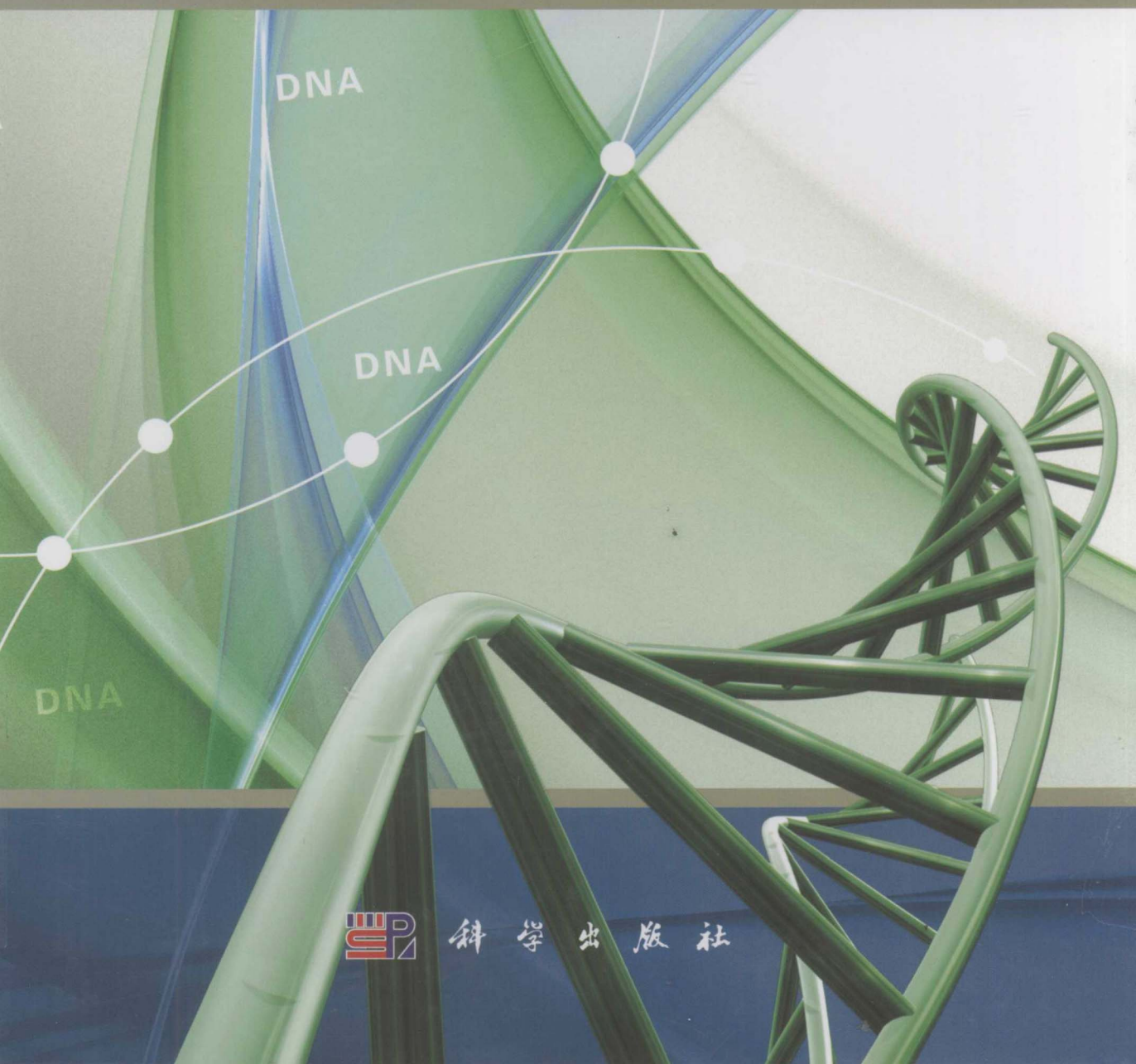


前进英才丛书

遗传病分子生物学

主 编 杨保胜



前进英才丛书
鲍林春前进英才基金资助出版

遗传病分子生物学

主 编 杨保胜
副主编 张艳芳 翟慧娟 董卫华
编著者 (按姓氏拼音排序)
董卫华 谷高玲 李 培
穆灵敏 王 冉 王惠娥
杨保胜 杨宇杰 翟慧娟
张冬杰 张艳芳 赵巍峰

科 学 出 版 社

内 容 简 介

全书共 13 章,重点介绍了发病分子机制比较清楚的 200 多种疾病的分子遗传学及致病突变类型、发病分子机制、分子诊断与防治,包括神经系统、肌肉系统、心血管系统、呼吸系统、血液系统、骨骼系统、消化系统、泌尿系统、生殖系统、内分泌系统疾病、皮肤和眼耳科遗传病等,并通过表格展示了近 3000 种遗传病的基因、基因定位和 OMIM,方便读者查询。

本书可作为我国临床各科、妇幼保健、计划生育及相关生命科学等方面工作者,医药院校教师、研究生和从事分子医学研究和检验工作人员的有益参考书。

图书在版编目(CIP)数据

遗传病分子生物学 / 杨保胜主编. —北京:科学出版社,2012. 1

ISBN 978-7-03-033232-5

I. 遗… II. 杨… III. 遗传病-分子生物学 IV. R596. 03

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 279812 号

责任编辑:胡治国 秦致中 / 责任校对:包志虹

责任印制:刘士平 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012 年 1 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2012 年 1 月第一次印刷 印张:29 1/4

字数:846 000

定价:148.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

建立在人类基因组计划、分子生物学技术和医学实践基础上的基因组医学——以致病基因或疾病相关基因的筛选和克隆为核心,从分子和基因的水平重新认识疾病,将对疾病的诊断、防治产生深远影响。致病或疾病相关基因的筛选克隆和功能研究,为从分子水平上阐明发病机制,寻找根治方法,治疗某些“不治之症”提供可能。对于遗传病,希冀通过基因治疗而达到根治。

为了反映国内外遗传病的分子生物学研究成果和进展,构筑传统医学教科书与基因组医学新知识之间的桥梁,以至于使相对缺乏医学分子生物学知识背景的人能了解和阅读最新的研究成果,并推进分子生物学理论和技术在临床上的应用。我们组织了在科研、教学、医疗一线的国内外数名博士生导师、教授和博士,历经4年时间,收集整理了至2011年8月为止的国内外遗传病的分子生物学方面的主要研究成果和进展,并结合自己的研究和所积累的实践经验编著成本书。

本书共有13章,重点介绍了发病分子机制比较清楚的200多种疾病的分子遗传学及致病突变类型、发病分子机制、分子诊断与防治,包括神经系统、肌肉系统、心血管系统、呼吸系统、血液系统、骨骼系统、消化系统、泌尿系统、生殖系统、内分泌系统疾病、皮肤和眼耳科遗传病等,并通过表格展示了近3000种遗传病的基因、基因定位和OMIM,方便读者查询。虽然本书有13章,但未能包含遗传病的分子生物学的全部。我们着眼于选择最近取得实质性进展的疾病以及存在领域鸿沟的疾病。在每章末尾的参考文献和网站对读者具拓展知识的目的,特别有价值的来源是在线人类孟德尔遗传(OMIM)。

本书资料新、内容丰富、讲解翔实准确。本书可作为我国临床各科、妇幼保健、计划生育及相关生命科学等方面工作者,医药院校教师、研究生和从事分子医学研究和检验工作人员的有益参考书。将为我国临床、妇幼、计生一线实验室开展基因诊断、产前诊断和遗传咨询提供参考,有利于做好优生优育工作。本书也可被推荐作为培养我国新一代青年医学专家及医务工作者继续教育的教科书。

我们在编写本书过程中曾受到中国优生科学协会副会长、复旦大学上海医学院左伋教授的指导,得到许多国内知名医学专家的指点,德国耶拿大学林俊堂博士、美国加州大学的李超堃博士,对本书的编写提出了许多宝贵意见,并审阅了部分章节,在此特表谢意。由于分子遗传医学发展迅速,新内容不断出现,加之编著者水平限制,书中难免有不足之处,恳请前辈、同仁和广大读者不吝指正,以便再版时修订。

杨保胜

2011年9月于新乡

目 录

前言

主要缩略语表

第1章 遗传病概述 (1)

第一节 遗传病的概念和特征 (1)

一、遗传病的概念 (1)

二、遗传病的特征及一般体征 (1)

三、遗传病的鉴别 (2)

第二节 遗传病的分类及传递方式 (3)

一、单基因遗传病 (3)

二、多基因遗传病 (5)

三、染色体病 (5)

四、线粒体遗传病 (6)

五、体细胞遗传病 (6)

六、表观遗传病 (6)

第三节 遗传病对人类的危害 (6)

一、遗传病对人类危害的概述 (6)

二、各种遗传病的危害程度及遗传病的分级 (7)

第四节 遗传病的分子生物学研究与应用领域 (8)

一、分子生物学与人类遗传病 (8)

二、遗传病的分子生物学研究与应用领域 (9)

第五节 遗传病与互联网 (10)

一、与遗传病相关的国内网站 (10)

二、与遗传病相关的国外网站 (10)

三、有关遗传病的数据资源库 (12)

第2章 神经系统遗传病的分子生物学 (15)

第一节 遗传性共济失调 (15)

一、脊髓小脑共济失调 (16)

二、Friedreich 共济失调 (20)

三、遗传性痉挛性截瘫 (21)

四、其他常见的遗传性共济失调 (24)

第二节 亨廷顿舞蹈病 (25)

第三节 阿尔茨海默病 (28)

第四节 神经系统遗传性代谢病 (32)

一、氨基酸代谢病和有机酸代谢病

..... (32)

二、糖代谢异常疾病 (41)

三、溶酶体储积症 (44)

四、核酸代谢异常疾病 (54)

五、铜代谢紊乱疾病 (55)

六、过氧化物酶体病 (55)

第五节 常染色体遗传性脑动脉病伴皮

质下梗死和脑白质病 (57)

第3章 遗传性肌肉疾病的分子生物学

..... (78)

第一节 肌养蛋白缺陷型肌营养不良

..... (78)

一、Duchenne/Becker 型肌营养不良

..... (78)

二、X-连锁扩张型心肌病 (83)

第二节 非肌养蛋白缺陷的进行性肌

营养不良 (83)

一、肢带型肌营养不良 (83)

二、先天型肌营养不良 (87)

三、面肩胛型肌营养不良 (91)

四、眼咽肌型肌营养不良 (92)

第三节 强直性肌营养不良 (92)

第四节 骨骼肌离子通道性疾病 (94)

一、先天性肌强直 (94)

二、先天性副肌强直 (96)

三、低钾性周期性麻痹 (96)

四、高钾性周期性麻痹 (98)

五、正常血钾性周期性麻痹 (98)

第五节 先天性肌无力综合征 (99)

第六节 脊肌萎缩症 (101)

第4章 心血管系统遗传病的分子生物

学 (104)

第一节 家族性高胆固醇血症 (104)

一、常染色体显性遗传高胆固醇

血症 (104)

二、家族性高胆固醇血症样表型	(107)	第三节 囊性纤维化	(192)
第二节 遗传性心肌病	(109)	第四节 肺泡表面活性物质缺乏引起的疾病	(194)
一、家族性肥厚型心肌病	(109)	一、肺泡表面活性物质缺乏与肺疾病概述	(194)
二、家族性扩张型心肌病	(113)	二、肺泡表面活性物质的分子遗传学	(195)
第三节 长 Q—T 间期综合征	(118)	三、遗传性 SPB 缺乏	(196)
第四节 短 Q—T 间期综合征	(123)	四、特发性肺纤维化	(196)
第五节 动脉粥样硬化	(124)	第五节 支气管哮喘	(197)
第六节 原发性高血压	(132)	第 7 章 消化系统遗传病的分子生物学	(204)
第七节 先天性心脏病	(138)	第一节 消化系统遗传性代谢病	(204)
一、单纯型先天性心脏病	(139)	一、酪氨酸血症 I 型	(204)
二、染色体畸变引起的先天性心脏病	(143)	二、异戊酸血症	(205)
三、单基因突变引起的先天性心脏病	(143)	三、中链脂酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症	(206)
第 5 章 血液系统遗传病的分子生物学	(150)	四、尿素循环疾病	(206)
第一节 血红蛋白病	(150)	五、Wolman 病	(208)
一、血红蛋白的组成、结构和遗传控制	(150)	第二节 黄疸	(209)
二、异常血红蛋白病	(150)	一、遗传性非结合型高胆红素血症	(209)
三、地中海贫血	(153)	二、遗传性结合型高胆红素血症	(211)
第二节 凝血异常疾病	(160)	第三节 遗传性息肉综合征	(212)
一、血友病 A	(161)	一、家族性结肠息肉病	(212)
二、血友病 B	(163)	二、Gardner 综合征	(215)
三、血管性假血友病	(165)	三、Turcot 综合征	(216)
第三节 遗传性球形红细胞增多症	(167)	四、Peutz-Jeghers 综合征	(217)
第四节 遗传性红细胞酶病	(168)	第四节 遗传性非息肉病性大肠癌	(218)
一、G6PD 缺乏症	(169)	第五节 遗传性胰腺炎	(220)
二、丙酮酸激酶缺乏症	(171)	第六节 肝豆状核变性	(224)
第五节 遗传性卟啉症	(172)	第七节 乙肝病毒易感及肝癌易感基因	(230)
一、先天性红细胞生成性卟啉症	(173)	第 8 章 骨骼系统遗传病的分子生物学	(237)
二、红细胞生成的原卟啉症	(174)	第一节 马凡综合征	(237)
三、急性间歇性卟啉症	(175)	第二节 成纤维细胞生长因子受体异常疾病	(239)
四、迟发型皮肤性卟啉病	(175)	一、颅缝早闭综合征	(240)
第六节 母婴血型不合疾病	(176)	二、侏儒症	(242)
第七节 阵发性睡眠性血红蛋白尿	(179)	第三节 成骨不全病	(244)
第 6 章 呼吸系统遗传病的分子生物学	(189)	第四节 抗维生素 D 佝偻病	(247)
第一节 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症	(189)		
第二节 原发性纤毛运动障碍引起的疾病	(190)		

第五节 其他遗传性骨骼疾病	(248)	二、女性不孕	(324)
一、弯腿性发育不良	(248)	第 11 章 内分泌系统遗传病的分子生物学	(330)
二、Smith-Lemli-Opitz 综合征	(249)	第一节 垂体病	(330)
三、先天性髋关节脱位	(250)	一、生长激素缺乏症	(330)
四、先天性马蹄内翻足	(251)	二、遗传性垂体性尿崩症	(334)
五、矮小症	(252)	三、儿童早老症	(335)
六、脊柱骨骺发育不良	(253)	第二节 甲状腺与甲状旁腺疾病	(337)
七、多发性软骨性外生疣	(256)	一、Graves 病	(337)
八、多指症	(257)	二、家族性甲状腺肿	(339)
九、并指症	(258)	三、甲状腺素结合球蛋白缺乏症	(340)
十、短指(趾)症	(259)	四、原发性甲状旁腺功能亢进症	(340)
十一、强直性脊椎炎	(261)	五、原发性甲状旁腺功能减退症	(343)
第 9 章 泌尿系统遗传病的分子生物学	(270)	六、多发性内分泌瘤 2 型	(344)
第一节 多囊肾	(270)	第三节 自身免疫性内分泌腺综合征	(347)
一、成人多囊肾病	(271)	第四节 糖尿病	(348)
二、婴儿多囊肾	(273)	一、1 型糖尿病	(349)
第二节 Alport 综合征	(274)	二、2 型糖尿病	(351)
第三节 遗传性肾性尿崩症	(278)	三、线粒体基因突变糖尿病	(356)
第四节 Wilms 瘤	(281)	四、青少年发病的成人型糖尿病	(359)
第五节 良性家族性血尿	(284)	第 12 章 遗传性皮肤病的分子生物学	(368)
第六节 Fabry 病	(285)	第一节 大疱性皮肤病	(368)
第七节 指甲-髌骨综合征	(286)	一、单纯型大疱性表皮松解症	(369)
第八节 青少年型肾消耗病-髓质囊性病综合征	(287)	二、交界型大疱性表皮松解症	(372)
第九节 遗尿症	(289)	三、营养不良型大疱性表皮松解症	(374)
第 10 章 生殖系统遗传病的分子生物学	(296)	第二节 癌前基因突变引起的皮肤病	(377)
第一节 两性畸形	(298)	一、白化病	(377)
一、两性畸形的分子基础概述	(298)	二、基底细胞癌综合征	(379)
二、雄激素不敏感综合征	(298)	三、着色性干皮病	(380)
三、先天性肾上腺皮质增生	(300)	四、共济失调毛细血管扩张症	(383)
四、其他性分化异常疾病	(307)	五、Bloom 综合征	(384)
第二节 性早熟疾病	(309)	第三节 获得性皮肤病	(385)
一、McCune-Albright 综合征	(310)	一、银屑病	(385)
二、家族性男性性早熟	(311)	二、硬皮病	(387)
第三节 性腺功能减退	(312)	第四节 其他常见皮肤病	(388)
一、Kallmann 综合征	(312)	一、色素失禁症	(388)
二、Noonan 综合征	(314)	二、结节性硬化	(389)
三、卵巢早衰	(315)		
第四节 不孕不育	(318)		
一、男性不育	(318)		

三、神经纤维瘤病	(390)	八、Leber 遗传性视神经病	(419)
四、鱼鳞病	(391)	九、线粒体 DNA 缺失综合征	(421)
五、先天性外胚层发育不良	(394)	第二节 耳科遗传病	(423)
第 13 章 眼、耳科遗传病的分子生物学	(403)	一、遗传性非综合征性耳聋	(423)
第一节 眼科遗传病	(403)	二、氨基糖苷类抗生素致聋	(431)
一、视网膜色素变性	(403)	三、Waardenburg 综合征	(433)
二、非综合征性先天性白内障	(407)	四、Usher 综合征	(435)
三、高度近视	(412)	五、Pendred 综合征	(437)
四、先天性色觉缺陷	(413)	六、耳硬化症	(438)
五、原发性先天性青光眼	(413)	七、II 型神经纤维瘤病	(439)
六、视网膜母细胞瘤	(416)	中英文索引	(450)
七、Lowe 综合征	(418)		

第1章 遗传病概述

现代科学技术的进步推动了生命科学和医学科学的飞速发展,人类对于疾病发生、发展本质的认识不断深入。目前认为绝大多数疾病的发生、发展和转归都是内在(遗传)和外在(环境)的因素共同作用的结果。

遗传与变异是生物界存在的极其复杂的生命现象,是一切生命活动的基本规律。遗传(heredity)是生命有机体在生殖过程中所表现出来的亲代与子代间的相似现象。遗传是高度稳定的,但这种稳定性又是相对的。亲子之间仅仅是相似,而不会完全相同,这种同种个体(亲代与子代、子代与子代)之间的差异称为变异(variation)。遗传的稳定性使物种生生不息,世代相传。变异是生命进化的基础,没有变异就没有基因的发现。人体的发育、分化是细胞中的DNA分子所携带的遗传信息依照精确的时空程序与环境相互作用、逐步表达的结果。当遗传信息改变表达程序而出现错误时,就会导致人体某些器官结构和功能的异常,从而引发疾病乃至死亡。

第一节 遗传病的概念和特征

一、遗传病的概念

遗传病(genetic disease)是指由于人体细胞(生殖细胞或受精卵)内的遗传物质发生突变(基因突变和染色体畸变)所引起的一类疾病,这类疾病的发生需要一定的遗传基础,并按一定的方式传递给后代。目前有人根据肿瘤的基础是特定的体细胞内出现DNA的特异性克隆性改变,认为肿瘤也是一种遗传病,或者说是体细胞遗传病。近年来发现的“在没有DNA序列变化的基础上,基因表达的可遗传性的改变”,揭示表观遗传信息的异常还导致了大量疾病的发生。

二、遗传病的特征及一般体征

1. 遗传病的特征 遗传病除了遗传物质

的改变外,还有以下6个特点:

(1) 垂直传递:遗传病在上下代之间一般呈垂直传递。而环境因素所致的疾病,如感染性疾病和营养性疾病,往往是“水平方向”的传播。垂直传递的特征并非在所有遗传病的家系中都可观察到,有些遗传病,特别是染色体病患者,由于活不到生育年龄,以致观察不到垂直传递的特征。

(2) 先天性和终生性:大多数遗传病表现为先天性和终生性。而某些遗传病到一定年龄才发病,如白化病婴儿刚出生时就表现有“白化”症状,而Huntington舞蹈病往往在35岁以后才发病。

(3) 家族聚集性:遗传病往往具有家族性的特点。家族性是疾病的发生所具有的家族聚集性,如Huntington舞蹈病常表现为亲代与子代间代代相传。

(4) 基因与环境互作决定表型:遗传病的发生遵从“基因+环境条件→表现型”的规律,其中的“基因”主要指遗传物质在数量、结构和功能上发生的改变。

(5) 亲代和子代中按一定比例出现:遗传病患者在亲代和子代中往往以一定数目的比例出现,即患者与正常成员之间有一定的数量关系,但也有散发的情况。

(6) 同卵双生同时患遗传病的概率高于异卵双生:同卵双生比异卵双生同时患遗传病的概率大。

2. 遗传病的一般体征和临床表现 目前已知的遗传性疾病有6000多种,各种遗传病的体征差别很大,但有下列体征之一者,可能为遗传病:①发育迟缓与智力低下;②先天畸形,包括先天性骨骼畸形、先天性四肢畸形、先天性眼畸形、小头或大头;③特异面容,五官异常;④精神状态异常;⑤肌肉疾病,包括肌张力过高或过低、肌肉萎缩,多表现在四肢、肩胛部和腰部;⑥四肢震颤,共济失调;⑦严重贫血,久治无效;⑧皮肤病变或颜色异常,久治无效;

⑨先天性耳聋;⑩先天性视力低下。

染色体病有一些临床表现可作为诊断的线索,包括:①患者一般有先天性多发畸形,智力发育和生长发育迟缓,有的还有特异的皮肤纹理改变。染色体异常的胚胎,大部分将流产或死产;②性染色体异常的患者会表现出内、外生殖系统的异常或畸形及生育功能障碍等,如性腺发育不全、副性征不发育、外生殖器畸形(尿道下裂和阴蒂肥大)、男子女性型乳房等。

各种先天性代谢缺陷患者其临床表现虽多种多样,但也有共同特征,主要共有表现为:①神经系统:智能障碍、激惹或淡漠、惊厥、运动障碍、嗜睡昏迷和肌张力改变等;②消化系统:喂养困难、食欲不振、恶心呕吐、黄疸、肝大、腹胀腹泻和肝功能异常等;③代谢紊乱:低血糖、高氨血症、代谢性酸中毒、铜中毒和乳酸酸中毒等;④呼吸循环:呼吸窘迫、心力衰竭和心律异常等;⑤此外还有容貌异常、毛发皮肤色素改变、尿液的特殊气味、贫血、发绀、白内障和晶状体异位等。

三、遗传病的鉴别

(一) 遗传病与非遗传性先天性疾病的识别要点

遗传病的一般表现包括:①一般有家族聚集性;②有血缘关系的亲属中常有同样疾病患者;③不同年龄均可发病;④患病时间长,久治不愈;⑤母孕期无不良环境因素接触史;⑥母孕期没有致畸病原体感染或服药不当。

非遗传性先天性疾病的一般表现包括:①一般无家族聚集性;②有血缘关系的亲属中一般无同样疾病患者;③出生时即表现症状;④母孕期长期接触不良环境致畸因素;⑤母孕期服药不当;⑥母孕期感染风疹病毒、巨细胞病毒和弓形虫等,或其他致畸病原体感染;⑦父母酗酒、嗜烟;⑧孕妇患影响胎儿正常发育的慢性病。

(二) 遗传病的鉴别

要准确鉴别遗传病,必须注意区分以下几类疾病。

1. 遗传病与先天性疾病 临床上一般将婴儿出生时就表现出来的疾病称先天性疾病(congenital disease)。虽然大多数遗传病在婴儿出生时就显示出症状或缺陷,如白化病、多指(趾)症、唐氏综合征等;但先天性疾病不都是遗传病,有许多先天性疾病不是遗传因素引起的,而是孕期接触有害环境因素(如妊娠早期感染风疹病毒)导致,比如孕妇接触有毒化学物质可使婴儿出生时患先天性心脏病或先天性白内障,服用药物不当可引起畸胎等,这些是非遗传性先天性疾病。有些临床表现相同的先天性疾病,有的是遗传因素引起的,属遗传病;有的是不良环境因素引起的,属非遗传性先天性疾病。如神经管缺陷、唇裂、腭裂、先天性心脏病等,既有遗传性的,也有非遗传性的。

2. 遗传病与家族性疾病 家族性疾病(familial disease)是指表现出家族聚集现象的疾病,即一个家庭中有两个以上成员罹患同样疾病。尽管大多数的遗传病表现有家族性,但家族性疾病并非都是遗传病。同一家族的各个成员,由于生活条件相似,可以引起一个家族中多个成员都患某种疾病,如饮食中缺乏维生素A可使一家多个成员患夜盲症,不良环境因素引起的地方性甲状腺肿大等。而且有许多散发性(sporadic)遗传病并无家族史,如常染色体隐性遗传病和染色体病等。从理论上讲,遗传病都有家族性。但由于基因新的突变,或基因传递机会,使遗传病在一个家系中仅出现一个患者,为散发性遗传病。有些非遗传性疾病的临床表现与某种遗传病的临床表现完全相同,这种现象称为表型模拟(cophenotype)。例如非遗传性糖尿病,非遗传性先天性耳聋等。

3. 遗传病与后天性疾病 后天性疾病(acquired disease)是指婴儿出生时正常,在以后发育过程中逐渐形成的疾病。大多数后天性疾病是由于病原体感染、外伤或其他外界因素引起的非遗传性疾病,如肝炎、肺结核和外伤等。遗传病多为先天性疾病,但有些遗传病出生时不表现,发育到一定年龄才表现出来,这些遗传病称为迟发性(late onset)遗传病,

表现为后天性。如成年多囊肾,通常在30岁左右发病;银屑病,一般4~5岁以后发病;精神分裂症一般15岁以后发病。所以,后天性疾病也并非不是遗传病。

4. 先天畸形与遗传性综合征 先天畸形(congenital malformation)是指出生后身体某些系统或器官具有解剖学异常,不包括显微镜下形态异常或代谢缺陷。先天畸形的发生原因不外遗传因素、环境因素和两者的相互作用。遗传性综合征(genetic syndrome)是指由遗传因素引起的胎儿出现多种畸形症状,这一群症状和体征为畸形综合征。由遗传因素引起的,伴有畸形综合征的遗传病为遗传性综合征,属于遗传病,如马方综合征、唐氏综合征等。

第二节 遗传病的分类及传递方式

遗传病的种类繁多,目前除临床上按人体系统分类外,一般按照遗传物质的突变方式及传递规律进行如下分类。

一、单基因遗传病

(一) 单基因遗传病的一般传递方式

单基因遗传病简称单基因病(single-gene disorder),是指主要受一对等位基因控制而发生的遗传病,其传递方式遵从孟德尔定律。习惯上根据致病基因所在染色体和等位基因显隐关系的不同,将单基因病分为下列5种类型。

1. 常染色体显性遗传病 一种性状或疾病受常染色体上的显性基因控制,这种遗传方式称为常染色体显性(autosomal dominant, AD)遗传。AD遗传病的系谱特征为:①患者双亲中常有一方是患者,系谱中可看到每代均有患者;②男女患病机会均等,患者的同胞及子女都有1/2的发病风险。由于各种复杂的原因,杂合子有可能出现不同的表现形式,因此可将AD遗传进一步分为完全显性、不完全显性、不规则显性、共显性和延迟显性等几种不同形式。常见且重要的AD遗传病有家族

性高胆固醇血症Ⅰa型、Huntington病和神经纤维瘤等。

2. 常染色体隐性遗传病 控制某种性状或疾病的基因位于常染色体上,该基因表现为隐性,这种遗传方式称为常染色体隐性(autosomal recessive, AR)遗传。AR遗传病的系谱特征为:①患者的双亲表型正常,但都是携带者;②患者同胞中约有1/4发病,男女发病机会均等;③患者常常是散发的;④近亲婚配时,子代中发病风险增高。常见且重要的AR遗传病有先天性聋哑(AR型)、苯丙酮尿症、镰形细胞贫血和白化病等。

3. X连锁显性遗传病 控制一种性状或疾病的基因位于X染色体上,其性质又是显性的,这种遗传方式称为X连锁显性(X-linked dominant, XD)遗传。XD遗传病的系谱特征为:①系谱中女性患者多于男性患者,前者病情往往较后者轻;②患者双亲中,必有一方是本病患者;系谱中常可见连续几代都有患者;③男性患者的女儿都发病,儿子都正常;女性患者后代中,子女将各有1/2可能发病。常见且重要的XD遗传病有抗维生素D佝偻病、遗传性肾炎等。

4. X连锁隐性遗传病 控制一种性状或疾病的基因位于X染色体上,其性质为隐性,这种遗传方式称为X连锁隐性(X-linked recessive, XR)遗传。XR遗传病的系谱特征为:①系谱中男性患者远多于女性患者;②双亲无病时,儿子可能发病,女儿不会发病;儿子如发病,其母为肯定携带者,男性患者同胞再发风险为1/2。常见且重要的XR遗传病有红绿色盲、DMD型肌营养不良和血友病A等。

5. Y连锁遗传病 控制一种性状或疾病的基因位于Y染色体上,该基因随Y染色体的传递而传递,这种遗传方式称Y连锁(Y-linked, YL)遗传。Y连锁遗传方式表现为男性向男性的传递,系谱中仅有男性患者。Y连锁遗传病主要有无精子症、Y连锁视网膜色素变性等。

(二) 单基因遗传病的非典型遗传

由于遗传背景或环境等因素的影响,某些突变基因的传递存在非典型遗传和不符合孟

德尔遗传的例外情况。非孟德尔遗传方式在人类疾病的遗传中所占比例不大,是对孟德尔遗传学的补充,丰富和深化了遗传学理论,提供了理解疾病遗传与调控的新途径。了解这些例外情况,将有助于辨证地认识和解决临床上遇到的单基因病的问题。

1. 不完全显性遗传 在AD遗传中,杂合体的隐性基因也有一定程度的表达,使杂合体的表型介于显性纯合体与隐性纯合体的表型之间,称为不完全显性(incomplete dominance)。以这种方式遗传的性状和疾病有软骨发育不全和家族性高胆固醇血症Ⅰa型等。

2. 不规则显性遗传 在一些AD遗传的疾病中,杂合体的显性基因由于某种原因不表现出相应的显性性状,或即使表现显性性状,但表现(病情)程度不同,使显性性状的传递不规则,称为不规则显性(irregular dominance)遗传。

在不规则显性遗传中,用外显率和表现度来衡量显性基因在杂合状态下是否表达及表达的程度。所谓外显率(penetrance)是指在具有某一显性基因(在杂合状态下)或纯合隐性基因的群体中,这些基因能够表达相应表型的个体数占群体总人数的百分率。外显率如果为100%时,称为完全外显,低于100%时称为不完全外显(incomplete penetrance)或外显不全。

显性致病基因在杂合状态下除了外显率的差异外,还有表现度的不同。外显率和表现度是两个不同的概念。外显率是说明致病基因表达或不表达、有多少致病基因表达出来的问题;表现度(expressivity)则是指一种致病基因的表达或外显的程度。在不同家系之间,甚至在同一家系的不同患者之间,都存在较大的表型差异。临床可用轻度、中度和重度来描述。

3. 共显性遗传 位于常染色体上的等位基因,有些彼此之间没有显性和隐性的区别,在杂合状态时两种基因的作用都能完全表达出来,各自独立地产生基因产物,这种遗传方式称为共显性遗传(codominant inheritance)。ABO血型系统、MN血型系统和人类白细胞抗

原(HLA)系统的遗传方式都是典型的共显性遗传。

4. 延迟显性 在AD遗传中,携带有显性致病基因的杂合体,有的在出生后并不立即表现出来相应的症状,而是个体发育到一定年龄后,致病基因控制的性状才表现出来,这种显性遗传方式称为延迟显性(delayed dominance)。如家族性高胆固醇血症Ⅰa型杂合子男性平均43岁发病,女性杂合子平均53岁发病,而致病基因纯合子一般在4~5岁就表现为冠心病等症状。

5. 从性遗传与限性遗传 从性遗传(sex-influenced inheritance)是指位于常染色体上的基因由于个体性别差异而造成的表达比例不同或表达程度不同的现象。如男性杂合体秃顶患者一般在35岁出现秃顶,女性只有纯合体才出现较轻的脱发症状。限性遗传(sex-limited inheritance)指一些控制遗传性状的基因在常染色体上,由于基因表达的性别限制,只在一种性别表现。如子宫阴道积水是由常染色体隐性基因决定的,只在女性纯合体才表现。

6. 基因的多效性与遗传异质性 多效性(pleiotropy):是指一个基因可以决定或影响多个性状。如半乳糖血症患者既有智力低下,还表现有黄疸、腹水、肝硬化等,甚至还可出现白内障。

遗传异质性(genetic heterogeneity)是指表型相同的个体,具有不同基因型或不同的遗传基础。一种性状可以由多个不同的基因控制,由于遗传基础不同,其遗传方式、发病年龄、病情严重程度及复发风险等可能不同。如先天性聋哑存在明显的遗传异质性,导致耳聋的遗传物质突变(如基因突变、线粒体DNA突变或染色体畸变等)估计有几百种,其中大部分的非综合征性耳聋为单基因病,已定位的非综合征性遗传性耳聋基因位点包括29多个AD遗传基因、30多个AR遗传基因、3个XR遗传基因、5个既表现为AD又表现为AR遗传基因。

7. 遗传印记 同一基因的改变,由于亲代的性别不同传递给子女时其表达可能不相同,引起不同的效应,产生不同的表型的现象称为

遗传印记(genetic imprinting)。如 Huntington 病的致病基因如是从母亲传来,则子女的发病年龄与母亲的发病年龄相同且病情较轻;如致病基因是从父亲传来,则子女的发病年龄要比父亲的发病年龄提前且病情较重。

8. 遗传早现 遗传早现(genetic anticipation)是指一些遗传病在连续几代的遗传中,发病年龄提前而且病情严重程度增加的现象。

二、多基因遗传病

多基因遗传是指生物和人类的许多表型性状由不同座位的较多基因协同决定,每对基因的表型效应是微小的,但各对基因的作用累加起来就会产生一个明显的表型效应。如人类的身高、体重和血压等均属多基因遗传性状。一些常见的先天畸形或常见病(如糖尿病等)它们的发生都有一定的遗传基础,常表现出家族聚集倾向,这类由多对微效基因和环境因素双重影响所引起的一类疾病称为多基因遗传病(polygenic disease)。

1. 易患性与发病阈值 易患性(liability)是指在多基因遗传病的发生中,遗传因素和环境因素共同作用并决定一个个体是否易患某种遗传病的可能性。易患性高,个体发病的可能性就高,反之则低。当一个个体的易患性达到一定程度,即阈值,这个个体就要患病。阈值(threshold)代表在一定条件下患病所必需的、最低的易患基因的数量。

2. 遗传率 在多基因病中易患性的高低受遗传因素和环境因素的双重影响,其中遗传因素所起作用的大小称为遗传率(heritability)。一种遗传病如果完全由遗传因素决定,其遗传率是 100%。如遗传率高达 70%~80%,表明其遗传基础在决定易患性变异和发病上起着重要作用;如遗传率为 30%~40%,表明在决定易患性变异和发病上,环境因素有重要作用。

3. 多基因遗传病复发风险的估计 复发风险的估计需要从以下几个方面综合分析:①根据群体发病率、遗传率可估计患者一级亲属的发病风险;②再发风险随亲属级别降低而迅速降低;③家庭中同一种病患者人数越多,再发风险越高;④患者病情越严重,再发风险

率越高;⑤在发病率有性别差异的多基因遗传病中,发病率低的性别患者,其一级亲属发病风险高;相反,发病率高的性别患者,其一级亲属发病风险低。

三、染色体病

先天性染色体数目异常或结构畸变引起的疾病称为染色体病(chromosomal disorder)。染色体畸变(chromosome aberration)是指体细胞或生殖细胞内染色体发生的异常改变。染色体畸变可分为数目畸变和结构畸变两大类,其中数目畸变又可分为整倍性改变和非整倍性改变两种;结构畸变主要有缺失、重复、易位和倒位等。染色体数目畸变和结构畸变涉及染色体或染色体节段上基因群的增减和位置的转移,其实质是使遗传物质发生了改变,都可以导致染色体异常综合征,也称为染色体病。

现已发现人类染色体数目异常和结构畸变近万种,染色体异常综合征 100 余种。染色体病的一般临床特征是:①患者一般均有先天性多发畸形、智力发育和生长发育迟缓,有的还有特异的皮肤纹理改变。染色体异常的胚胎,大部分将流产或死产;②性染色体异常的患者会表现出内、外生殖系统的异常或畸形及生育功能障碍等,如性腺发育不全、副性征不发育、外生殖器畸形(尿道下裂和阴蒂肥大)、男子女性型乳房等。染色体病可根据染色体类型不同分为常染色体病和性染色体病两大类。

常染色体病(autosomal disease)是由于 1~22 号常染色体发生数目异常或结构畸变而引起的疾病,约占染色体病的 2/3。根据染色体畸变的特点可以分为三体综合征、单体综合征、部分三体综合征、部分单体综合征和嵌合体等。临床上比较常见的常染色体病有唐氏综合征(Down syndrome)、18 三体综合征、13 三体综合征和 5p⁻猫叫综合征等。

X 染色体或 Y 染色体在数目或结构上发生异常可导致性染色体病的发生。性染色体病的数量占染色体病的 1/3,这类疾病的主要特征是性发育不全或两性畸形,有时也伴有智

力低下、各种畸形和行为异常等。大多数性染色体病患者在婴儿或儿童期没有明显的临床表现,发病的程度也大多没有常染色体病严重。临床上比较常见的性染色体病有 Klinefelter 综合征(先天性睾丸发育不全综合征)、Turner 综合征(性腺发育不全)、XYY 综合征(超雄综合征)和 X 三体综合征等。

四、线粒体遗传病

由于线粒体内的 DNA 突变所引起的疾病称为线粒体遗传病(mitochondrial genetic disorders)。线粒体遗传病表现为母系遗传(maternal inheritance)和异质性 2 个特征:①母系遗传:只有母亲将其 mtDNA 传递给儿子和女儿,因为精子不向受精卵提供线粒体;②异质性:一个细胞里通常有上千个 mtDNA 拷贝,在突变 mtDNA 和正常 mtDNA 共存的细胞中,mtDNA 在细胞内的复制和分离过程中发生遗传漂变,被随机分配到子细胞中,可导致子细胞出现三种基因型:纯合的突变 mtDNA、纯合的正常 mtDNA、突变和正常 mtDNA 的杂合。

线粒体病发病有一阈值,如 Leber 遗传性视神经病,只有当异常的 mtDNA 超过阈值时才发病。女性携带者的细胞内突变的 mtDNA 未达到阈值时不发病,但可将突变 mtDNA 传递到下代,如子代突变 mtDNA 超过阈值就会发病。女性患者细胞内 mtDNA 同样可能存在杂合性,子女中得到较多突变 mtDNA 的个体发病,得到较少的病情较轻或不发病。

五、体细胞遗传病

体细胞遗传病(somatic cell disease)只在特异的体细胞中发生,体细胞基因突变是此类疾病发生的基础。基因突变在细胞水平上传递,不在个体之间传递,不遗传给下一代,即 DNA 异常仅发生于特定的体细胞中所引起的一类疾病。这类疾病包括恶性肿瘤、白血病、自身免疫缺陷病以及衰老等。在经典的遗传病中,并不包括这一类疾病。各种肿瘤的发生中都涉及特定组织中的染色体、癌基因和肿瘤抑制基因的变化,所以是体细胞遗传病。一些

先天畸形也属于体细胞遗传病。

六、表观遗传病

表观遗传病(epigenetic disease)是由表观遗传修饰异常而导致的疾病。表观遗传学(epigenetics)主要研究在没有 DNA 序列变化的基础上,基因表达的可遗传性的改变。在哺乳动物生长发育中有两次基因组重编程均与大规模的表观遗传修饰改变有关。表观遗传修饰方式主要包括 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化等,同时,非编码 RNA 也参与了表观遗传修饰的调节,在早期胚胎发育中表观遗传修饰起着重要的作用。染色质重塑复合物、组蛋白修饰酶的突变均和转录调控、DNA 甲基化、DNA 重组、细胞周期、DNA 的复制和修复的异常相关,这些异常可以引起生长发育畸形,智力发育迟缓,甚至导致癌症。

第三节 遗传病对人类的危害

一、遗传病对人类危害的概述

随着科学的进步和医疗技术的提高,感染性疾病、营养缺乏病及由环境因素引起的疾病已得到或基本得到控制,临床病种的构成发生了质的变化,遗传病及由遗传与环境共同作用所致的疾病,已成为临床常见而多发的病种。医生在临床实践中所遇到的一些问题,如某些疾病的病因和防治等,常需要用遗传学的理论和方法才能得以解决。医学遗传学已成为现代医学中一个十分活跃的领域。究其原因,主要是由于遗传病严重地威胁着人类的健康和生命,遗传病对人类的危害已变得愈来愈明显,影响着人口素质的提高。从以下几个方面可看出遗传病对人类危害的概貌。

1. 人类遗传病的病种在不断增长 人群中已认识到的单基因病及异常性状在 1958 年为 412 种,在线人类孟德尔遗传(OMIM)2010 年底(截至 2010 年 12 月 31 日)记载的遗传病、遗传性状及其基因为 20 188 条(其中 1 万多种为人类单基因异常,有临床意义的约有 6000 种,在染色体上已定位的基因有 12 611 个),50

年间遗传病的病种增加近 50 倍。

2. 人群中约有 1/4 以上的人受遗传病所累 人群中有 4%~8% 的人患单基因病, 0.5%~1% 的人患染色体病, 15%~25% 的人受多基因病所累。总的来看, 人群中约有 1/4 以上的人受遗传病所累。

3. 一些严重危害人类健康的常见病已证明与遗传有关 糖尿病、先天性心脏病、原发性高血压、支气管哮喘、精神分裂症和大多数肿瘤等现已被证实为遗传病。如高血压病在我国发病率为 7.7%, 遗传度为 60%~70%; 人群中糖尿病的患病率高达 3%~8%, 糖尿病已成为世界上第五位死亡原因。

4. 在活产儿中有 4%~5% 为遗传所致的缺陷 我国每年约有 1 500 万~2 000 万的婴儿出生, 其中约 1%~2% 有出生缺陷。出生缺陷是一种与遗传、环境及孕妇营养状态紧密相关的疾病, 出生缺陷婴儿中 40% 由遗传因素所致, 另有 40% 由遗传和环境因素所致。在活产婴儿中, 有一些在生长到一定年龄后才发病, 如果把成长后才发病的遗传病也估计在内, 那么有 4%~5% 的婴儿为遗传缺陷所致的病残。

5. 遗传因素所致智力低下和精神病患者数目巨大 我国 0~14 岁儿童中有 1.2% 患有智力低下, 其中出生前原因占 43.7%, 且所致智力低下程度较严重, 其中遗传性疾病占 40.5%。另外, 我国各类精神病患者数量超过 1 亿, 重症患者逾 1 600 万, 其中精神分裂症的遗传度为 80% 左右。

6. 染色体异常是不孕不育的主要原因之一 我国平均每 7~8 对夫妻中就有一对为原发性不育。早孕前期出现的自发流产中约 60% 是由于染色体异常造成的, 早孕后期出现的自发流产中 15%~20% 是由染色体异常所致, 中孕期间的流产 10% 也是由染色体异常造成的。在反复自发流产、死产和原因不明的新生儿死亡中, 双亲之一为平衡易位的风险高达 20%。不孕不育将成为继心脑血管疾病和肿瘤之后的威胁人类健康的第三大类疾病。

7. 每个人平均携带 4~8 个有害基因 在人群中即使未患遗传病的个体, 平均每人也可能携带 4~8 个有害基因。

8. 环境破坏和污染使遗传病发病率升高 环境破坏和污染未能得到及时治理, 使得遗传病发病率有增高的趋势。

9. 营养缺乏诱导基因表达谱改变可引起疾病 营养缺乏引起的疾病, 表面上看似与基因无关, 但研究结果表明营养缺乏诱导人体细胞的基因表达谱改变, 造成细胞、组织、器官和系统的功能异常, 成为疾病发生的真正原因。

10. 人类对感染性疾病和传染病存在遗传易感性 对感染性疾病和传染病的遗传学研究确定了人类对结核、肝炎、艾滋病等存在遗传易感性。而对于致病病原体的遗传学研究则为研究开发更为有效的药物和疫苗提供了极有用的依据。

综上所述, 遗传病给人类带来的危害是巨大的。它除了给患者带来难以治愈的痛苦外, 还给家庭带来沉重的经济负担和精神压力, 而且直接关系到国家、民族的繁荣和昌盛。因此, 要从分子水平了解和掌握遗传病的遗传方式、诊断及预防和治疗的原则, 对遗传病要有足够的重视和充分的认识, 以便更好地开展防治工作。

二、各种遗传病的危害程度及遗传病的分级

(一) 各种遗传病的危害程度

各种严重遗传病的危害程度差异很大, 一般有以下几种情况:

1. 致死性严重遗传病 致死性严重遗传病是指这些疾病的患者存活不到生育年龄即死亡。如 DMD 型假肥大型肌营养不良 4~6 岁发病, 一般 20 岁左右死亡; 黏多糖储积症 I-H 型 2~4 岁发病, 10 岁死亡; 黏多糖储积症 II 型 2~4 岁发病, 青春期前死亡; 黏多糖储积症 III 型 2~4 岁发病, 20 岁前死亡。13 三体综合征, 一般 6 个月内死亡, 个别患者活到 10 岁; 18 三体综合征, 一般 6 岁以内死亡, 个别患者活到 15 岁; 这些遗传病都是致死性的, 存活不到生育年龄即死亡, 对家庭带来沉重的经济负担和精神压力, 但对整个人群素质影响不大。

2. 迟发性严重遗传病 迟发性严重遗传病患者出生时无异常表现, 发育到一定年龄才

表现出症状,患者有生育能力;如肝豆状核变性和脊髓小脑共济失调(SCA)等,尤其是许多迟发的常染色体显性遗传病,发病年龄间期很长,如 Huntington 舞蹈症发病间期为 25~60 岁;脊髓小脑共济失调 1 型(SCA1)在 30~40 岁之间发病,病程缓慢进展,一般在发病 10~20 年后患者完全残疾及至死亡;大多数 SCA23 发病年龄超过 40 岁,一般在 43~56 岁之间,病程进展缓慢;面肩肱型肌营养不良发病间期为 15~60 岁;成年型多囊肾一般在 35~60 岁出现症状,迟的到 70 岁以后才表现出症状。这些疾病的患者未发病以前常结婚生育,传递遗传病基因,对人口先天素质有严重影响,遗传咨询时要特别注意。

3. 不完全外显严重遗传病 不完全外显的严重遗传病是某些显性致病基因携带者本人终身不发病,但可以把致病基因传给子代,使子代发病。如马凡综合征(蜘蛛指趾综合征)、视网膜母细胞瘤等,未外显的致病基因携带者(男女均可)本人不发病,常结婚生育,可以生产相应疾病的患儿。在诊断和遗传咨询时,很容易被忽视,要特别注意。

4. 慢性进行性严重遗传病 有许多遗传病病程发展缓慢,表现为慢性进行性,开始时病情较轻,以后逐渐加重,在病情未加重以前常结婚生育,可能把这种遗传病的致病基因传给子代,使子代患病。如肢带型肌营养不良从发病到致残时间为 4~14 年,一般 20 年后丧失行动能力;少年型家族性进行性脊肌萎缩症,一般 17 岁以后发病;肌阵挛性癫痫,10~20 岁起病,晚期出现精神异常及神经衰弱;视网膜色素变性为进行性可致盲性遗传病。这类疾病都是致残性遗传病,慢性进行性发展。

5. 表现度不同的严重遗传病 有些遗传病,尤其是不完全显性的常染色体显性遗传病的患者之间症状表现轻重程度不同。如成骨发育不全、马方综合征、 α 及 β 珠蛋白生成障碍性贫血等。虽然有些患者本人病情表现轻,但所生子女可能为重型患者。

6. 严重遗传病致病基因携带者 严重 X 连锁隐性遗传病致病基因携带者本人不发病,但其后代可为该种遗传病患者或携带者。如

假肥大型肌营养不良(DMD 或 BMD)和血友病 A 都是 X 连锁隐性致死性或致残遗传病,携带者是女性,本人不患病,但可能生出男性患儿和女性携带者。所以,在遗传咨询时,不能忽视携带者。

(二) 遗传病的分级

遗传病的种类很多,危害程度的差别极大。根据患者的生活能力、社会功能和再发风险可将遗传病分为三级:第一级:患者完全丧失自主生活能力和工作能力,如重度智力低下、遗传性痉挛性截瘫、假肥大型肌营养不良等。第二级:患者有残疾,但仍有一定自主生活能力和一定工作能力,如先天性耳聋、精神分裂症、血友病和软骨发育不全等。第三级:遗传病对患者健康有一定影响,但不影响患者的生活能力和工作能力,如银屑病、鱼鳞病和赘生指等。有些遗传病经治疗,临床症状基本改善,也属于第三级遗传病;例如唇裂、腭裂、髋关节脱位、先天性心血管缺损和腹股沟斜疝等。

第四节 遗传病的分子生物学研究与应用领域

一、分子生物学与人类遗传病

分子生物学(molecular biology)是以生物信息高分子为中心研究生命本质问题的科学。医学分子生物学以分子生物学的基本理论为指导,将日新月异的分子生物学技术用于基础医学和临床医学研究和实践,致力于阐明生物大分子结构、功能、调控机制以及人体各种生理和病理状态的分子机制,推动新的诊断、防治方法的建立以及新的健康理念的发展。分子生物学的发展,已经引领现代医学进入了分子医学时代。

人体各种疾病的发生都有相应的分子基础,即与一种或多种基因的基因型或其表型直接或间接相关。人体的发育、分化是细胞内 DNA 分子所携带的遗传信息依照精确的时空程序与环境相互作用,逐步表达的结果。当遗传信息改变其表达程序而出现错误就会导致

遗传病的发生,如环境因素改变细胞内基因或蛋白质修饰状态,进而改变细胞的功能状态时,就会导致人体某些器官结构和功能异常,导致表观遗传病的发生乃至死亡。

近几年来,已确认了人类2万多个基因中的12 000个和2 000多种致病基因,对人类疾病已有可能进行基因诊断和基因治疗,为从根本上预防遗传性疾病的发生开辟了光辉的前景。

二、遗传病的分子生物学研究与应用领域

遗传病的分子生物学是在分子水平上研究人类遗传性疾病的发生、发展、诊断和治疗,从本质上掌握遗传病的规律及其根本性的防治策略。它是联系基础科学、临床医学和人群相关科学的桥梁。后基因组时代分子医学的第一波浪潮正席卷欧美,若干重大项目已经启动。分子医学的发展将引导人类攻克当今一些致命性疾病的诊断、预防、干预与治疗难题。遗传病的分子生物学是以分子生物学方法解决现代医学重大疑难问题,尤其致力于探索心脑血管疾病、肿瘤、神经疾病(老年性痴呆、脑卒中)等严重威胁人类健康的疾病的分子机制,创建新的治疗方法和药物,直至推向临床应用。

(一) 疾病的分子机制

分子生物学迅猛发展及向医学广泛渗透首先是在基础研究方面,搞清了一些调节细胞行为的分子系统,如肿瘤细胞信号转导的分子基础,一些重要的酶和生物分子的结构功能及其编码基因,癌蛋白、抑癌蛋白及其基因,细胞信息分子如细胞因子和神经肽等。这些知识的积累使人们对疾病发生的分子机制有了更深入的了解。

(二) 疾病的基因诊断

分子水平的诊断主要可分为3类:①单基因疾病的诊断,一般可进行产前诊断或在临床症状出现之前做出诊断,不依赖临床表型;②有遗传倾向的复杂疾病(多基因病)易感基因的筛查,如高血压、冠心病、糖尿病、肥胖和

有些肿瘤等;③传染病的基因诊断。

从广义上讲,大多数疾病都可以从遗传物质的变化中寻找出原因。而从技术上看,只要找到了与疾病相关的基因,基因诊断即可以实现。已经完成的人类基因组计划和正在实施的后基因组计划,将大大加快疾病相关基因的发现与克隆。可以预料,本世纪基因诊断将成为疾病诊断的常规方法。

(三) 疾病的基因治疗

生殖细胞的基因治疗以校正生殖细胞中的缺陷基因为目标,因而是一种更彻底的治疗方式。但其在基础理论、技术水平,以及社会公众的接受程度上尚不成熟,在近期内还没有进入临床治疗的可能。体细胞基因治疗主要是对病变细胞进行基因修饰或替代,因此一般不会影响后代的遗传性状。从目前的实践看,实施基因治疗的患者最多的是肿瘤。主要原因是肿瘤基因治疗的目的比较单纯,只要消灭靶细胞(肿瘤),因此不一定需要外源基因的持续表达;此外,肿瘤病人较多,也易于接受基因治疗。目前用于肿瘤基因治疗的基因种类很多,这些基因导入肿瘤细胞后都不同程度地降低了成瘤性,增强了免疫原性,在实验动物研究中取得了一定的成功,但从临床治疗效果看,肿瘤基因治疗尚未见有令人印象深刻的成功报道。

(四) 疾病的基因预防

遗传病的基因预防包括对有遗传缺陷的胎儿进行产前诊断和选择性人工流产。目前的技术已能对妊娠8周的胎儿进行基因诊断,甚至可进行植入前遗传学诊断(preimplantation genetic diagnosis, PGD)。几千种单基因缺陷的遗传病和更多的多基因缺陷的遗传病,都有可能在胚胎时期获得诊断而被“消灭”在萌芽时期,从而将大大减少家庭和社会的沉重负担。

此外,由于某些肿瘤有明显的家族遗传性,因此基因研究在肿瘤的预防上已有相关报道,如乳腺癌易感基因已被分离出来,从理论上讲对带有这种易感基因的乳腺癌患者的后代预先进行基因替代,就可以预防乳腺癌的发