



溶小體儲積症 & 基因治療

顯著新進展

文·圖／兒童醫院 醫學遺傳暨兒童新陳代謝內分泌科 主任 王仲興
博士後研究員 黃宇男

什麼是溶小體儲積症？

溶小體儲積症（Lysosomal Storage Disorders, LSDs）是一組由大約70多種溶小體功能缺陷引起的罕見遺傳性代謝疾病。溶小體是細胞內的胞器，負責分解大分子，例如蛋白質、多醣和脂質。基因突變會損害溶小體酵素或胞器膜蛋白的功能，阻礙了受質的分解，導致它們在細胞內堆積。這些堆積導致細胞和組織損傷，臨床表現有各種症狀，取決於受影響的酵素或代謝路徑（圖1）。

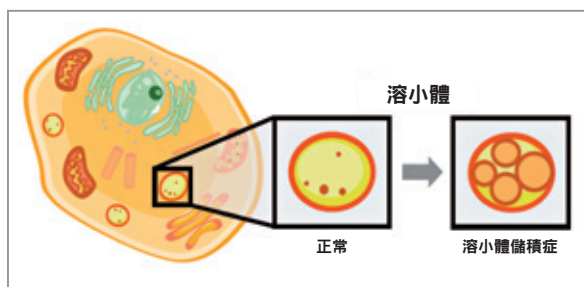


圖1：溶小體因其內之酵素或表面膜蛋白功能異常，導致細胞及組織功能受損之示意圖（Adopted from Biomarkers for Lysosomal Storage Disorders with an Emphasis on Mass Spectrometry. IJMS 21, 2704(2020)）。

許多溶小體儲積症會產生嚴重的影響，特別是那些在嬰兒期發病的溶小體儲積症，會在發育早期損害中樞神經系統、內臟器官、骨骼和結締組織。嬰兒時期發病的LSDs，其後果是最嚴重的，不治療會造成不可逆的器官損傷和死亡。

雖然酵素替代療法（Enzyme replacement therapy, ERT），受質減少療法（Substrate reduction therapy, SRT），伴護蛋白（Chaperone）和造血幹細胞移植（Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT）等治療方法，已被批准用於某些溶小體儲積症，但仍然會有發育遲緩和無法有效治療的疾病負擔，並且大多數的溶小體儲積症仍然沒有治療方法可選擇。

早期篩檢與治療可能是治癒的關鍵

開發有效的早期發病（甚至是發病前）的溶小體儲積症治療方法面臨著巨大的挑

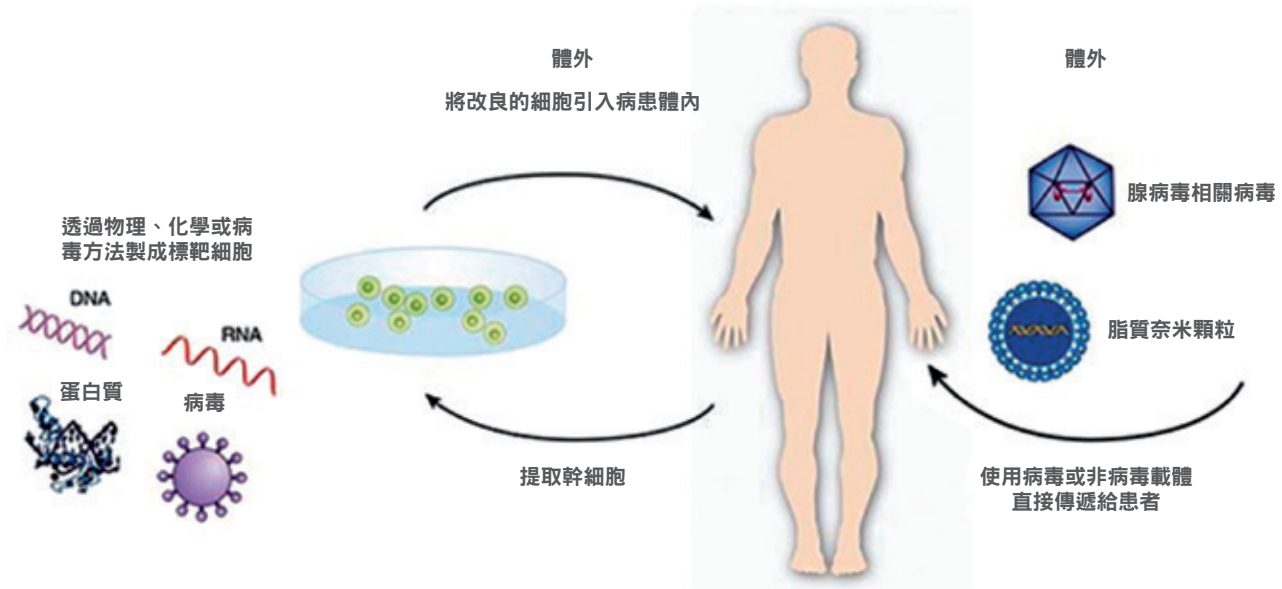


圖2：基因治療示意圖。

戰，包括有限的研究經費、少數的患者數目、未滿足的醫療需求以及這些疾病的複雜生物學。然而，試圖拯救患者和嘗試改善患者長期照護和生活品質，激勵著醫師和科學家在這領域繼續努力取得進展。

目前，針對幾種嬰兒發病之溶小體儲積症的一種有希望的方法是早期篩檢（甚至在子宮內）發現患病後，就進行早期治療，在早期就對患者進行酵素替代療法。這種方法的基本原理是，及早就提供溶小體酵素可以防止受質的堆積，並在患病早期（或胎內）出現症狀前就能緩解其疾病病理機制。這可能是邁向治癒性治療的最初關鍵一步，在器官發育的最早和最活躍的階段提供治療，從而進一步限制不可逆的病理變化。同時，早期治療的好處可能會轉化為改善早期發病的溶小體儲積症患者的長期病徵、生活質量，甚至是延長壽命。

什麼是基因治療？

基因治療的起源可以追溯到廿世紀七〇年代初期。1972年，美國生物學家保羅·伯格（Paul Berg）首次提出了基因治療的理論概念，他建議可以利用重組DNA技術，將外源基因導入人體細胞，以治療遺傳疾病。

然而第一次基因治療臨床試驗則是在1990年，美國國立衛生研究院（NIH）批准了第一個基因治療臨床試驗。這項試驗旨在治療一種罕見的遺傳性免疫缺陷病，稱為嚴重複合免疫缺陷症（SCID），病人接受了正常的ADA基因（腺苷脫氨酶）的插入。隨著分子醫學的進步及基因編輯技術的突破，於2012年，科學家Jennifer Doudna和Emmanuelle Charpentier共同開發了CRISPR-Cas9基因編輯技術。此一突破性發現使基因治療領域取得了顯著的進展，並促進了更精確和高效的基因編輯（圖2）。

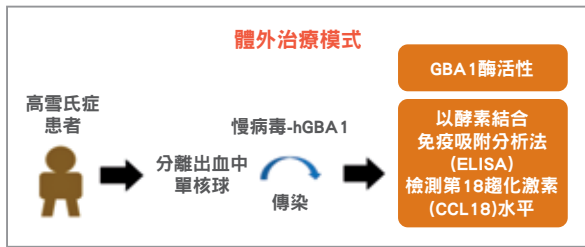


圖3：活體外基因治療

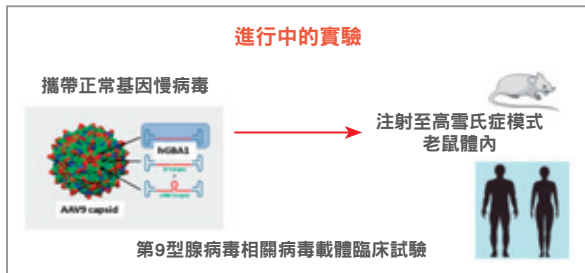


圖4：高雪氏症老鼠活體的基因治療。

中醫大兒童醫院的醫學遺傳暨內分泌新陳代謝科在溶小體儲積症的經驗及治療上，在全國是數一數二的，尤其是高雪氏症（Gaucher disease, GD），本院更與中華民國保健基金會於民國100年開始了高雪氏症新生兒篩檢先驅計劃。然而，在一、二十年來的ERT，SRT，Chaperone治療過程中，發現了很多無法處理的併發症，因此，啟發了我們對基因治療的研究。

目前，我們已經成功地把高雪氏症病人身上的白血球分離出來，並成功轉植傳染（transfection）帶有正常基因的慢病毒（lenti-virus LV）到病人的白血球內，改善了白血球內所欠缺的正常酵素功能及不正常的發炎反應（圖3）；接著，我們目前正嘗試進行高雪氏症老鼠活體的基因治療（圖4）。

基因治療仍然存在併發症與限制

然而，基因治療作為一項新興的治療方法，仍然存在一些併發症和限制：

1 免疫反應

當外源基因被導入人體細胞時，免疫系統可能會對其產生免疫反應。這可能導致炎症、過敏反應或細胞排斥，使治療效果受到干擾。

2 效果不確定性

基因治療的效果可能因多種因素而有所不同，包括基因傳遞的效率、目標細胞的選擇性和基因的長期表達。因此，預測和控制治療效果的可靠性仍然是一個挑戰。

3 長期安全性

由於長期影響的不確定性，基因治療的長期安全性仍然需要更多的評估和研究。例如，載體病毒的長期影響以及基因表達的持續性，可能對人體產生不可預見的副作用。

4 有限的傳遞能力

基因治療需要有效將外源基因傳遞到目標細胞中。然而，目前的傳遞方法仍然具有一定的限制，例如難以實現高效傳遞、特定組織或器官的選擇性傳遞等。

5 倫理和道德問題

基因治療涉及操縱個體的基因組，因此引起了一些倫理和道德問題的關注，包括基因改造的風險、基因修改後代的道德考量，以及不平等的治療機會等。

最後需要強調的是，隨著科學和技術的進步，許多併發症和限制正在逐漸得到解決。研究人員和醫學界正在不斷努力改進基因治療的安全性、效果和可靠性，以實現其在臨床應用中的潛力。