



主管单位:中国科学院
主办单位:中国科学报社
学术顾问单位:
中国人体健康科技促进会
国内统一连续出版物号:CN11-0289

学术顾问委员会:(按姓氏笔画排序)

中国科学院院士 卞修武
中国工程院院士 丛斌
中国科学院院士 朱兰
中国工程院院士 吉训明
中国科学院院士 陆林
中国工程院院士 张志愿
中国科学院院士 陈凯先
中国工程院院士 林东昕
中国科学院院士 饶子和
中国工程院院士 钟南山
中国科学院院士 赵继宗
中国工程院院士 徐兵河
中国科学院院士 葛均波
中国工程院院士 廖万清
中国科学院院士 蔡秀军
中国科学院院士 滕皋军

编辑指导委员会:

主任:
赵彦
夏岑灿

委员:(按姓氏笔画排序)

王岳	王大宁	计红梅	王康友
朱军	孙宇	闫洁	刘鹏
祁小龙	安友仲	邢念增	肖洁
谷庆隆	李建兴	张明伟	张思玮
沈根兴	张海澄	金昌晓	赵越
赵端	胡学庆	栾杰	薛武军
魏刚			

总编辑:张明伟

主编:魏刚

执行主编:张思玮

排版:郭刚、蒋志海

校对:何工芳

印务:谷双双

发行:谷双双

地址:

北京市海淀区中关村南一条乙3号

邮编:100190

编辑部电话:010-62580821

发行电话:010-62580707

邮箱:ykb@stimes.cn

广告经营许可证:

京海工商广登字 20170236 号

印刷:廊坊市佳艺印务有限公司

地址:

河北省廊坊市安次区仇庄乡南辛庄村

定价:2.50 元

本报法律顾问:

郝建平 北京灏礼默律师事务所

院士之声

癌症本质上是一类基因病

● 张学



张学

癌症本质上是一类基因病。首先,要理解“遗传学”这个词的由来。1905年,英国剑桥大学的威廉·贝特森(William Bateson)教授在积极宣传孟德尔遗传定律的过程中,写信给剑桥同事并提议,如果要把研究变异与遗传的领域确立为独立学科,可以使用一个专门术语,即“Genetics”(遗传学)。在1906年举办的国际遗传学大会上,贝特森正式提议采用 Genetics 作为学科名称。贝特森不仅创造了“Genetics”一词,还创造了“等位基因”“杂合子”和“纯合子”等专业术语。

但我们需要区分两组概念:Hereditary/Inherited disease(遗传性疾病)与 Genetic disease(基因病,中文教材统称遗传病)。Inherited disease 特指可由亲代垂直传递给子代的疾病;Genetic disease 泛指遗传物质(DNA、染色体)发生改变而引发的疾病。

现代医学遗传学定义明确:只要遗传物质发生改变导致的疾病,统称为遗传病(基因病),包含染色体病、单基因病、多基因病、线粒体遗传病,以及体细胞遗传病(如大部分散发性癌症)。简单来说,所有遗传性疾病都是基因病,但基因病不一定会从上一代遗传。

理论迭代演进

关于“癌症本质上是一类基因病”的观点,其认知历程十分曲折。从美国尼克松政府发动“抗癌战争”开始,人们对癌症开展大规模研究。约翰斯·霍普金斯大学的伯特·沃格斯坦(Bert Vogelstein)教授曾明确提出:“Cancer in its essence is a genetic disease”。这句话奠定了现代肿瘤遗传学研究的基石。此外,艾尔弗雷德·克努森(Alfred Knudson)提出的“两次打击学说”,以视网膜母细胞瘤为模型,阐明了抑癌基因失活的致癌遗传机制,解释了遗传性肿瘤与散发性肿瘤的发病差异。

目前学界主流共识是,绝大多数人类癌症为单克隆起源,来自单个细胞。该细胞在分化过程中发生体细胞突变(Somatic mutations),在达尔文式的克隆正向选择下,逐步获得生长优势,不断克隆扩张;肿瘤内部的异质性,正是

克隆持续积累突变产生的。精准医学的核心理论支撑就建立在这个框架之上:癌症的发生是基因突变累积的结果。

无论是儿童肿瘤还是成人肿瘤,癌变的根源都是基因突变。一般来说,儿童肿瘤的突变负荷较低,成人实体瘤突变负荷更高;白血病、肉瘤突变相对较少,而长期受环境致癌物影响的实体瘤突变数量更多。基因组研究发现,一个肿瘤细胞可携带上万种变异,但绝大多数是无选择优势的乘客突变(passenger mutation);真正驱动肿瘤发生、进展的驱动基因(driver genes)数量很少,典型肿瘤的驱动突变在2—8个区间,平均约4个,不同癌种差异很大。例如慢性髓系白血病仅需1个驱动突变。

然而,科学总是在不断完善中前进。体细胞突变克隆演化理论至今仍是主流框架,而道格拉斯·哈纳汉(Douglas Hanahan)和罗伯特·温伯格(Robert Weinberg)提出的“癌症的特征(Hallmarks of Cancer)”是对该框架的补充,而非对立。该理论2000年初提出6个核心特征;2011年版本扩充为8个核心特征,并增加2个辅助性的“使能特征”,很多科普合并合计为10项;2022年版本新增4个新兴特征。借用一句形象的比喻:当一种疾病的专著越写越厚,说明我们尚未完全理解它。

1990年,埃里克·费伦(Eric Fearon)和伯特·沃格斯坦(Bert Vogelstein)提出大肠癌多阶段进展模型(Vogelgram)。模型描述从正常结肠上皮,到早期腺瘤,再到中期腺瘤、晚期腺瘤,最后发展为浸润癌或转移癌,共5个组织学进展阶段,伴随一系列关键

基因事件——APC失活、KRAS激活、18号染色体DCC位点丢失、TP53失活。虽然这个线性模型在结直肠癌中十分清晰,但在胰腺癌、肺癌等肿瘤中,癌变路径更加复杂。部分肿瘤难以找到明确驱动突变;同时,正常人体组织内也存在携带相同突变的细胞,但并不癌变。这促使研究者意识到,癌症不仅是简单线性突变累加,更应看作基因网络、细胞微环境、表观调控共同参与的复杂系统调控问题。

临床实践印证

上述整套肿瘤基因理论并非纯纸上推演,临床来源的重大疗法也反过来印证这一学说。哈尔滨医科大学用三氧化二砷(砒霜)治疗白血病的故事,不仅仅是经验医学走向精准医学的典范,更是中国对世界医学的重大贡献。中国医药学是一个伟大的宝库。在中国现代医学史上,有两位科学家的贡献达到了这个高度:一位是发现青蒿素的屠呦呦,另一位就是开展三氧化二砷治疗白血病研究的张亭栋。

砒霜(三氧化二砷)在中国古代既是致命毒药,也有人药的记载。这项研究的源头来自20世纪70年代初的黑龙省大庆市林甸县。当时哈医大一院的专家下乡调研民间验方,当地民间中医使用砒霜、轻粉、蟾酥配伍的方剂治疗肿瘤与淋巴结核。一院药剂科韩太云将该复方加工为“713注射液”,后发展为复方制剂癌灵一号;张亭栋团队开展大量临床观察,通过对照逐步排除轻粉、蟾酥的作用,确认三氧化二砷才是核心有效组分,并发现这一药物对急性早幼粒细胞白血病(APL,即M3型)效果尤为突出。

1979年,张亭栋与荣福祥发表里程碑式论文《癌灵一号注射液与辨证论治治疗急性粒细胞型白血病》,在多个急性粒细胞白血病亚型中,初步观察到早幼粒细胞白血病疗效最优;经过数年持续的临床积累,逐步锁定APL为最佳适应证,证实三氧化二砷可使部分患者达到完全缓解。

(下转第6版)