

# 从进化的视角进行肿瘤遗传学的教学探索

皮妍 童恺 乔守怡 卢大儒

**【摘要】** 肿瘤遗传学是综合性大学遗传学课程的重要组成部分。在有限的课时限制下,传统“平铺直叙”的理论教学方法对学生的吸引力不强,而且容易挂万漏一。从进化的视角开展肿瘤遗传学的教学,使学生耳目一新,并且让学生在已有的知识上有了更进一步的认识,扩充了原有的知识体系,使思路得到拓展,有了更加多元化的视野,大大激发了学生的学习兴趣,提高了学习艺术效果。

**【关键词】** 理论教学; 进化视角; 肿瘤遗传学; 教学效果

**基金项目:** 国家基础科学人才培养基金(J1103707)

## The exploration of tumor genetics teaching from an evolutionary perspective

Pi Yan, Tong Kai, Qiao Shouyi, Lu Daru

(School of Life Science, Fudan University, Shanghai 200438, China)

Corresponding author: Lu Daru. E-mail: drlu@fudan.edu.cn

**【Abstract】** Tumor genetics is an important part of a genetics course in a comprehensive university. Under the restriction of limited course hours, traditional flat and plain theoretical teaching method has little attraction to the students and is prone to getting them lost in the sea of relevant knowledge. In contrast, teaching cancer genetics from the perspective of evolution will not only be newfangled to the students but also expand their previous knowledge structure and bring new insightful understandings to a most mysterious biological phenomenon, which provokes their learning interests and enhances the learning effect.

**【Key words】** Theoretical teaching; Evolutionary perspective; Tumor genetics; Teaching effect

**Fund program:** National Basic Scientific Talent Training Fund Projects (J1103707)

肿瘤遗传学(cancer genetics)是肿瘤学的重要分支学科之一,也是遗传学课程的重要组成部分。近年来,肿瘤遗传学方面的研究日新月异,对肿瘤的认识也从组织细胞水平上升到分子、基因水平。肿瘤是一多因素、多基因、多途径、多阶段积累渐进形成的疾病,涉及到癌基因的激活与抑癌基因的失活、信号传/转导途径的异常、细胞的增殖与凋亡、细胞周期的异常、肿瘤的转移等机制,肿瘤在发生发展的早期就可以有远处转移<sup>[1]</sup>。这些机制共同构成了肿瘤遗传学的理论基础。肿瘤遗传学涉及的知

识点繁多、内容深奥,目前国内综合性大学尚无关于肿瘤遗传学方面的统一规范的教学大纲和教材。如何在有限的课时内将繁琐复杂的肿瘤遗传学这部分内容讲授清楚,并达到良好的教学效果,是遗传学教学工作者面临的一项挑战。

传统的教授方法虽可系统地完成教学内容,但容易忽视学生在学习中的主动性,难以调动学生的学习兴趣。面对肿瘤遗传学的飞速发展,有必要改进原有的传统教学模式,从崭新的角度去认识肿瘤遗传学。我们尝试从进化的视角进行肿瘤遗传学的教学,将肿瘤的形成、发生发展的生物学过程以及肿瘤治疗的策略等通过肿瘤细胞的进化主线贯穿起来,使教

学内容丰富有趣,容易让学生们留下深刻的印象,提升教学效果。

## 1 肿瘤与进化的关系

肿瘤(tumor)和进化(evolution)似乎是遗传学领域中毫不相关的两个分支。肿瘤涉及的是细胞、组织和人体,其分子遗传学的基础是基因突变。而和进化相关的是物种、种群和生态系统,自然选择是生物进化的主要机制。生物进化理论阐述的是生命起源及演化的历程和生物间的亲缘关系。物种形成(speciation)是生物进化的主要标志。遗传变异、自然选择和隔离是物种形成的基本环节。肿瘤遗传学是从遗传方式、遗传流行病学、细胞遗传及分子遗传等不同方面分析肿瘤发生机制与规律,探讨肿瘤防治途径的学科。肿瘤的发生是一个复杂的多步骤过程,既有环境因素的作用,也有遗传因素的作用。基因突变、选择和细胞增殖是肿瘤形成的必经过程。

将肿瘤形成的机制和进化中物种形成的机制进行比较可以看出肿瘤和进化其本质有着很大的相似性。从表 1 中可以看到肿瘤这种新细胞组织的发生与形成机制与自然界进化过程中新物种的形成机制有非常多的相似之处。环境和遗传物质的共同作用决定了肿瘤的形成和生物的进化。

## 2 从进化的视角开展肿瘤遗传学的教学模式与思想

### 2.1 以细胞的进化,诠释肿瘤新貌

在综合性大学,肿瘤遗传学的讲授都受到课时数的限制。为了让学生对肿瘤遗传学有比较全面的早期的认识,在开始授课时,首先是介绍肿瘤概貌,主要包括肿瘤的定义,肿瘤的形态学和细胞学特征,及引发肿瘤的遗传学因素等内容。这部分主要是概念性和描述性的内容,讲解的时候语言容易趋于平铺直叙,学生的注意力容易分散。例如肿瘤的定义是指脱离了接触抑制、锚定依赖,失去正常生长调控的新的细胞群。肿瘤又分为良性肿瘤和恶性肿瘤两大类,而癌症即为恶性肿瘤的总称。如果换

个角度,从进化上来看,肿瘤就是一群不甘于受“周边环境”各种严密调控的制约,大胆改变自己的遗传物质进化而成的一个新的细胞群,从而“突破制约”,获得增殖优势,并且能不断迁移繁衍。所以说肿瘤体现的是细胞水平上的生物进化,也是生物本性的体现,和适应性进化的选择结果。

从进化的角度理解了肿瘤细胞相对机体原有细胞群体而言就是一群新的细胞,并且是一种特殊的不死的“永生”细胞,很自然地就可以理解为什么肿瘤会有自己独特的形态学和细胞学特征。在课堂上通过正常细胞与肿瘤细胞的形态、生理和生化方面特征的比较(见表 2),将深奥的知识点化为浅显,让学生更清晰、鲜明地理解为什么肿瘤细胞可逃脱衰老和凋亡,具有浸润和转移能力,并且可在转移灶存活和增殖,形成新的肿瘤组织。

成功的一堂课不能没有好的开始。俗话说“万事开头难”,上课也不例外。一个章节的课堂内容如果有了好的开场白就可以在学生中创造良好的气氛,建立好课前基础,激发学生兴趣,使学生更加明确课堂内容的主题。在讲述肿瘤遗传学时,一开始我们就引入进化相关的理论,带领学生从进化的视角去探索肿瘤遗传学领域,这样一种别开生面的开场白,令学生耳目一新,很快就吸引了他们的注意力,达到了良好的教学艺术效果。

### 2.2 以物种的形成,分析肿瘤的形成与发展

肿瘤的形成与发展是肿瘤遗传学的重点内容。肿瘤的发生(tumorigenesis)指的是一个正常细胞发展成肿瘤的过程。肿瘤遗传学因其独特的遗传机制而有别于其他疾病的遗传学。目前,关于肿瘤发生的遗传学理论就有单克隆起源假说,癌基因理论,抑癌基因理论——二次突变假说,肿瘤发生的染色体理论和肿瘤的多步骤遗传损伤学说。肿瘤分子进化学说是近几十年新发展起来的理论,该学说认为肿瘤的发生、发展是体细胞在机体内的进化过程。肿瘤的发生遵循达尔文进化论,是经历了一个持续的进化过程出现的,肿瘤的发展也是一个持续进化不断形成更强大肿瘤的进化过程<sup>[2-5]</sup>。

表 1 肿瘤和进化的关系

肿瘤形成的机制(肿瘤)	物种形成的机制(进化)
遗传物质改变	遗传物质改变
环境因素直接或间接的作用于遗传物质	环境因素直接或间接的作用于遗传物质
被隔离的处于原始状态的细胞(癌细胞)	被隔离的群体
一系列基因连续突变的累积结果	一系列基因连续突变的累积结果
在细胞水平上,突变是可遗传的	必须是可遗传的突变
大多数是中性突变	大多数是中性突变
经过选择,在合适的环境中形成肿瘤	经过自然选择形成新的物种

表 2 正常细胞与肿瘤细胞的比较

	正常细胞	癌细胞
形态	在培养中外形扁平,单层排列; 细胞骨架排列有序; 核型小而均一; 质膜结构稳定,有利于细胞通讯和信号转导	在培养中呈球形,趋向叠层生长; 细胞骨架结构紊乱; 核的大小和形状发生改变,不均一; 质膜结构发生变化,细胞通讯和信号转导受到影响
生理	有限分裂增殖; 有接触抑制; 细胞与细胞间,细胞与基底物间有一定的黏着性; 体外培养中可以贴壁生长; 不易被凝集素凝集	可以无限增殖分裂; 无接触抑制; 细胞与细胞间,细胞与基底物间黏着性明显减弱; 体外培养中贴壁性下降; 易于被凝集素凝集
生化	质膜中含有糖脂、糖蛋白、糖鞘脂和膜蛋白等; 质膜上有主要组织相容性抗原; 不会分泌蛋白酶水解细胞外基质和基膜	质膜中糖脂和糖蛋白含量减少,糖鞘脂和某些膜蛋白丧失; 质膜上产生新的膜抗原,没有主要组织相容性抗原; 可分泌多种蛋白酶水解细胞外基质和基膜

达尔文的自然选择学说,很好地解释了生物的进化。如何用进化的观念来阐述肿瘤的发生呢?有不少同学对此产生了疑问。地球上的环境在不断地变化,所有的生物都在被不断地“自然选择”,随着环境变化进化或退化,由此不断产生新的物种。虽然肿瘤的发生也是遗传和环境相互作用的结果。肿瘤细胞赖以生存的人类有机体在自然界这个大环境中是如此的渺小。细胞是如何不断地被“自然选择”,然后“进化”成肿瘤细胞的呢?

细胞是人体生命活动的基本单位。如果把每一个细胞看成是一个相对独立的生命个体,他们赖以生存的不同的组织环境就是一个“生态系统”。人体细胞与周围的微环境存在一种适应与选择的关系。当环境特别不利于细胞生

长的时候,必然迫使细胞发生改变,经过“选择”细胞的增生能力和迁移能力得到增强的细胞适应生存了下来,其他的细胞因为不适应被选择掉。生存下来的新细胞在自己的地盘不断增殖繁衍,越聚越多,最终形成肿瘤。这就是肿瘤的形成过程。因此,肿瘤细胞也可以看成是细胞适应环境的一个产物。如果这些变异的细胞强大的足以挣脱周围环境的限制,向周围的组织环境进发,扩大自己的后代,其增殖不受控制,这就是肿瘤细胞的侵袭和转移。在这个过程中肿瘤生长更加迅速,恶性表型更加明显。这也是 90% 癌症相关死亡的主要原因<sup>[6-7]</sup>。

肿瘤发生的分子机制是在环境作用下,体细胞多次基因突变的结果。正常情况下,细胞

周期都受到精密的调控,细胞分裂的激活与抑制处于一种有条不紊的平衡状态下运行。这种平衡状态是靠原癌基因和抑癌基因协调配合来维持的。在环境的诱因下,一旦致使调控细胞周期的基因发生突变,调控机制异常,就会使细胞增殖失去控制,细胞发生癌变。虽然不同类型的肿瘤和不同个体会有不同的肿瘤进化历程,但不同的肿瘤发生可以用相同的理论进行解释和理解。课堂上,引入现在研究得比较清楚的人结肠癌的发生和转移机制可以更进一步说明肿瘤的发生和发展过程。人正常结肠细胞在诱发细胞病变的诱变剂(包括:物理、化学和病毒)作用下,逐步发生基因突变,最终恶化成肿瘤(见图 1)。

此外,国际著名学术期刊《nature》在 2015 年发表了芬兰科学家的一项最新研究进展,这项研究通过具体的前列腺癌事例展示了不同转移灶之间是如何产生联系,促进癌症进展,也是从进化的角度去阐述了肿瘤转移的复杂机制<sup>[6]</sup>。这进一步说明肿瘤的发生发展过程完全可以从进化的角度去理解,而且这对于从根本上理解肿瘤的形成和转移的机制,为后期的肿瘤治疗可以提供重要的指导意义。

### 2.3 从进化的视角,提出肿瘤治疗的思考

恶性肿瘤是严重威胁人类健康和生命的主要疾病之一,其发病率呈逐年上升趋势<sup>[8]</sup>。随着科学技术和医疗水平的不断发展,人类探索出多种治疗肿瘤的方法,目前主要有四种肿瘤治疗策略:手术、放疗、化疗和生物治疗。其中手术、放疗和化疗属于传统的治疗方法,能在

短时间内取得较好的效果<sup>[9]</sup>,但是肿瘤细胞拥有非常快的进化速度,残留的细胞很快就产生新的突变来帮助自身的生长,并且还往往会导致肿瘤细胞的转移,因此对于已发生肿瘤转移的患者很难达到较好的远期疗效。

在 20 世纪 80 年代建立起来的生物治疗主要是通过调动宿主的天然防卫机制或给予天然(或基因工程)产生的靶向性很强的物质来取得抗肿瘤效应的新疗法<sup>[8-9]</sup>。癌细胞之所以能在患者身上生长,就是因为癌细胞进化出了机制来躲避患者自身的免疫细胞。人自身的免疫系统比历史上开发出的任何抗癌药物都要强大得多。目前,免疫细胞杀死癌细胞的效果也显著强于任何化疗、放疗和靶向药物,但由于技术的限制和对肿瘤疾病认识的局限性,还存在许多问题亟待解决。

从进化的观点来看,肿瘤细胞可以看作是人类机体的一种内源性寄生物。当正常细胞在化学致癌物的逼迫下转化为癌细胞的过程中,机体和细胞之间存在一个“启动→促进→进展”,类似“军备竞赛”式的共进化关系。相同的肿瘤患者可能拥有不同的致突变途径,产生不同的突变基因和突变位点,从而导致不同的人类机体的同一类组织中产生的肿瘤,虽然表型相似,用同一个化疗方案来进行治疗,却会产生不同的治疗效果。肿瘤细胞的浸润、迁移仅是一种性状,有利于肿瘤的散播<sup>[10]</sup>。这样,从分子进化论最根本的机制上,能够很好地解释临床上为什么针对相同的肿瘤患者会有不同的治疗效果。

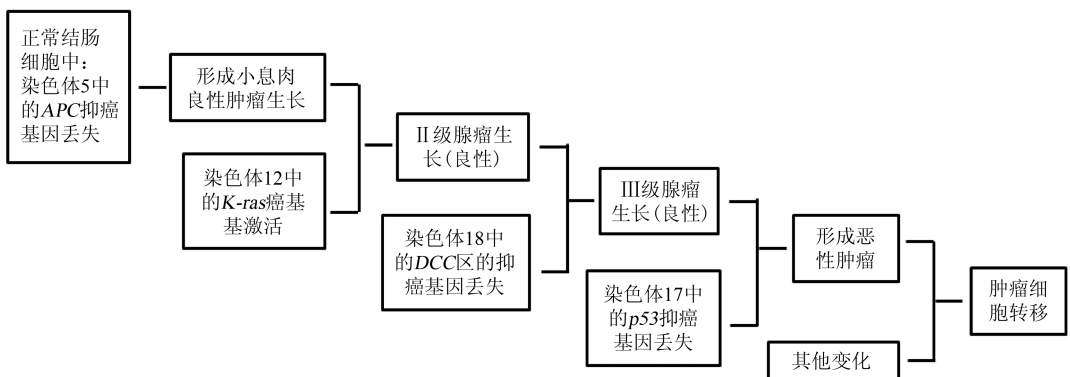


图 1 人结肠癌的发生和转移

生物进化是一把双刃剑。自然赐予我们这种能力,让我们能适应不同的环境,但是癌细胞不仅保留了基本进化能力,而且更强,针对我们给它的药物,癌细胞不断变化,想方设法躲避药物而存活下来。综合各种肿瘤治疗的方法,探求新技术、新观念、新理论已迫在眉睫。我们对癌症的治疗之所以效果有限,很大程度上是因为我们还不完全理解癌症如何产生抗药性,不理解为什么产生抗药性的癌症进化得越来越快等等。因此,从进化论的角度对肿瘤的发生机制进行理解,随着相关研究的逐步深入,相信必将为肿瘤治疗开辟一条全新的途径。

### 3 从进化的视角进行肿瘤遗传学教学的课堂反馈

肿瘤遗传学是近年来医学专业中发展最迅速的学科之一,不少医学高校已经把肿瘤学作为一门独立的专业开设<sup>[11]</sup>。在综合性大学,由于受到课时的严重限制,在以往的理论教学过程中学生反映感觉枯燥乏味,对教学内容理解困难。因此,我们尝试从进化的视角开展肿瘤遗传学的教学,并选取一些学生针对两种教学方式进行比较。表 3 中显示的是学生参与这两种教学方式的比较结果:

传统的肿瘤相关学科,或从肿瘤的定义、形

态学、细胞学等概貌特征出发,了解肿瘤的宏观特点;或从肿瘤发生发展相关的分子机制和表达调控出发,认识肿瘤的微观变化。但进化的角度则在两者之间搭建了连接的桥梁,将肿瘤遗传学中的分子机制和肿瘤在机体内的发生发展过程等进行了有机的结合,为进一步的深入研究提供了新思路,也为探索更为有效的治疗手段提供了更多角度。

从进化的角度分析肿瘤细胞的形成、发展、转移等问题,可以让学生们看到基因突变与选择适应在这一系列过程中扮演的重要角色。肿瘤细胞与机体原有细胞群体相比,因为其极强的适应性,在生存和繁殖过程中都具有很大优势。然而这类拥有极大“进化优势”的“物种”,却也正因其无限繁殖特征而最终不可避免地导致机体死亡,让自己辉煌的一生匆匆画上了句号。这是否也是一种决策失误的表现?而肿瘤的这些特征和表现,能够给我们未来的治疗思路带来什么样的启发?又能够为整个人类社会的发展进步提供什么样的启示?对于这些问题的提出都引发了学生们的深深思考。可以说,从进行的视角开展肿瘤遗传学的教学使学生在已有的知识上有了更进一步的认识,并扩充了原有的知识体系,使思路得到拓展,有了更加多元化的视野。

表 3 传统理论教学和从进化的视角进行教学的比较结果

	传统模式	进化角度
课程主要内容	1. 肿瘤概貌(定义、形态学、组织学、细胞学等特征); 2. 肿瘤相关遗传易感基因和家族性遗传肿瘤	1. 从进化的角度分析肿瘤细胞形成、发展、转移等问题; 2. 强调基因突变与选择适应的过程
课程特点	认识肿瘤形成和发展过程及其相关的分子机制	从基因突变与选择适应认识肿瘤发生发展
主要研究方法	系谱调查,双生子调查,流行病学调查	分子生物学方法,遗传与进化观点
学习收获	从遗传性肿瘤出发,了解肿瘤发生的遗传背景和相关基因的表达调控;	进一步理解进化论的相关观点,从进化的角度为肿瘤的研究和治疗提供新思路
优点及建议	有利于深入认识遗传机制; 从不同肿瘤类型出发,可能缺乏普适性	注重知识的横向联系,拓展知识面,提供新的研究思路

## 4 总结

肿瘤遗传学因其独特的遗传机制而有别于其他疾病的遗传学,在肿瘤遗传学的教学方面我们常会侧重于肿瘤发生发展的分子机制研究,容易将肿瘤遗传学与肿瘤分子生物学混淆,肿瘤的分子生物学机制很多,短短 2~3 节课的授课很容易挂万漏一,甚至让学生陷入复杂的分子网络中去,而忽略了肿瘤遗传学的根本。我们立足于本科教学肿瘤遗传学相关的基础内容,从不同的角度去看待肿瘤、讲解肿瘤,将会在学生面前呈现出不一样的肿瘤。

在学生对肿瘤遗传学有了一些基本的认知后,再从进化的角度分析肿瘤细胞形成、发展、转移等问题,强调基因突变与选择适应的过程。便于学生们能够从宏观到微观两个层次全面和系统的理解肿瘤,更重要的是可以引起学生对肿瘤的思考,对肿瘤发生发展、治疗和预防的思考。并且,从进化的视角进行肿瘤遗传学的教学可以将肿瘤遗传学作为一个整体进行系统的教学,有一条逻辑主线能够贯穿始终,使整个课堂教学过程呈现一定的逻辑结构和教学层次,牢牢抓住了学生的注意力,使得肿瘤遗传学的教学更加生动、有趣和有高度。

### 参 考 文 献

[1] 郭贵龙,胡孝渠,张筱骅. CBL 与 PBL 教学模式在肿瘤外

科学教学中的应用探索[J]. 山西医科大学学报, 2010, 12(6): 630-632. DOI: 10. 3969/J. ISSN. 1008-7249. 2010. 06. 028.

- [2] Cairns J. Mutation selection and the natural history of cancer [J]. Nature, 1975, 255(5505): 197-200.
- [3] Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations [J]. Science, 1976, 194(4260): 23-28.
- [4] Greaves M, Maley C C. Clonal evolution in cancer [J]. Nature, 2012, 481(7381): 306-313. DOI: 10. 1038/nature10762.
- [5] Posada D. Cancer molecular evolution [J]. J Mol Evol, 2015, 81(3): 81-83. DOI: 10. 1007/s00239-015-9695-7.
- [6] Gundem G, Loo PV, Kremeyer B, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer [J]. Nature, 2015, 520(7547): 353-357. DOI: 10. 1038/nature14347.
- [7] 蒋宇光. 肿瘤的发生与进化论的关系 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2006, 20(2): 133-136. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-3070. 2006. 02. 028.
- [8] 姚文秀,青晓艳,谷涉群. 肿瘤疫苗在肿瘤治疗中的应用进展 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2012, 25(1): 41-45. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-0904. 2012. 01. 012.
- [9] 哈小琴,张尚弟,杨志华,等. 肿瘤生物治疗的新技术——靶向基因治疗 [J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(7): 24-27. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-140X. 2014. 07. 007.
- [10] 吴克复,郑国光,马小彤,等. 播散性肿瘤治疗策略的共进化分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(3): 523-526.
- [11] 张世强. 提高医学本科生临床肿瘤学教学效果的几种方法 [J]. 医学研究与教育, 2011, 28(6): 78-80. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-490X. 2011. 06. 020.

(收稿日期: 2016-04-17)

《国际遗传学杂志》欢迎您投稿与订阅

<http://www.cma.org.cn>