基因筛查:需要马上行动吗?

马端

(复旦大学出生缺陷研究中心,复旦大学分子医学教育部重点实验室,上海 200032)

作者简介:马端教授,博士生导师,47岁。复旦大学上海医学院分子医学教育部重点实验室副主任,复旦大学出生缺陷研究中心副主任,复旦大学优秀引进人才,上海市曙光学者;中华医学会医学遗传学分会第六届委员会常务委员、秘书长兼青年委员会副主任委员,上海市遗传学会理事,上海市遗传学会科普专业委员会主任委员,上海市医学会遗传学分会副主任委员,上海市生物工程学会科普宣传委员会副主任委员,2007~2008度上海市科技发展重点领域技术预见专家;中国产前诊断杂志副主编,中华医学遗传学杂志、BioScience Trends和医学分子生物学编委,Journal of Molecular and Cellular Medicine,Molecular Immunology,Applied Microbiology and Biotechnology,Clinical Genetics,Scandinavian Journal of Immunology,Journal of Proteome Research,Journal of Virological Methods等15种SCI杂志,以及中华遗传学杂志、遗传、中国生物工程杂志、生理学报、复旦大学学报(医学版)、微循环杂志、中国动脉粥样硬化杂志等12种中文杂志审稿人。主要研究方向为多基因遗传疾病的病因、发病机制、早期诊断和干预。近6年发表论文52篇,其中SCI收录的论文21篇。先后主持国家973、863、十五科技攻关、教育部重点、上海市重大和重点项目10余项。

基因筛查常被誉为是将基因和基因组研究成果转化为促进群体健康的重要手段[1,2]。但随着基因组检测手段的突飞猛进,流行病学数据、监管体制、基础设施、临床应对能力和公众接受度都显得非常滞后[3-7]。决定是否将基因筛查扩展到人群检测,是一个十分复杂的过程,涉及不同层面上对检测进行收益、危害和费用评估[8]。开展新的基因筛查不仅仅需要做出科学的判断,还需要公众的理解、参与甚至辩论,因为基因筛查所获得的不良信息可能影响受检者的心理,甚至影响到保险和就业。技术的成熟和健康需求不断地增长,促使基因筛查的手段迅速增多。但就目前而言,这些检测手段都有一定的局限性,只能在特定的条件或在特定的人群中使用。只有适当地使用这些方法,才能为受检者的健康提供有益的帮助。

1 基因病和遗传性疾病

基因病(genetic disease)是由于基因突变或染色体异常所致的疾病,如癌症就是基因突变累积的结果。但是,并不是所有的基因病都是能够遗传的。只有那些能够从父母传递到子女的疾病,才能称作遗传性疾病(hereditary disease)。尽管癌症是基因病,但只有10%~20%能够遗传[9],所以相当一部分癌症不能称为遗传性疾病。但是,在某些情况下,这两种疾病又难以区分。越来越多的基因病被认为是多基因遗传,如非家族性癌症、Ⅱ型糖尿病、心脏病和许多精神性疾病[10]。

2 单基因疾病和复杂性基因病

如果按病因进行分类,则可将疾病粗略地分为遗传性疾病、获得性疾病和基因与环境相互作用所致的复杂性疾病。在遗传性疾病中,大约有1 000多种单基因疾病(如血友病、亨廷顿病、囊性纤维化和血红蛋白病等),它们的共同特征是:①符合孟德尔遗传规律;②基因异常是发病的根本原因[11]。外伤、溺水和中暑属于典型的获得性疾病。在所有疾病中,发病率高、影响范围广的是基因与环境相互作用所致的复杂性疾病,如先天性心脏病、先天性智障、原发性高血压、冠心病等。

CJPD

3 基因筛查有益健康

适当的基因筛查对健康是有益的,主要表现在促进健康、预防疾病、正确制定治疗方案和康复方案[12]上。相对于疾病的三级预防而言,基因筛查属于二级预防范畴。目前,基因筛查最佳的应用对象是单基因疾病。对于遗传度比较高的复杂性基因病,基因筛查的作用也会越来越大。对于那些有基因异常的人群,通过基因筛查发现问题,从而采取正确的疾病预防措施,是减少疾病危害的重要手段。但是,不同的基因筛查手段对异常基因筛查的效果不一。因此,制定基因筛查的标准和审批基因筛查的机构是做好基因筛查工作的前提。

4 基因筛查的预测价值

并非所有的基因筛查都有同样的预测价值,这主要取决于疾病的类型。一般而言,单基因或染色体疾病的基因筛查价值很高,而对复杂的基因-基因相互作用和基因-环境相互作用而导致的疾病,基因筛查的准确性因技术的不同而价值不一。

致病基因的外显率与疾病的症状和体征密切相关。外显率越高的致病基因,携带者发病的几率越高。因此,可以将基因筛查分为症状前检测(presymptomatic test)、易感性检测(predisposition test)和敏感性检测(susceptibility test)。

症状前基因检测主要是针对常染色体显性遗传且外显率高的单基因疾病,如亨廷顿病[13]。在这类疾病中,超过90%的携带者会发病。由于基因型-表型的异质性,患者发病的严重程度和发病年龄往往有差别。

易感性基因检测主要针对常见疾病的少见类型(在同一疾病中少于5%~10%,如遗传性乳腺癌或卵巢癌),这种情况常见于单基因常染色体显性遗传,外显率中等,一旦基因发生突变,约20%~80%的携带者会发病。

敏感性基因检测则针对基因-基因或基因-环境相互作用所致的复杂性疾病,如心脏病。相关基因的外显率比较低,5%~10%的基因携带者发病。使用多个用于检测的基因标志物有助于提高预测价值,尽管对此尚有争议。

5 基因筛查的时机

实行基因筛查的时机不同,价值也不一样。基因筛查常常可以分为3类:孕前筛查(preconception screening)、产前筛查(prenatal screening)和新生儿筛查(newborn screening)。

孕前筛查、产前筛查和新生儿筛查早已进入临床使用,只是筛查的内容在不断发展和更新。最近,对成人疾病的筛查开始受到注意。但是,这些成人疾病的筛查(如早老性痴呆和遗传性血色病)存在很多争议,主要是预测的价值尚不能完全明确,而且缺乏有效的预防和治疗手段。目前,对普通人群的疾病基因筛查尚处于研究阶段。但在不久的将来,随着知识和技术的进步,这种全面的基因筛查将会很快变为现实。

6 结论

基因筛查是为有潜在患病的风险者提供个体化的检测,并根据检测的结果为受检者提供疾病预防、早期治疗或生育建议。随着科学的发展,越来越多的基因筛查技术会出现,但需要将基因筛查与健康相关的社会、生活习性和环境因素进行比较和考虑[14,15]。在基因筛查的功能尚未彻底明确之前,将基因筛查的作用扩大化是不妥当的,更不能在利益的驱使下把不成熟的基因筛查常规化。政府应该平衡社会的不同观点和需求,对弱势人群给予一定的社会保障,特别是对罕见病患者和家庭进行社会救援,从而实现更大的社会公平化。

即使是针对罕见病的基因筛查,也有许多复杂的问题需要考虑。对于外显率高的单基因疾病,对所有的家庭成员都应该采取基因筛查[16-18]。当公众的科学意识尚未普及时,基因筛查的不良结果可能导致歧视,因此,政府需要制定相应的政策和法规,通过增加医疗机构的遗传咨询服务、基因筛查技术的透明度和公众的参与度,使基因筛查的益处最大化。

参 考 文 献

[1] Bell J. The new genetics in clinical practice[J]. BMJ,1998,

CJPD

7131:618-620.

[2] Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ER. Population screening in the age of genomic medicine[J]. N Engl J Med,2003,1:50-58.

[3] Baker T. Genetics and public health: need for information, integration and infrastructure[M]. Washington, DC: American State and Territorial Health Officers,1998.

[4] Little J, Khoury MJ, Bradley L, et al. The human genome project is complete. How do we develop a handle for the pump[J]? Am J Epidemiol, 2003,8:667-673.

[5] McLean S. Genetic screening programs. In: Cooper D, editor. Nature encyclopaedia of the human genome[M]. New York: MacMillan Publishers Ltd,2003.

[6] Qureshi N, Modell B, Modell M. Timeline: raising the profile of genetics in primary care[J]. Nat Rev Genet, 2004,10:783-790.

[7] Sharp RR, Yudell MA, Wilson SH. Shaping science policy in the age of genomics[J]. Nat Rev Genet, 2004,4:311-316.

[8] Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, et al. Guiding policy decisions for genetic screening: developing a systematic and transparent approach [J]. Public Health Genomics, 2009, Epub ahead of print, DOI:101159/000272898.

[9] Vogelstein B, Kinzler KW. The genetic basis of human cancer[M]. 2nd ed. Columbus: McGraw Hill Inc, 2002.

[10] The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls[J]. Nature, 2007,7145:661-678.

[11] McKusick VA. Mendelian inheritance in man. Catalogs of human genes and genetic disorders[M]. 12th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press,1998.

[12] Kue Young T. Population health: concepts and methods [M]. Oxford: Oxford University Press, 1998.

[13] Harper PS, Lim C, Craufurd D. UK Huntington's Disease Prediction Consortium. Ten years of presymptomatic testing for Huntington's disease: the experience of the UK Huntington's Disease Prediction Consortium[J]. J Med Genet, 2000, 8:567-571.

[14] Clarke A. Population screening for genetic susceptibility to disease[J]. BMJ, 1995,6996:35-38.

[15] World Health Organization. World health report 2002: reducing risks, promoting healthy life [R]. Geneva: World Health Organization, 2002.

[16] Alper JS, Beckwith J. Distinguishing genetic from non-genetic medical tests: some implications for antidiscrimination legislation[J]. Sci Eng Ethics, 1998,2:141-150.

[17] Andermann AA, Watson EK, Lucassen AM, et al. The opinions, expectations and experiences of women with a family history of breast cancer who consult their GP and are referred to secondary care [J]. Community Genet, 2001,4:239-243.

[18] Harper S, Clarke A. Genetics, society and clinical practice [M]. Oxford: BIOS Scientific Publishers,1997.

CJPD

读者 · 作者 · 编者

本刊对作者署名的要求

作者姓名在文题下依次排列,在编排过程中不应再做更动;作者单位按照邮政编码、所在省市县、单位全称、具体科室的顺序列于文题下方。作者应是:① 参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者;② 起草或修改论文中主要观点或其他主要内容者;③ 能对编辑部的修改意见进行核修,在学术方面进行答辩,并最终同意该文发表者。以上 3 条均需具备。作者中如有外籍作者应征得本人同意,并附证明信。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部