

# 基因治療新進展

文·圖／精準醫學中心 特聘研究員 胡務亮

「基因治療」是近年進展非常快速的一門科學，也已經是一項醫療。筆者很幸運的觀察到，並親身參與基因治療的發展過程，在此向大家介紹基因治療新進展。

放眼中外，任何一門學問幾乎剛開始的進展都是緩慢或是崎嶇的。從2001年，人類基因圖譜的初稿發布以後，由於基因序列都知道了，基因治療也自然變成了常常被談論到的話題。

## 溯源20多年前基因治療的初始

在1999年，也就是20多年以前，美國賓州大學的學者進行了一項利用腺病毒載體的基因治療。這項治療所針對的疾病是ornithine transcarbamylase缺乏症，這是一項肝臟尿素循環障礙所引起的高血氨症，治療對象是一位年輕的病人。可是不幸的，病人在治療幾天之後就因為病毒載體（viral vector）所引起的發炎反應而過世了；這一項失敗讓賓州大學及整個基因治療的領域遭遇很大的挫折。

另外一項早期發展的基因治療，是使用retrovirus（反轉錄病毒）vector。retrovirus是一種反轉錄病毒，也就是病毒的RNA基因體進入宿主細胞後，先經由反轉錄酶的作用製造出DNA，再嵌入宿主的基因體中，隨著宿主細胞的增生而繁衍。病毒DNA會經由轉錄成為RNA，這些RNA可以用來做蛋白質，也可以當作病毒的基因體而包裹在新的病毒裡

面。病毒載體設計的時候，已經移除一部分病毒的基因，所以原則是安全的。治療的疾病是重度免疫不全症的一種，因為 $\gamma$ c基因缺陷所引起的疾病。治療方法是將病人的血液幹細胞，用表現 $\gamma$ c的retroviral vector感染後，再輸回病人的體內。這項治療的效果很好，但是在2008年發現好幾位經過治療的病人發生了白血病，這是因為病毒載體插到了oncogene的前面，造成oncogene（致癌基因）的過度表現而造成白血病。

## 近幾年基因治療領域重要之突破

這些挫折當然嚴重的延緩了基因治療的發展，但是經由大家的努力，基因治療領域後來有幾項重要的突破，帶來了近幾年的快速發展，有多項基因治療產品被核准上市。這些突破首先是針對retroviral vector的改進。

有人發現，同樣是反轉錄病毒，lentivirus（慢病毒）vector的安全性就明顯比較高。其原因是retrovirus喜歡嵌入基因轉錄活躍的區域，自然vector啟動宿主基因的機會就比較高。相對的，lentivirus的嵌入就沒有這樣的傾向，這造成lentiviral vector沒有被發現引起血癌；因此，後來血液幹細胞相關的基因治療都使用lentiviral vector。

另外一項重大的進展就是adeno-associated virus（AAV, 腺相關病毒）vector的使用。AAV是一種不完全的病毒，不會引起人類的

疾病。因為AAV的基因體很小，並沒有能夠攜帶所有病毒繁衍需要的基因，因此AAV病毒需要在腺病毒或herpes（疱疹）病毒存在的時候才有能力繁衍。另外，AAV有不同的血清型，對於人類組織器官的感染力有所不同，這使得設計基因治療時，可以依照要治療器官的不同，而選用特定血清型的AAV。

### 美英歐核准的基因療法成功案例

在此先進一步介紹成功使用lentiviral vector的基因治療，以下所舉的例子都是已經在美國、歐洲核准上市的产品。有一些罕見的遺傳性腦部疾病，在以前就知道可以用骨髓移植來治療，因為血液幹細胞可以分化成吞噬細胞，進入腦部成為microglia（微膠細胞），分泌病人所缺乏的蛋白質。目前，adrenoleukodystrophy及metachromatic leukodystrophy這兩種疾病，都可以使用病人自己的血液幹細胞，經由lentiviral vector將缺損基因的cDNA送回病人的細胞，再輸入病人體內；如果在病人產生症狀之前治療，就可以阻止疾病的進行。

### CAR T免疫細胞治療

值得關注的是，lentiviral vector目前最大的運用，是在B細胞白血病或淋巴瘤的治療，也就是chimeric antigen receptor（CAR）T治療。這是一種gene-modified cell therapy，其原理是用lentiviral vector將改造過的T-cell receptor送回病人的T細胞；如此一來，這些經由病毒載體感染的T細胞，就恢復了辨認癌症細胞的能力，進而達到治療癌症的效果。在白

血病患者經由化學治療及骨髓移植都失敗之後，CAR T治療還有可能產生治療的效果，也就能給予病人另一線生機。目前，中醫大附醫也有CAR T相關基因治療的研發。

### AAV載體基因治療

AAV載體用在基因治療比較早成功的例子是Leber congenital amaurosis。這是一種眼睛視網膜的遺傳性退化疾病，病人會慢慢失去視力。基因治療的方法是利用AAV2載體攜帶病人所缺少基因的cDNA，再將病毒載體直接注入視網膜下方，這樣病人的視力就可以變好。

這項突破性的研究證明了AAV載體的方便性及安全性。筆者個人也是利用相類似的技術治療一種遺傳性神經傳導物質缺乏症：aromatic L-amino acid decarboxylase（AADC）deficiency。我們用AAV2載體攜帶AADC cDNA，然後直接將病毒載體注入病人腦部的殼核（putamen）中，這樣病人的症狀就能得到緩解，運動功能也有所改善，目前這項治療已經在歐洲及英國獲得核准。

AAV載體基因治療最大的成功故事，是對於脊髓性肌肉萎縮症（spinal muscular atrophy, SMA）的治療。SMA是一項相當嚴重的疾病，如果是一歲以前發病，病人多半連坐和站的能力都沒有，很快的死於呼吸衰竭。SMA原本沒有治療方法，不久前才發展出以oligonucleotide（寡核苷酸）注入腦脊髓液的治療。如果是使用AAV的基因治療，只要一次性的靜脈注射就能夠達成治療效果。這一項成功大大的打響了基因治療的名氣，接著衝鋒陷陣的則是血友病的基因治療。

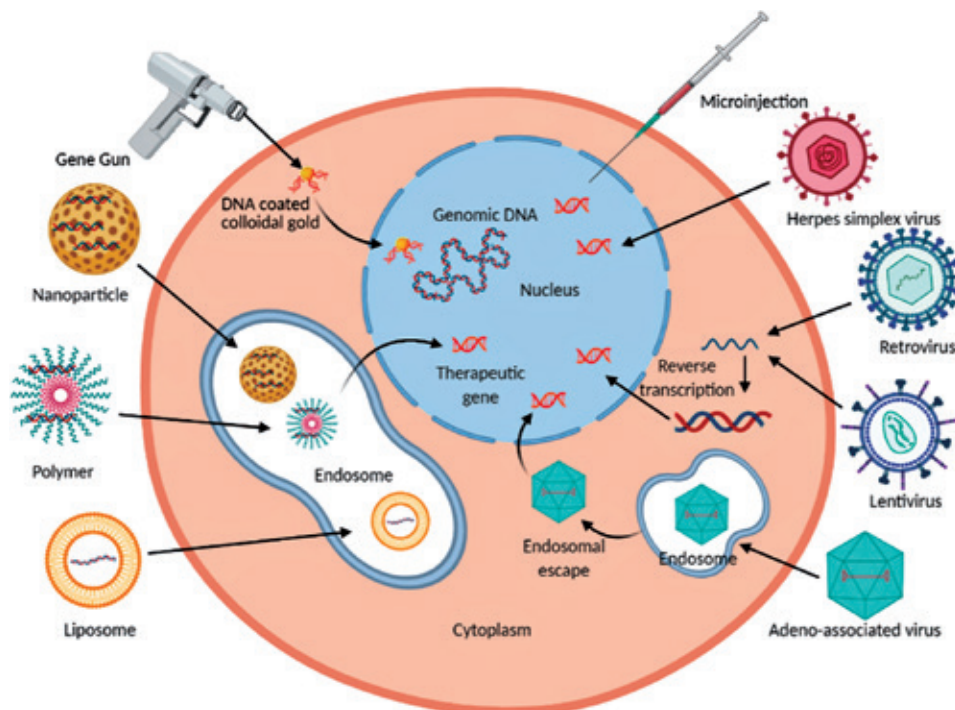
血友病是由於肝臟細胞因為基因缺陷無法製造凝血因子。在以前，血友病患者要定期輸注凝血因子，除了很不方便，無法根除症狀，費用也很高。現在A型及B型血友病患者都可以打一針基因治療，就能夠好幾年都不需要再輸凝血因子，也不會有出血的症狀。因此，血友病的基因治療已經逐漸在各個國家上市，造福病人。

### 最新話題： 基因編譯（gene editing）治療

看到這裡，大家應該都可以相信基因治療已經不再是遙遠的夢想，而是一項新興科技，病人及醫療產業都對此有很大的期望。當然，基因治療還是有一定的危險性。Len-

tiviral vector最近有被懷疑跟myelodysplastic syndrome相關，而AAV在動物實驗中也還是被看到有嵌入宿主染色體的現象。AAV靜脈注射因為使用的劑量很大，常常會引起肝臟的傷害或其他發炎反應，因此大家也都期望未來的基因治療可以不要使用病毒載體。

而最近因為COVID-19而大紅大紫的lipid nanoparticle（LNP，脂質奈米顆粒）就是大家期望的基因治療載體之一，尤其是最新的基因編譯（gene editing）治療，不需要基因的長期表現，LNP就變成首選的載體了。最後，文末放上一張刊登於《Cancer Gene Therapy》2022;29:402-417期刊的圖片來跟大家總結基因治療的可能方式，希望能激起醫訊讀者對於這個题目的興趣。🌐



摘錄自《Cancer Gene Therapy》2022;29:402-417之基因治療的可能方式。

（中文譯名如下，Adeno-associated virus：腺相關病毒，Cytoplasm：細胞質，DNA coated colloidal gold：附著DNA的金奈米粒子，Endosome：胞內體，Endosomal escape：胞內體逃脫，Gene Gun：基因槍，Genomic DNA：基因體DNA，Herpes simplex virus：單純疱疹病毒，Lentivirus：慢病毒，Liposome：微脂體，Microinjection：顯微注射，Nanoparticle：奈米顆粒，Nucleus：細胞核，Polymer：聚合物，Retrovirus：反轉錄病毒，Reverse transcription：反轉錄，Therapeutic gene：治療用的基因）