

人类基因组和白血病的分化、凋亡诱导^{*}

陈 竺

(上海第二医科大学附属瑞金医院 上海 200025)

关键词 人类基因组, 肿瘤, 白血病, 分子医学

人类基因的现代定义为: 合成有功能的人体蛋白质多肽链或 RNA 所必需的全部 DNA 顺序。人类基因组指人体 DNA 所携带的所有遗传信息, 约含 8 万—10 万个基因。1986 年美国科学家率先提出人类基因组计划, 旨在阐明人类基因组 3×10^9 核苷酸的序列, 这一计划于 1990 年正式启动。同时, 欧洲、日本也相继提出了各自的人类基因组计划, 我国于 1993 年启动了《中华民族基因组中若干位点基因结构的研究》。人类基因组计划的意义十分重大, 因为它不仅能通过揭示人类生命活动的遗传学基础而带动整个生命科学的发展, 而且将为 21 世纪的分子医学(基因诊断、基因治疗和基因工程产品开发)奠定基础。

人类基因组计划的提出, 是要从根本上解决肿瘤的分子遗传问题。作为肿瘤重要组成部分的人类白血病, 则因其取材方便, 易于病理学和临床的观察, 成为肿瘤研究的突破点和主要模式之一。现已明确的白血病细胞基本生物学特征是分化受阻、增殖失控和凋亡异常, 导致这些特点的根本原因在于三大类基因即癌基因、抑癌基因和凋亡基因的结构及(或)功能异常。

近年来, 我们在一种类型的人类白血病即急性早幼粒细胞白血病(APL)的分子病理学基础和新型治疗及其原理的研究中取得了若干突破。首先通过对 APL 特异染色体易位 $t(15; 17)$ 和 $t(11; 17)$ 的分子生物学研究, 发现了由 17 号染色体的维甲酸受体基因 $\alpha(RAR\alpha)$ 分别与 15 号染色体的早幼粒白血病基因(PML)和 11 号染色体的早幼粒白血病锌指蛋白基因(PLZF)所形成的 PML- $RAR\alpha$ 和 PLZF- $RAR\alpha$ 。对这两种融合基因的蛋白产物的生物学特性进行了研究, 发现它们均能抑制粒细胞的分化以及抑制细胞凋亡。维生素 A 的一种活性衍生物——全反式维甲酸(ATRA)能够调变 PML- $RAR\alpha$ (见于绝大多数 APL)的功能并诱导白血病细胞分化, 带有 PLZF- $RAR\alpha$ (见于约 1—2% 的 APL)的细胞则对 ATRA 无反应。这些研究从分子水平揭示了 ATRA 临床治疗 APL 有效的机理。有意义的是最近我们发现从中医药学所发掘的三氧化二砷, 能够诱导 APL 细胞凋亡, 而该药在细胞内的靶分子也是 PML- $RAR\alpha$ 。因此, 对白血病和肿瘤的基因组研究, 有可能识别出各种恶性细胞中的特异遗传学改变, 最终将有可能导致基因和基因产物的靶靶疗法, 这一疗法与经典的化疗、放疗和造血干细胞移植联合应用, 必将能从根本上改善白血病的治疗及预后, 造福于人类。