非凡的魅力。

近年来,分子生物学技术有了突破性进展,并已渗透到医学科学各个领域,即采用现代分子生物学的新理论、新技术来研究医药卫生各个领域,现已硕果累累并正飞速发展。分子流行病学是在人群现场流行病学研究中应用分子生物学理论与技术,研究和应用各种生物学标志物,从分子基因水平研究病因、流行因素及防治措施。当前分子流行病学标志物可反映出外来因素(理化、生物)、遗传因素与集体细胞特别是大分子(核酸、蛋白质)相互作用引起的一些分子改变,分子生物学标志物与传统的生物检测指标(病原分离、抗体测定、细胞病变等)相比,已发展到更特异、更敏感、更精确、更精密。例如既可以识别成千上万个 DNA 碱基中一个碱基的改变,又可以将微量的核酸扩增数万倍,以使用来分析病因、正确评估各种因素对人类的危险度和评价预防措施等。我国用于分子流行病学的生物学标志物主要有:暴露标志物(烷基化嘌呤、黄曲霉素-鸟苷加合物等)、效应标志物(染色体损伤、癌基因激活或失活等)、易感性标志物(DNA 修复、原癌基因或抑癌基因异常表达等)。目前,国内正在搜寻与疾病相关或特异的分子生物学标志物,并应用于分子流行病学研究中。

我国分子流行病学在传染病的研究中,主要应用于快速诊断、基因分型、群体遗传结构分布、主要基因克隆、序列分析以及基因工程疫苗等方面。即综合多种分子生物学标志物,深入研究传染性疾病的分布特征、流行规律、揭示疾病流行方式,暴发事件中病例与病例间、病例与接触者间、病例与对照间的内在联系,在分子或基因水平直接阐述传染源、传播途径、流行规律和预防措施。在非传染病方面,随着多种癌基因、抑癌基因和大量生物学标志物的发现,改变了从病因或危险因素的暴露出发来研究发病、死亡,或出现其他事件结局的状况,已由对缺乏暴露与发病结局之间系列过程或系列事件的研究,深入到现今研究癌基因、抑癌基因的分布与变异、效应生物标志、暴露生物标志、易感性生物标志的研究与应用。已把传统的流行病学群体宏观研究与微观研究结合起来,促进了非传染病的病因、流行规律以及预防措施的研究。

遗传流行病学调查主要是对有遗传性疾病的家庭或封闭地区来找致病因素及致病基因,但当前对人们危害较大的癌症、心脏病、高血压、糖尿病等是由多因素、多基因的缺陷而造成,为了搞清这些疾病的致病基因,必须对大量人群进行流行病学调查。

美国 DNA 科学公司在 2000 年 8 月发起了“义务捐献 DNA”活动(www.dna.com),计划在 10 万人群中进行调查研究,即以 DNA 为生物学标志物,通过大量人群的流行病学调查(健康状况、家庭病史、环境因素等),搞清基因与主要 20 种疾病的关系。

今后将会有越来越多的疾病的病因、发病机制、发生发展、转归的规律在分子、基因微观水平上及宏观人群中得到阐明,流行病学,尤其分子流行病学或基因流行病学将参与这项有意义的工作。流行病学将在 21 世纪在战胜疾病中发挥重要的作用。