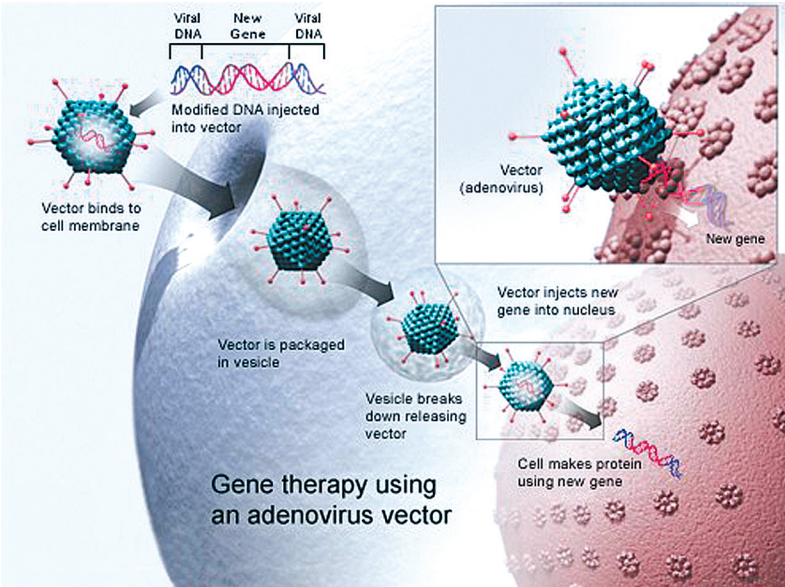


专访

基因治疗 曙光重现

□本报记者 姚俊英



利用腺病毒做载体的基因治疗流程图

导读

在经过20多年的研发并遭受一系列挫败后,西方世界首个基因治疗药物Glybera将于今年夏天正式上市,沉寂多年的基因治疗终于从实验室走向了临床治疗。

Glybera将成为基因治疗领域的重大推动力。该药就像一剂强心针,重新燃起了投资界对基因治疗的信心和关注。日前,在浙江大学紫荆港校区,浙江大学医学院教授、深圳华大基因研究院健康部首席科学家祁鸣就基因治疗的过去、现在和未来,与记者一起进行了回顾和展望。

展望

未来百年世界大构想之 基因疗法照进现实

50年后,基因疗法的成功将从根本上改变医学,人类在医疗上的支出将会锐减,很多人会健康而长寿。

你走进一家诊所,护士从你身上取了点唾液、血液或胎儿细胞(prenatal cell)做样品,然后放入一枚微芯片中进行检测。微芯片只有这页纸上的一个字那么大,被装在一部手持设备上。微芯片发出的各色荧光表示,在你的DNA里,存在着一些基因序列,它们会导致或者影响某些单基因疾病——这样的疾病有1200多种。幸运的是,监管部门已经批准了一种疗法,用来对付所有这些疾病——它就是基因疗法。

基因疗法的具体机制是,利用一种病毒天生就有的“生物机器”,将健康的基因载入细胞核内,替换掉导致疾病的突变基因。这种想法其实早已有之,1953年DNA双螺旋结构被发现后不久,就有科学家提出了这种设想。只是在通往最终目标的道路上,却布满了荆棘。初期的一些尝试最多只能算偶有成功,更多的是失败。

一个艰难的开头之后,基因疗法触底反弹,实现了里程碑式的突破。2012年,欧盟委员会批准了首个基因疗法,用于治疗脂蛋白酯酶缺乏症(患有这种疾病的人通常无法消化脂肪)。

现在,基因疗法的大门终于敞开了:由于视网膜是与免疫系统隔开的,因此针对100多种失明症状的基因疗法首先进入临床;专家预计,未来患罕见巨轴索神经病的儿童将接受针对脊髓的基因疗法;接下来是脊髓损伤、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(俗称渐冻症)和脊髓性肌萎缩,纷纷为基因疗法所攻克。另外,通过静脉注射,携带着治疗性基因的腺相关病毒可以穿越血脑屏障,阻止帕金森病等脑部疾病的发生,治疗此类疾病再也不用像21世纪初那样,要在头部“打洞”了。

基因疗法的不断成功,会给这类技术开拓更大的施展空间。到21世纪中期,新的疗法将不止针对罕见的单基因疾病,还可治疗更常见的、与遗传和环境因素都有关的疾病,比如精神疾病、糖尿病以及大部分心脏病。

到2060年,人类在基因测试(结合遗传干预)、预测未来健康风险上,将达到前所未有的准确度,产生极大的社会意义。当疾病还在萌芽阶段就可以把它们消灭时,人类在医疗上的支出将会锐减,很多人会健康而长寿。

(摘自《环球科学》)

基因治疗的曲折历史

人类的某些疾病可以归因于人体自身基因的缺陷和环境或病原基因产物与身体的相互作用。也就是说,这些疾病都直接或间接地与基因有关,或者说它们属于基因功能缺陷的疾病。

基因治疗是将完好的基因转移至患者体内治疗疾病的一种方法。一般来说,基因治疗药物是一种预先构建好了的基因载体复合结构,只要它进入细胞后随机插入或定点整合(基因打靶)到染色体上,就能合成出该基因编码的正常蛋白质(酶),从而矫正原有突变基因合成的异常蛋白质(酶)所导致的功能缺陷。

理论上,这样的策略不仅可用以治疗,还可治愈无数与遗传相关的人类疾

中外科学家的不懈探索

不过,基因治疗研究近几年情况开始出现好转。

虽然基因疗法并没有像15年或20年前人们的乐观预期那样发展迅速,但现在终于曙光初现。

说到基因治疗药物,祁鸣和记者都不约而同地想到了国内首个也是全球首个基因治疗药物“今又生”。

2004年1月,在外国科学家依然停留在数据收集或者动物试验阶段之时,中国深圳的赛百诺基因技术公司研发了用于治疗头颈部肿瘤的基因疗法药物——“重组人p53腺病毒注射液”,并获得了药监局的批准上市,其注册商标名为“今又生”。

但是,由于“今又生”向药监局提交的申报材料中,仅有100余个临床试验病例,比美国食品药品监督管理局(FDA)审批某种新药所需的临床试验病例少得多,因此,“事实上,它并没有获得国外的肯定。”祁鸣告诉记者。而国内

许多三甲大医院也都持谨慎态度。“今又生”并没有获得预想的口碑和经济收益。

而在此之前,欧洲药物管理局以及美国食品药品监督管理局并未批准其他基因疗法药物的上市申请。因此,《NATURE》指出,此次欧盟批准的Glybera可谓掀开了基因治疗的新篇章。

据报道,Glybera用于治疗虽严格限制高脂肪饮食,却仍然发生了严重或反复胰腺炎发作的脂蛋白脂酶缺乏症(LPLD)患者。

研发该药的iumiQure公司在临床试验中,虽然仅仅邀请到27名患者参与试验,但这主要是因为该种病症的特殊性,患者数量本身并不多。考虑到这一因素,欧洲监管机构建议批准由荷兰uniQure公司研制和申报的基因治疗药物Glyber,并要求uniQure必须设立信息服务平台,通过注册表跟踪患者。

据介绍,LPLD是一种罕见的严重

承载重托造福人类



深圳市赛百诺基因技术公司研制出世界上第一个基因治疗药物(2004年2月)“今又生”。该药对治疗鼻咽癌等头颈部鳞癌疗效显著。

基因治疗虽然没有像人们当初预期的那样成为一场医学革命,但科学家们依然充满信心。对此,祁鸣也持相同观点。

祁鸣说,近年来基因治疗在一些领域取得突破性进展,也得益于各种基因技术的不断进步,以及多种基因载体的出现。

祁鸣向记者介绍了目前科学家发现的基因载体AAV(腺相关病毒),这个病毒会固定在一个地方,不会到处乱跑。它没有毒性,不致病,宿主范围广,稳定性好。这也是迄今为止在许多疾病治疗

中应用最成功的载体。

但目前遇到的问题是,腺相关病毒这个“车”比较小,还没有一颗纳米粒子大。它所载的基因如果比较大的话,这个“车”就可能承载不了。因此,为了治疗更过的疾病,科学家可能在这方面还将继续探索与突破。据悉,目前还有腺病毒载体、慢病毒等多种基因载体出现。

不过,腺相关病毒载体对于一些眼部相关疾病,如莱伯氏先天性黑蒙(LCA,导致儿童失明的一种退行性视网膜疾病)倒是正好。同时,由于眼部是一个相对封闭的系统,因此基因治疗手段相对比较安全,这也将为全世界数百万遗传性眼病患者带来新的希望。

祁鸣告诉记者,费城的儿童医院已经使用此种基因病毒载体对患者眼部疾病的儿童做了临床测试。“他们先对一只患有视网膜受损的狗进行基因治疗,取得了成功。之后开始对人进行临床测试,先对一只眼睛进行了治疗,大约已经有五六年的时间了,至少到目前还没有出现意外及后遗症。目前正在考虑对另一只眼睛进行治疗。”据悉,目前全世界已经成功开展了十几例这样的基因治疗手术。

而在去年,祁鸣和他的研究团队也宣布发现了一个新的莱伯氏先天性黑

过了上正常的生活,不再局限于他们的“气泡室”中。

但在几年之后,当时接受试验的20名患者中有5位患上了白血病,并且有一位不幸去世。

原因在哪里?“一查,原来是与运载矫正基因到体内骨髓细胞的逆转录病毒载体有关。载体进入细胞后到处乱跑,将正常工作的基因破坏了,细胞生长开始失控。”祁鸣说。

一系列事件令基因治疗产生了很大的负面作用。美国FDA开始意识到基因治疗可能具有潜在的、长期的副作用,大量基因治疗临床试验被搁浅,人们对于基因治疗的期望也跌入谷底,基因治疗开始沉默。

遗传性疾病,目前无法治愈,发病率约为每百万人1~2例,在欧盟和北美受影响的患者数量仅有几百人。该疾病是由LP基因突变引起的,使患者LPL蛋白的活性严重下降或丧失。LPL蛋白是一种分解乳糜微粒的酶,如果乳糜微粒不被分解,就会在血液中积聚而堵塞小血管,从而可能导致复发性或严重急性胰腺炎。

“这相当于在你的血液中有10%的奶油。”蒙特利尔大学教授丹尼尔·德特(Daniel Gaudet)博士说。德特负责领导Glybera的临床试验。据悉,患有该病的人很容易得严重胰腺炎,除了采取严格限制高脂肪饮食措施外,目前还没其他治疗方法。但要患者坚持这样的严格饮食习惯并不容易,因此许多患者在胰腺炎发作时才住院。

如果使用该药,预计每位患者的花费将高达120万欧元(约合160万美元),将创造昂贵现代医药新纪录。

蒙(Leber congenital amaurosis, LCA)致病基因——NMNAT1,并首次将NMNAT1基因突变与人类疾病关联起来,为罕见“黑蒙症”的基因诊断、治疗及药物开发提供了一条新途径。“基因治疗很关键的一点,就是我们必须知道一些疾病究竟是什么基因出了问题。”祁鸣说。

祁鸣告诉记者,前幾天,一位巴西患者通过邮件联系他们,询问他们的研究进展,希望有朝一日能尽快进行基因治疗,恢复视力,重见光明。祁鸣预计,他们采用类似的基因治疗手段治疗这类先天性失明,等待的时间应该不会太长。

祁鸣说,基因治疗技术除了在遗传性失明领域已经大放异彩外,许多目前正在进行的其他基因治疗临床试验也都产生了积极的成果,这些试验治疗的疾病包括进行性肌不良、心肌病、艾滋病、血友病、神经退行性疾病、多种癌症等。而这些疾病在现阶段用其他医疗技术手段根本无法治愈。

据了解,由于载体的改良和技术的进步,这些试验没有一个出现了像基因治疗时代早期那样“打击”领域的毁灭性副作用,其中许多试验还产生了奇迹般的效果。

资料

有助开发基因疗法 科学家建人工基因调控系统

美国杜克大学研究人员模仿人体细胞内复杂的基因调控过程,在实验室建造一种人工系统,能再现多种蛋白质是怎样相互作用并打开一个基因的。这种新系统能帮助那些基础研究人员,作为他们检查基因“打开”或“关闭”效果的一种工具,并为开发新的基因疗法、促进合成生物学速生研究等领域带来利益。相关论文发表于今年初的《自然—方法学》杂志上。

人体细胞大约含有2万个基因,会产生大量的蛋白质,很多基因也会影响到其他基因的活动。如能理解这些基因之间的相互作用,就能从整体上提高生物医学研究水平。但在天然系统中,基因之间的相互作用是极其复杂的。研究人员介绍说,他们模仿这些作用,造出了一些较简单的基因网络,如能对其中每个组成部分实现精确控制,就可以用它们来实验生物传感、生物计算、再生疗法,甚至作为更

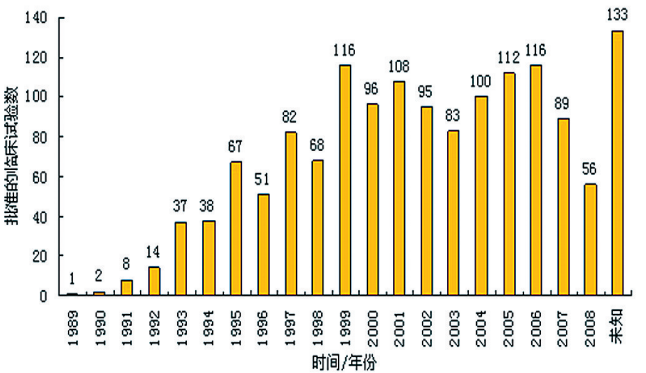
复杂的天然系统模型。

“人类基因不仅仅是打开或关闭那么简单,它们可以在大范围内不同程度地被激活。天然基因是由许多蛋白质相互作用来调控的,因此在同一生物系统内也会产生不同的结果。”杜克大学普拉特工程学院生物医学工程副教授查尔斯·杰斯拜奇解释说,在他们设计的人工系统中,用一种蛋白质来控制基因的活性水平。“我们‘自上而下’地分析了天然的基因网络,开发出一种‘自下而上’的方法,能模拟多种蛋白质是怎样通过复杂的相互作用来调控一个基因的。这种方法与一般的遗传学方法不同,让我们能打开细胞内部的基因,深入到以往无法触及的水平。”

指导该实验的高级研究员帕布罗·皮尔兹·佩内拉说:“目前我们对天然基因调控的基本机制还知之甚少,新系统可以作为一种强有力的探测工具,进一步推动合成生物学发展,提高对哺乳动物的生物编程能力。”

“所有的生物系统都依赖基因调控,生物工程师要面临的挑战就是怎样在人工合成过程中再现这一自然过程。”杰斯拜奇说。对于合成生物学来说,新研究还可作为一种合成蛋白质的新技术,比如一种叫作转录激活因子样效应子(TALEs)的人造酶,几乎能跟任何基因序列“绑”在一起。这些TALEs很容易生产,人们可以造出大量的TALEs来控制特殊基因。

1989~2008年经世界各国批准的基因治疗试验变化情况(资料图)。



金属探测器

TC、TM系列金属探测器俗称“探铁器”“探宝器”，主要用于探测地下、墙体或木材等隐藏的金银铜铁等金属物品。是您致富的好帮手！

杭州电话：**0571-86969410**

13067783934

地址：杭州市江干区范家苑区七幢一单元一号门

全国联保

注意认清厂名、谨防假冒！

桂林市兴华探测器有限公司

厂家电话：0773-5815970

www.guitan.com

型号	探深	单价
TC-90	1.5米	680元
TC-91	2米	1388元
TM89	2.5米	1800元
TM88	3.5米	2080元
TC98	探钉器	260元