

生命奥秘

Lifeomics

2018年10月刊 总第109期

溶酶体贮积病



- ▶ 投资阿尔茨海默症新药研发是场豪赌？
- ▶ 海豹深潜：抗炎血清为肺部保驾护航

无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

目录 : CONTENTS

专题 — 溶酶体贮积病

前言	01
一、LSD及其药物研发之路	02
二、借助LSD预防埃博拉疫情	04
三、药物研发：血脑屏障是关键	11
四、采用新型基因疗法来治疗LSD	18
五、新生儿筛查：人生第一场体检	23
六、LSD四大问题	29
七、疾病基金会可促进药物研发工作	31
八、观点荟萃	37
1. 我们必须努力将LSD变为常见病	37
2. 扑朔迷离——戈谢病和帕金森病的关联	39

下一期（2018年11月刊）预告：脂肪肝

全球肥胖和糖尿病的增加导致了非酒精性脂肪肝病（non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD）的发病高峰。NAFLD往往会进一步发展成为更严重的非酒精性脂肪肝炎。本专题探讨了脂肪肝病的发生发展、新型药物、诊断方法的开发，以及由儿童肥胖而引起的担忧。

热点

投资阿尔茨海默症新药研发是场豪赌？	44
-------------------------	----

百态

海豹深潜：抗炎血清为肺部保驾护航	56
------------------------	----

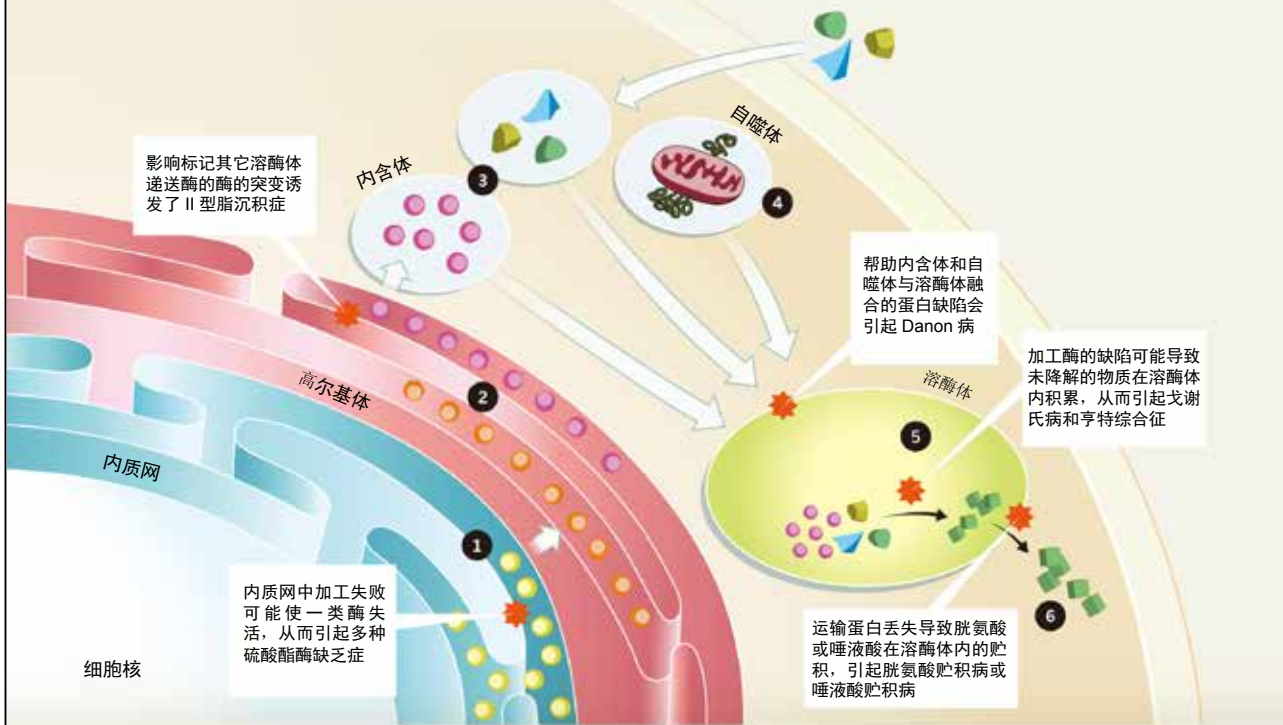
专题

溶酶体贮积病

前言

溶酶体贮积病（Lysosomal storage disorders, LSD）是一组遗传性代谢疾病，虽然每一种疾病分型的发病率较低，但整体发病率较高，大约每7000人中就有一例。虽然目前已确认的50多种LSD的症状差异非常大，但它们都有一个共同点——都由溶酶体病变引起。溶酶体是细胞的回收中心，各个细胞器彼此分工，并且协作得很好，共同完成细胞内物质的循环。对LSD疾病的研究不仅有助于开发更好的疾病疗法，还有助于揭开溶酶体这种一直以来未得到人们充分认识的细胞器的神秘面纱。

一、LSD及其药物研发之路



溶酶体的分子分解途径

溶酶体通过特异性的酶来分解外部生物材料，并循环利用有缺陷的蛋白和受损的细胞器。许多LSD就是由编码这些酶的基因发生突变而引起的。溶酶体的分子分解途径多种多样（红色星星）。

- 1 内质网对新合成的溶酶体酶进行初级加工
- 2 高尔基体进一步加工，并标记这些酶，以方便它们被递送到溶酶体
- 3 内体把高尔基体内的酶和细胞外的物质运送至溶酶体
- 4 自噬体把受损的细胞器和错误折叠的蛋白递送至溶酶体
- 5 在溶酶体内，酶将糖、蛋白质和脂质等分子降解成更小的分子
- 6 这些小分子被释放到细胞中，然后被循环利用

总体常见，分型罕见

LSD并不特别罕见，大约每5000名新生儿中就有1名LSD患者。但是，每种LSD的发生频率非常低——以最常见的戈谢病为例，全球40000名新生儿中只有1名戈谢病患者，而最罕见的一种LSD的患病人数则屈指可数。下图显示的是发病率较高、数据最多的LSD。相关数据均为估计值。



其他疾病发病率（每百万新生儿）：4型粘多糖贮积症（MPS），5.0例；7型粘多糖贮积症，4.0例；A/B型黎曼-皮克症，4.0例；2型粘多糖贮积症（Hunter症）*，3.8例；Sandhoff症，3.2例；沃尔曼症，2.9例；Tay-Sachs症，2.9例；6型粘多糖贮积症，2.5例；α-甘露糖苷病，2.0例；致密性成骨不全症，1.3例；Danon病，0.3例；Schindler病，0.3例；β-甘露糖苷贮积病，0.3例；岩藻糖苷贮积症，0.3例；天冬氨酸葡萄糖尿症，0.3例；Farber病，0.3例；多硫酸酯酶缺乏症，0.3例；半乳糖唾液酸贮积症，0.3例；唾液酸贮积症，0.3例。

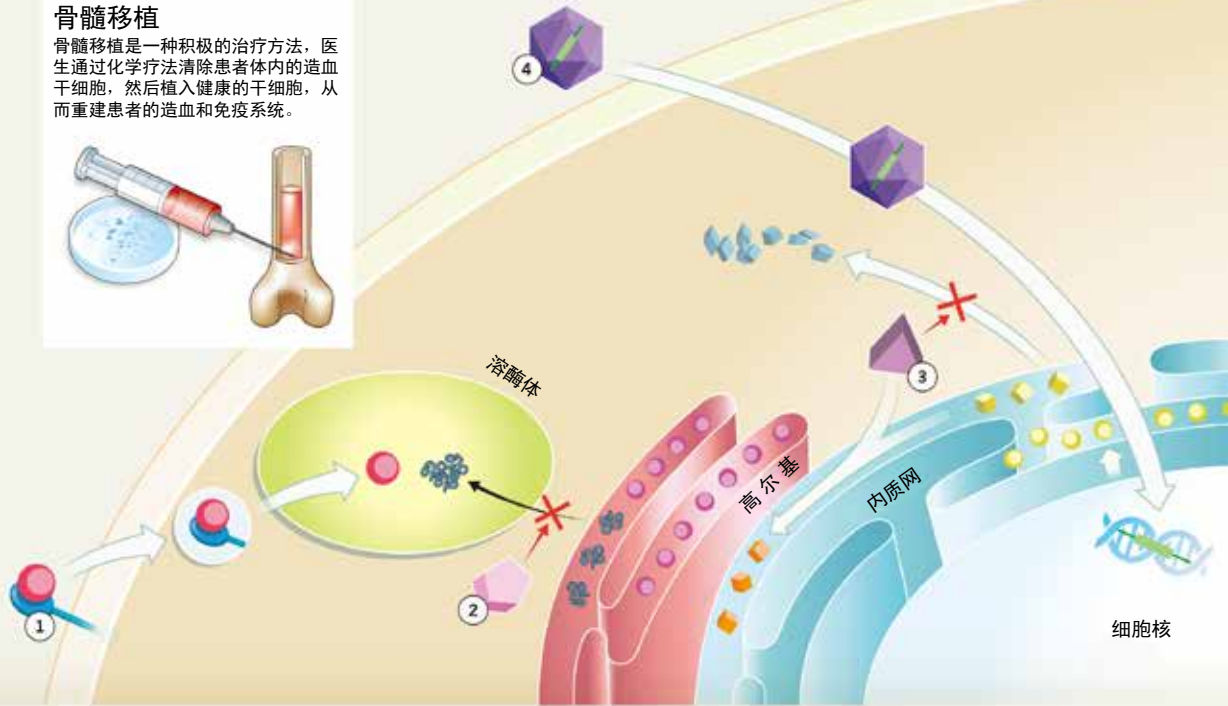
*几乎只有男性会发病。

溶酶体贮积症（Lysosomal storage disorders, LSD）表明，单一细胞器的多种失调方式都可以杀死细胞。但是由于大多数失调方式都非常罕见，我们对其知之甚少，因此开发相关疗法并非一件容易的事情。

骨髓移植

骨髓移植是一种积极的治疗方法，医生通过化学疗法清除患者体内的造血干细胞，然后植入健康的干细胞，从而重建患者的造血和免疫系统。





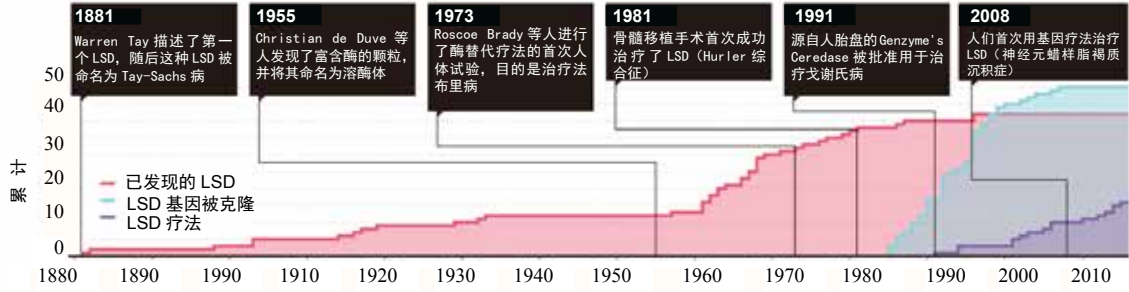
有潜力的治疗途径

过去 25 年，LSD 的治疗方法取得了重大的进展，这些疗法能显著改善部分患者的生活质量。大多数疗法都着重改变细胞内的通路，但骨髓移植则是例外。所谓骨髓移植，指的是从合适的供体身上提取干细胞，然后植入患者体内，以重建患者的造血与免疫系统。

- ① 酶替代疗法是使用合成的酶代替缺失或有缺陷的酶，细胞摄取这些人工合成的酶，并将其递送至溶酶体
- ② 底物减少疗法阻止了由于溶酶体缺乏某些酶二导致的特定分子的积累
- ③ 分子伴侣疗法保护或重折叠突变酶，从而防止这类酶在内质网中被降解和排出，并得以进入溶酶体
- ④ 在基因治疗中，通过病毒等载体将功能性替代酶产生基因递送到细胞中。目前这项技术还在开发中。

漫长的药物研发之路

第一个 LSD 的发现比科学家们能识别疾病细胞结构要早了 80 多年。自此，新的 LSD 不断被鉴定出来。而最近，有助于修复 LSD 损伤的基因和药物也不断被发现。



二、借助LSD预防埃博拉疫情



2014年，西非的疾病防疫工作者正在处理埃博拉病毒疫情，但是这次疫情却给科研人员们研究溶酶体疾病提供了一次非常好的机会。那么对溶酶体疾病的研究能够帮助我们预防博拉疫情吗？

由溶酶体造成的疾病并不仅仅只有溶酶体贮积病。溶酶体这种关键的细胞组分在几种普遍而又复杂的疾病中都扮演了非常重要的角色。

C型尼曼-匹克病（Niemann–Pick type C）是一种非常罕见的溶酶体贮积症（lysosomal storage disorder, LSD），其发病率大约为1/15万。95%的患者都是因为NPC1基因缺陷而患病的。该病的主要表现为胆固醇在全身各处细胞的溶酶体内大量蓄积，并带来非常严重的后果。很多尼曼-匹克病患者不到20岁就夭折了。从上述描述来看，这种疾病似乎与埃博拉病毒（Ebola）没有什么关系。我们知道，埃博拉病毒是一种通过体液传播的病毒，会引起严重的出血热。仅在2014年至2016年这短短的两年里，埃博拉病毒就已经使西非1.1万多人丧命。但是埃博拉病毒这次在西非的大流行却让我们获得了一个意外的发现，那就是NPC1基因缺陷的C型尼曼-匹克病患者对埃博拉病毒具有抗性，这可能会阻止病毒的传播和流行。

据英国牛津大学（University of Oxford）专门研究尼曼-匹克病的细胞生物学家Fran Platt介绍，科研人员们惊奇地发现，埃博拉病毒的受体并不在细胞的表面，而是在细胞内。更准确的说法应该是，埃博拉病毒受体位于溶酶体内。十年前，大家都认为溶酶体是一个无足轻重的细胞器，也就是细胞内一个储存了几种消化酶的细胞器而已。但现在，这个观念已经被彻底转变了。

美国纽约爱因斯坦医学院（Albert Einstein College of Medicine in New York）

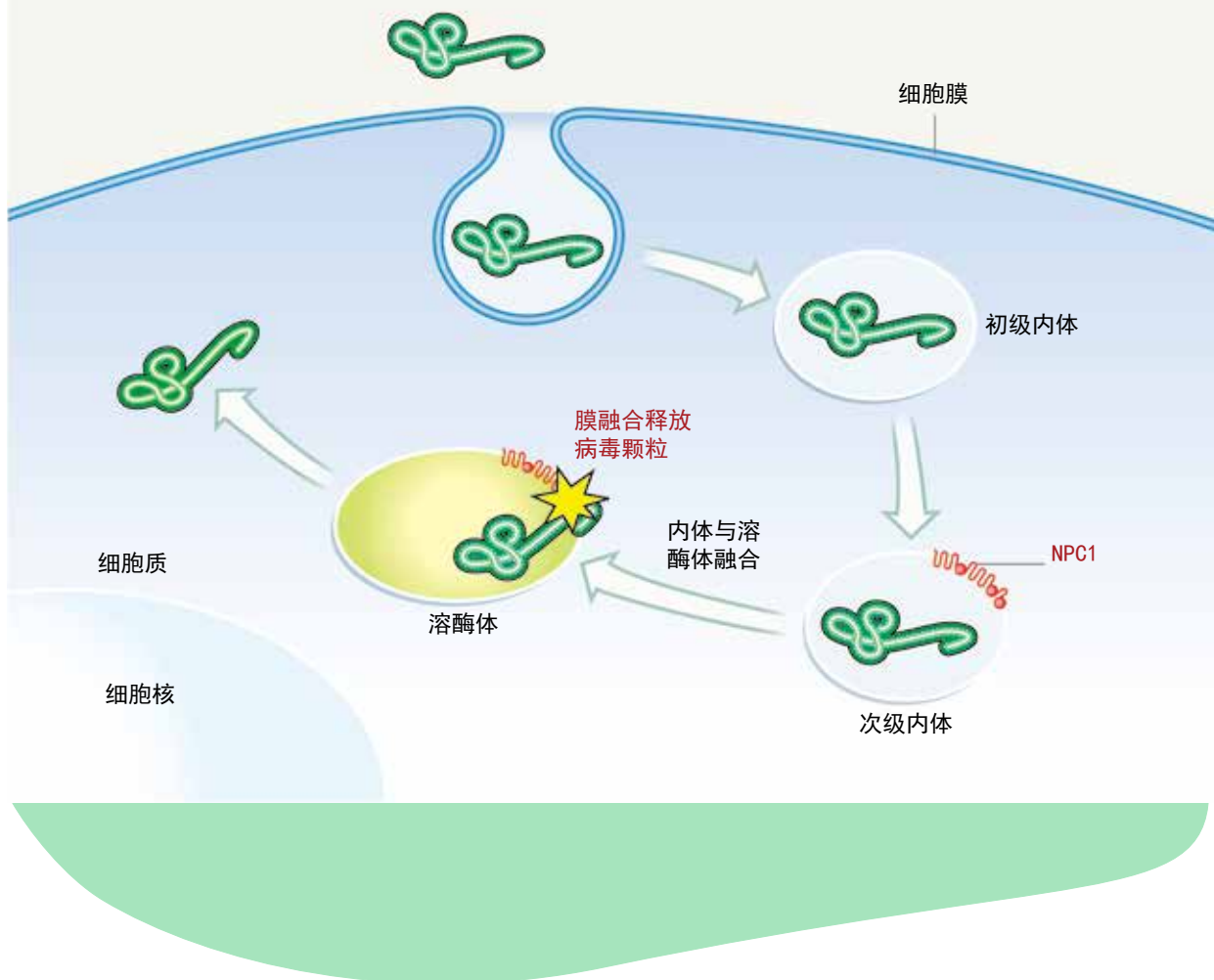
的神经学家Steven Walkley正在研究LSD疾病与埃博拉病毒之间的关系。据他介绍，溶酶体已经被重新定义了，它不再被看作是无足轻重的垃圾回收站。研究人员已经发现，溶酶体对于细胞的一生都具有非常重要的作用。近几年来，科研人员们意识到，溶酶体不仅降解细胞内的废弃分子和细胞器，还对细胞的代谢（cell metabolism）和营养状态的感知（nutrient sensing）起到了非常重要的作用。

Platt认为，溶酶体的这些功能也意味着，溶酶体可能也与包括LSD在内的多种人类疾病有关。实际上，C型尼曼-匹克病也被称作儿童阿尔茨海默病（childhood Alzheimer's），因为该病患者和阿尔茨海默病患者有很多共同的症状和病理学变化。C型尼曼-匹克病患者的神经元细胞内也会大量积累tau蛋白这种阿尔茨海默病的标志性分子。

Platt还认为，未来几年内，科研人员们还将通过这些罕见的溶酶体疾病去认识和了解更多的其它疾病。目前已经发现了50多种LSD疾病，每一种LSD疾病都会对细胞产生一种独特的影响，比如破坏胞内钙离子平衡、增加氧化应激压力、激发炎症反应、改变脂质运输等。尽管对LSD进行的细胞生物学研究可能会失败，但是很多LSD疾病都是单基因遗传疾病，这就给我们提供了一个非常好的机会，让我们能够用一种简单的方式去认识各种不同疾病背后共同的溶酶体病变。

致命的传送机制

埃博拉病毒通过内体进入细胞，然后借助 NPC1 蛋白的帮助进入细胞质，最后通过细胞的复制机器完成病毒复制。可是 C 型尼曼 - 匹克病患者的细胞缺乏 NPC1 蛋白，因此，也就对埃博拉病毒产生了天然的“抗性”。



重新认识溶酶体

有两个研究彻底改变了人们对溶酶体的看法。第一个研究就是美国麻省坎布里奇白头生物医学研究所（Whitehead Institute for Biomedical Research in Cambridge, Massachusetts）David Sabatini实验室于2008年开展的那个项目。Sabatini等人针对mTOR激酶（mammalian target of rapamycin）这种与多种人体疾病有关的靶点开展了研究。mTOR激酶与其它蛋白一起形成了mTORC1复合体，该复合体能够感知氨基酸信号，促进蛋白质的合成。研究人员发现，如果细胞内氨基酸的水平偏低，那么mTORC1复合体就会转移进胞浆；如果细胞内氨基酸的水平升高，那么mTORC1复合体就会转移到溶酶体表面。

Sabatini等人认为，这个研究成果表明，溶酶体可能也是细胞营养感知系统（nutrient-detecting system）的一个组成部分，但是其他同行可不这么认为。据Sabatini回忆，突然之间他们发现，溶酶体这个细胞里的垃圾回收站居然也能够与细胞内的其它成员

搭上话了。

与此同时，意大利那不勒斯Telethon遗传医学研究所（Telethon Institute of Genetics and Medicine in Naples, Italy）的分子遗传学家Andrea Ballabio也推翻了之前关于溶酶体的陈旧观点，他们认为溶酶体不是一个不起眼的、不能与细胞内其它成员交流的细胞器。Ballabio等人发现，溶酶体能够动态变化——随环境的变化做出相应的调整，而这背后需要一整套基因网络的配合和操控。于是，Ballabio等人到基因数据库寻找答案。他们发现了好几百个溶酶体基因，这些基因共同组成了协调溶酶体表达及调控的网络（coordinated lysosomal expression and regulation network），即所谓的CLEAR网络。CLEAR网络基因受转录因子EB（transcription factor EB, TFEB）的调控。这个发现也让Ballabio大吃一惊，因为在此之前，大家都认为溶酶体基因就是没有受到精细调控的持家基因。



Andrea Ballabio（图右）和他的科研团队希望借助溶酶体通路治疗多种疾病。

到了2012年，另外两篇文章得以发表。第一篇文章由Ballabio和Sabatini合作完成。他们发现TFEB与mTORC1能够在溶酶体表面发生相互作用。在正常情况下，mTORC1会对溶酶体表面的TFEB进行标记，使其失活。如果细胞处于饥饿状态，则mTORC1停止对溶酶体表面的TFEB进行标记，此时TFEB进入细胞核，从而启动溶酶体蛋白的表达。

第二篇文章则是由美国耶鲁大学（Yale University in New Haven, Connecticut）的细胞生物学家Shawn Ferguson完成的。Ferguson首次发现了溶酶体表面的TFEB因子。Ferguson到现在还记得他们首次在显微镜下看到溶酶体表面存在TFEB因子时的那种激动心情。当时他们意识到，那说明溶酶体也参与了对基因表达的调控过程。

TFEB与mTORC1之间具有相互作用的发现，说明溶酶体真的是细胞内信号通路的组成部分，而不仅仅只是一个垃圾处理厂。Sabatini指出，这一发现对整个溶酶体研究领域都具有非常重要的意义。现在，我们知道了，溶酶体可以调控mTORC1，而mTORC1反过来也可以调控溶酶体。这就是一个环形的信号通路，而不是单向的、线性的过程。

这些研究也让科研人员们意识到，溶酶体疾病不是单纯的由物质蓄积而导致的疾病，因为这些在细胞内蓄积的物质也是非常重要的原料分子，可以重新合成细胞需要的其它分子。Walkley认为，我们也许应该将溶酶体疾病称作“物质缺乏疾病（deficiency disorders）”。当然，这还需要开展更多的研究来加以证实。

开发新的治疗方法

了解溶酶体的作用也有助于我们开发新的治疗方法和药物。比如，有科研人员正在研究如果加强分子向溶酶体或其它细胞器转运的速度，是否就可以加速细胞内废物的清除速度。如果真是这样，那对于治疗C型尼曼-匹克病这样的疾病就非常有帮助，因为这类疾病的发病机制就是细胞内的分子运输出现了障碍。还有多个研究团队在开发抑制细胞自噬（autophagy）的药物。我们知道，细胞自噬就是细胞将自身的分子和细胞器运送到溶酶体内降解的过程，如果可以开发出抑制细胞自噬的药物，也就有可能用其来治疗脑功能障碍（brain disorders）等疾病。

有一种增强细胞清除体内积存物质的方法就是上调TFEB因子的水平或下游效应因子的

表达量。更多的TFEB因子可以产生更多的溶酶体，刺激细胞自噬作用，促进细胞清除胞内“废物”。TFEB因子似乎还可以激活一条非经典的通路，即溶酶体胞吐作用（lysosomal exocytosis）。通过这条途径，溶酶体可以将体内的物质“吐出”细胞外，并进行清理，而不是将其降解。

据Ballabio介绍，由于TFEB是一种转录因子，所以它也与数百个基因的转录活性有关。对TFEB进行调控产生的影响比只针对翻译后修饰酶等单一因子进行调控要强得多，同时效应的持续时间也要长得多。但这种广泛且持久的作用也会带来一些不安全的隐患，比如，具有促使细胞癌变的可能性。因此，Ballabio等人正在研究如何安全地激活TFEB

通路，以及如何可逆地激活TFEB通路。他们也在对整条TFEB信号通路进行分析，了解每一个组分及其功能，希望能够找到新的治疗靶点。

Ballabio团队，还有其他一些科研团队对动物模型和细胞模型都开展了研究，结果发现，至少从理论上来看，对TFEB通路进行调控是可以治疗帕金森氏病、肿瘤和肥胖等诸多难治性疾病的。据Ballabio介绍，哪怕是细菌或者寄生虫感染，也可以通过溶酶体途径开展清除和治疗工作。

虽然我们已经知道溶酶体在多种疾病中都起到了非常重要的作用，但是科研人员们现

在想知道的是，针对LSD疾病的治疗策略是否也可以推广到更常见的疾病治疗工作当中。很多LSD疾病都是因为某种溶酶体酶缺乏而导致的。目前的治疗策略是想办法补充缺失的酶，可是用这种策略治疗神经系统疾病几乎没有任何效果，因为所有的药物都无法通过血脑屏障。

但是无论如何，了解溶酶体在疾病当中的作用，都有助于我们开发更好、更有效的新型治疗药物。溶酶体障碍可能不是导致疾病发生的最主要原因，但是清除溶酶体障碍是可以为患者提供帮助，改善他们的生活质量的。Platt认为，这是我们首先需要做到的。

神经系统疾病

Platt认为，诸如尼曼-匹克病这样的罕见疾病也能为我们了解其它常见疾病，尤其是神经系统疾病提供一些重要的线索。大脑对于溶酶体（或其它细胞器）障碍非常敏感，因为神经元细胞无法分裂，所以细胞内的循环系统发生任何一点微小的紊乱，都会逐渐积累成大麻烦。哪怕是健康的神经细胞，随着逐渐的衰老，也会出现障碍。可是身体里的其它可分裂细胞就没有这种问题，因为这些细胞即使出现了有害物质堆积的现象，也会通过细胞分裂的方式将这些有害物质稀释掉。

遗传学研究已经发现，罕见的儿童疾病与常见的成年人疾病之间也存在很多出乎我们预料的关联。比如，高歇氏病（Gaucher's disease）就是因为葡萄糖脑苷脂酶（glucocerebrosidase）这种溶酶体酶发生了突变，使得葡萄糖脑苷在细胞内大量聚集而导致的一种疾病。现在我们又发现，这种酶突变也

是帕金森氏病常见的一种危险因素。

大约十年前，科学家们发现，颗粒蛋白前体蛋白（progranulin）这种与炎症反应和损伤修复机制有关的因子，如果体内只有一个该因子的编码基因能够正常工作，就很有可能患上额颞痴呆（frontotemporal dementia）这种中老年多见的神经退行性病变。大约五年前，科研人员们又在同胞兄弟姐妹中发现了一些罕见的病例，他们体内都缺少颗粒蛋白前体蛋白的编码基因，这些人在很小的时候就会患上神经元腊样脂褐质症（neuronal ceroid lipofuscinosis）这种LSD疾病，又名Batten病（Batten disease）。研究发现，颗粒蛋白前体蛋白位于溶酶体中，并受到TFEB因子的调控。

Ferguson表示，这些研究成果也证实，溶酶体储存障碍与多种因素有关。LSD疾病出现得越早，则越严重；出现得越晚，则病情更

轻一些。颗粒蛋白前体蛋白和葡萄糖脑苷脂酶的相关研究成果表明，病情的严重程度与溶酶体内相关基因的表达水平相关。**Ferguson**指出，五年前，我们对此还几乎一无所知；但是今天，我们发现，不论是研究罕见疾病的科研人员，还是研究常见病的科研人员，大家的工作其实都有很大的相关性。

越来越多的证据表明，溶酶体障碍也与多种常见的神经系统疾病有关。2010年，美国纽约**Langone**医学中心（**New York University's Langone Medical Center**）的神经科学家**Ralph Nixon**发现，在较早发病的阿尔茨海默病患者中常见的一种突变基因也是保证溶酶体功能正常的必需基因。该基因就是编码早老素（**presenilin**）因子的基因，它可以在溶酶体膜促进**vATPase**复合物的组装，使溶酶体内容物酸化，这是溶酶体发挥分子降解作用的关键步骤。**Nixon**认为，这些研究成果表明，早老素基因突变加快了阿尔茨海默病的病程进展，因为该基因突变会使患者大脑神经元细胞内的异常物质大量蓄积。

据**Nixon**介绍，虽然有明确的证据表明，阿尔茨海默病患者的溶酶体系统也是异常的，但是并没有人认为**vATPase**复合物与此有关。很多从事阿尔茨海默病研究的科研人员一直都认为，淀粉样蛋白（**amyloid**）是导致疾病发生的首要原因，而**vATPase**复合物的研究成果出现之后，他们自己也产生动摇了。阿尔茨海默病的确与淀粉样蛋白有关，但现在的证据却告诉我们，即使没有淀粉样蛋白的参与，溶酶体障碍也会导致阿尔茨海默病。虽然也有一些科研人员不认可**Nixon**的观点，但是**Nixon**团队去年发表的一项研究成果更进一步地证实了他们的观点是正确的。

迄今为止，我们已经发现6种脑部疾病

与**vATPase**复合物和溶酶体有关。据**Nixon**介绍，认为早老素是阿尔茨海默病主要致病因素的观点并没有更多的后续研究进展，目前还只是看到了冰山的一角。他估计未来还会发现有更多的常见疾病与溶酶体功能障碍有关。

科研人员们也一直在研究埃博拉病毒与**C**型尼曼-匹克病的关系。2016年发表的一篇晶体结构论文表明，**NPC1**能够直接与埃博拉病毒衣壳蛋白发生相互作用。这也为我们提供了一个治疗埃博拉病毒感染的潜在靶点。美国爱因斯坦医学院（**Albert Einstein College of Medicine**）的微生物学家**Kartik Chandran**是第一个发现**NPC1**基因的参与者之一，他表示他们已经对尼曼-匹克病有了更多的了解，这些经验和知识也有助于抗击埃博拉病毒。

为了预防埃博拉病毒感染，**Chandran**的课题组正在寻找能够抑制**NPC1**因子的药物。但是这种药物的副作用是让人“患上”尼曼-匹克病。不过与患上埃博拉病相比，这是可以接受的，而且这也是之前没有尝试过的一种治疗埃博拉病毒感染的策略。由于**NPC1**蛋白也是很多相关线状病毒（**filovirus**），比如马尔堡病毒（**Marburg virus**）感染的必需因子，因此这种**NPC1**抑制剂药物也有望用于治疗这一大类病毒的感染。

科研人员们也对**C**型尼曼匹克病患者进行了科普宣传，希望他们意识到自己对于埃博拉病毒研究的意义，积极参与到埃博拉病毒治疗的相关研究工作当中，尤其需要这些患者积极地提供组织样品。反过来，这些埃博拉病毒研究也会有利于尼曼-匹克病患者。换句话说，这是一个双赢的局面。**Ballabio**肯定地表示他们必须给这些罕见病（尼曼匹克病）患者一个交代，他们绝不放弃这些患者。

三、药物研发：血脑屏障是关键



治疗溶酶体贮积病造成的严重神经疾病的关键是开发能穿透血脑屏障的药物。

据Tim Cox回忆，当他首次使用酶替代疗法来治疗病人时，效果好得就像“魔术”一样。那位病人是一名商人，40岁时被迫退休，目前只能坐轮椅度日。当时病人的肝脏和脾脏肿胀，需要通过频繁输血和血小板来维持生命。

该名患者罹患的是戈谢病（Gaucher's disease）。患者身体不能产生分解葡萄糖脑苷脂（glucocerebroside，一种脂肪分子）的酶，因此葡萄糖脑苷脂在各个组织中不断积累，产生了毒性。25年前，该病的唯一疗法是风险极高的骨髓移植，但是该患者的三名姊妹的骨髓都与他不匹配。所以当时身为英国剑桥大学（University of Cambridge）的代谢医生的Cox从美国学习了一种前沿疗法——从人胎盘纯化出葡萄糖脑苷脂酶，然后将其静脉输注进患者体内。

这是英国首个使用酶替代疗法治疗戈谢病的案例，并且治疗效果非常好。不出几个月，Cox的病人就不用再依赖输血或轮椅了。Cox指出，该病人现在还活着，而且再也没来过医院了。如果没有接受酶替代疗法，他恐怕很久以前就已经死于流血，或一些并发症了。

20世纪90年代初，酶替代疗法的出现彻底改变了戈谢病的治疗。该疗法还促进了其它类型的溶酶体贮积病（lysosomal storage disorders, LSD）疗法的问世。LSD包含了会导致机体无法分解特定分子的约50种遗传疾病，这无疑会造成严重的健康问题。

现在，超过6种LSD可使用酶替代疗法。目前，治疗方案不断增加，除了酶替代疗法外，还有其它作用方式的药物，例如部分阻断某些问题分子的合成，以及挽救突变酶的功能的药物。尽管可选的治疗方案日益增多，但大多药物还是难以到达中枢神经系统，以治疗许多LSD最具破坏性的神经疾病。研究人员希望，正在开发的一些分子疗法可以克服这个困难。Sanofi Genzyme生物技术公司的高级首席科学家John Marshall指出，他们现在正面临着很多让人难以置信的新机遇。

以新换旧

酶替代疗法，顾名思义，就是用正常的酶替代功能缺失的酶。加利福尼亚州奥克兰儿童医院（Children's Hospital Oakland）的儿科胃肠病学专家Paul Harnatz表示，该疗法其实就是把缺失的东西放回去了。他参与并开发了一系列粘多糖贮存病（mucopolysaccharidoses）（LSD的一种）的酶替代疗法。

需要指出的是，部分酶替代疗法是机缘巧合之下被发现的。在20世纪60年代，现在就

职于加利福尼亚大学洛杉矶分校（University of California, Los Angeles）的生物化学家Elizabeth Neufeld实验室的研究人员无意中来自粘多糖贮积病患者（Hurler和Hunter综合征）的两种不同的细胞混合在一起。令人惊讶的是，两组细胞的生理状况恢复正常了。Neufeld等人证明，每种细胞都会分泌出另一种细胞所缺乏的酶，并从相邻细胞中吸收所需的酶——这种概念被称为交叉校正。

美国国家神经系统疾病和中风研究所

（US National Institute of Neurological Disorders and Stroke）的Roscoe Brady受到这一发现的启发，开始探索酶替代疗法的可行性。他当时在戈谢病的诊断和因果机制上获得了很多重要的发现。他的团队改变了葡萄糖脑苷脂酶，在其表面增加了甘露糖，以帮助葡萄糖脑苷脂酶进入巨噬细胞——受戈谢氏病影响最大的细胞。并且，他们还开展了一些葡萄糖脑苷脂酶疗法的人类试验。

荷兰阿姆斯特丹溶酶体中心（Amsterdam Lysosome Centre）代谢领域的医生Carla Hollak指出，戈谢病的酶替代疗法的发现是“非常幸运的”。在许多患者中，戈谢病进展缓慢，并且由于部分病变是可逆的，所以治疗的机会还是很大的。其它类型的LSD进展得更快，并造成了不可逆转的损害。

Genzyme公司（现已并入Sanofi Genzyme）与Brady合作，开发了酶替代疗法，生产出Ceredase。Ceredase于1991年被FDA批准用于治疗戈谢氏病。该药物现已被停用，替代产品是Cerezyme——一种由遗传工程细菌产生的酶。

到了今天，酶切替代治疗已可用于戈谢病、法布里病（Fabry's disease）、庞贝病

（Pompe disease）和4种不同形式的粘多糖贮积症和溶酶体酸脂肪酶缺乏症。此外，目前还有很多LSD新药处于研发阶段，包括针对粘多糖症病毒VII和尼曼-皮克病（Niemann-Pick disease）等形式的疗法。

但酶替代疗法也有缺点。患者必须每隔几周就接受一次静脉输注。这非常繁琐，而且价格昂贵，每位患者每年需花费约25万美元，并且蛋白质比小分子药物更难合成。此外，有效性也有差异。例如，酶替代疗法对戈谢病更有效，因为即便戈谢病和法布里病的病因都与酶有关，并且这两种酶非常相近，但它们损害的都是不同的器官系统。一些LSD也不适合使用酶替代疗法进行治疗。例如，C型尼曼-皮克病和Batten病的初期形式都涉及来自溶酶体膜的蛋白质。由于膜蛋白并不具水溶性，所以难以纯化，并且不能以静脉输注的形式输送。

但也许酶替代疗法的最大缺点是，蛋白质不能穿透血脑屏障，以致无法阻止分子在神经元中的毒性积聚。一些研究人员正在努力运用酶替代疗法将酶直接输送到中枢神经系统，例如注入脑或脊髓。但因存在手术切口，故有感染的风险，而对受LSD神经症状影响最大的儿童来说尤为危险。



Ellen Sidransky（左）正在寻找可以治疗溶酶体贮积病的分子。



进入大脑

鉴于大多数蛋白质太大，不能穿过血脑屏障，所以许多研究人员正在探索小分子药物，因为小分子穿过血脑屏障的概率更大。理解LSD的病因有助于加快药物的开发进程。宾夕法尼亚州费城儿童医院（Children's Hospital of Philadelphia）首席科学战略官Beverly Davidson指出，他们现在越来越了解这些细胞的问题了，也慢慢知道该怎么修复它们。

研究人员并不是要让小分子药物替代有缺陷或缺失的酶，而是要调动其它机制对抗毒副作用。其中一种方法是减少底物疗法（substrate reduction），即通过降低LSD患者体内特定分子或底物的产生来抑制它们在组织内的积累。减少底物疗法在其它医学领域已经是一个非常成熟的治疗方法了，例如，他汀类药物通过抑制参与胆固醇合成的酶可以降低血液胆固醇。

减少底物疗法并不能阻止有毒分子的产生——但这并不是什么大问题，因为积累的许多分子对维持机体功能至关重要。为了使这种治疗方法起作用，身体必须能够分解仍然存在的较少量的底物。Marshall指出，在大多数类型的溶酶体贮积病中，患者体内仍然残留部分具有活力的酶，它们可以降解底物分子。他还补充道，其它生物化学机制可能有助于这些分子的分解或排泄。

目前市面上已有两种减少底物疗法。第一种是miglustat，它于2002年获批用于治疗因为过敏或不能静脉注射药物，而不能接受酶替代治疗的戈谢病患者。在某些国家（但不包括美国），miglustat也被批准用于治疗C型尼曼-皮克病。对于戈谢病来说，miglustat疗效并不如

酶替代疗法，并且具有严重副作用，例如震颤和胃肠道问题。但是减少底物治疗的原理非常明确，Hollak认为这是“开发新型口服疗法的一大进步”。

戈谢病的第二种减少底物疗法的药物eliglustat于两年前获批。它的副作用比miglustat少，且更有效——几乎与酶替代疗法一样有效。在20世纪90年代负责了几项miglustat的临床试验，但没有参与eliglustat开发的Cox指出，这超出了任何人的预期。Eliglustat可能还有其它好处。动物研究表明，eliglustat可能有助于预防B细胞淋巴瘤和骨髓瘤——一种常与戈谢病并发的常见的血液癌症。

虽然miglustat和eliglustat均可口服且更方便，但它们非常昂贵：每年miglustat的成本与戈谢病的酶替代药物持平。虽然小分子药物理论上可以穿过血脑屏障，但是eliglustat和miglustat穿透血脑屏障的能力非常值得怀疑。

但是正在开发的其它减少底物疗法药物可能具有这种能力。Marshall与其在Sanofi Genzyme的同事共同研究一种被称为Genz-682452的分子。该分子已在动物研究中被证明可以进入大脑。Marshall表示，该药物抑制了名为鞘糖脂类（glycosphingolipid）的一类分子合成的第一步，因此可以帮助治疗几种鞘脂类代谢障碍LSD，包括法布里病、戈谢病和泰萨克斯病（Tay-Sachs disease）。去年，Sanofi Genzyme针对法布里病发起了2期药物试验，并正在研究Genz-682452治疗戈谢病的潜力。



正确折叠

LSD疗法的第三个策略是挽救出现的突变酶。在许多LSD患者中——各种LSD中酶突变的比例不同——突变并不影响酶的活性位点，只是改变了酶的三维结构。位于哥本哈根的生物技术公司Orphazyme的首席科学官Thomas Kirkegaard指出，这些酶都有活力，我们只需要让它们正确折叠。错误折叠的酶很容易被细胞降解。但是如果这些突变酶可以恢复正确的折叠或以其它方式保持稳定，防止被降解，并被输送到溶酶体的正确位点，那么它们仍然能够行使正确功能。

人们将用来实现上述目标的药物称为药物分子伴侣。与减少底物疗法一样，分子伴侣往往是小分子，因此也具有穿透血脑屏障的潜力。分子伴侣治疗概念相对较新，但在其它医学领域已有应用。目前已有两种分子伴侣药物被批准用于治疗囊性纤维化（cystic fibrosis）。

美国人类基因组研究所的神经元学家Ellen Sidransky指出，目前可用于LSD的分子伴侣有两种：抑制性和非抑制性分子伴侣。抑制性分子伴侣与其目标酶的活性位点结合，使酶稳定，并将其转运至溶酶体。一旦进入溶酶体，分子伴侣和酶就会分离，这样酶就能发挥作用了。

今年早些时候进入欧洲市场的LSD的第一个伴侣疗法是抑制性分子伴侣疗法。该药物被称为migalastat，并且与命名类似的miglustat具有相似的化学结构。目前该药物已被批准用于治疗35-50%的法布里病患者。该病有269种不同的突变，这些突变都可以导致 α -半乳糖苷酶A（ α -galactosidase A）错误折叠。

Sidransky表示，抑制性分子伴侣的问题

是其开发过程可能涉及复杂的化学计量。她现在正在寻找非抑制性伴侣，希望通过与活性位点以外的位点结合来稳定酶，因为后者更易操作。然而，非抑制性分子伴侣“找起来有点困难”。她的团队对一个包含了25万个化合物的数据库进行了大规模的筛选工作，最终提出了几个有希望的候选分子伴侣。

Sidransky等人通过使用来自戈谢病患者的重编程皮肤细胞中的神经元和巨噬细胞，显示其中一种候选物，即NCGC607复合物可以让突变型葡萄糖脑苷脂酶进入溶酶体，并分解积累的葡萄糖脑苷脂。至关重要的是，这种分子似乎可以穿过血脑屏障。Sidransky指出，目前还没有针对影响大脑的戈谢病的疗法，但这种药物的到来终于可以改变这种状况了。她的研究结果还表明，NCGC607甚至可能有助于治疗更常见的神经系统疾病——帕金森氏病（Parkinson's disease）。

然而，伴侣疗法的一个限制是，它们大多数仅适用于一种或可能少数几种LSD，或者甚至仅适用于个体LSD中的特定突变。每个LSD可能具有数十，甚至数百个导致相同疾病的不同突变，因此开发能靶向所有突变的分子伴侣是不切实际的。

为了解决这个问题，Kirkegaard正在研究可以激活机体天然伴侣——热休克蛋白的药物。理论上，这种疗法可以治疗数十种疾病，包括许多LSD。Kirkegaard指出，这是一种适用范围比较广的药物，尤其适用于蛋白错误折叠疾病。今年早些时候，Orphazyme公司的药物arimoclomol在治疗名为散发性包涵体肌炎（sporadic inclusion body myositis）的非溶酶体肌肉疾病（non-lysosomal muscle

disease) 的小型临床1 / 2期试验中效果良好。目前它正被应用于针对肌萎缩性侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis) 的测试。

其他研究人员则对上述广泛适用的概念持怀疑态度。Davidson表示, 以前研究人员曾多次尝试利用热休克蛋白来治疗亨廷顿舞蹈病 (Huntington's disease, 一种涉及突变型亨廷顿蛋白质聚集的常见神经退行性疾病), 虽然细胞培养研究显示治疗效果良好, 但临床结果却不尽如人意。她正在开发自己的LSD小分

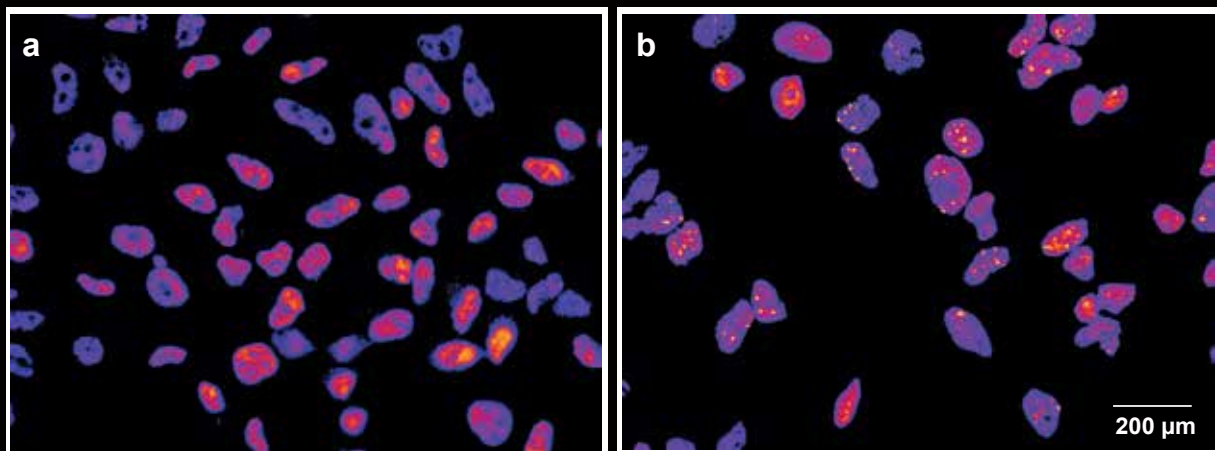
子疗法, 但拒绝透露它们的具体类别或作用机制。

Kirkegaard则认为, 诱导名为HSP70的热休克蛋白的arimoclomol可能适用于治疗鞘脂类代谢障碍 (T. Kirkegaard *et al. Sci. Transl. Med.* 8, 355ra1118; 2016)。这是因为HSP70可与名为BMP的溶酶体内的脂肪分子结合, 而且BMP又是多种鞘脂降解酶的辅因子, 并可增加这些酶的活性。鉴于此, 提高HSP70的可用性应该会大大加强鞘脂降解系统的功能。

药物机制

分子伴侣可以通过帮助错误折叠的蛋白正确折叠来治疗溶酶体贮积病。最近1/ 2期临床试验结果良好的Orphazyme公司的药物 arimoclomol, 就是通过诱导机体自然伴侣之一的热休克蛋白 HSP70 来发挥作用的。在非应激状态的细胞 (a) 中, 可激活热休克蛋白的转录因子

HSF1 (黄色) 分布在细胞上。当细胞受到应激 (b) 时, HSF1 被激活, 并且被局限于核应激体, 这意味着热休克蛋白正在生成。Arimoclomol 延长了这个激活过程, 并辅助 HSF1 与 DNA 中的热休克元件结合, 从而促进热休克蛋白的产生。



Orphazyme最近推出了C型尼曼-皮克病儿童3期临床试验，其中大约95%的儿童有对伴侣疗法敏感的错误折叠突变。该研究将在欧洲和美国招募至少46名患者，并计划运行1-2年。如果结果良好，公司将尝试治疗其它鞘脂类代谢障碍。

研究人员正在尝试采用不同的方法来寻找适用于许多LSD的疗法。目前，由意大利Telethon遗传与医学研究所的遗传学家Andrea Ballabio领导的一个小组正在研究可调控名为TFEB的溶酶体功能的主调节子能否提高溶酶体的活性，并清除机体积聚的各种分子。

其他研究人员正在努力减少不完全酶的产生。Marshall估计这种酶的出现会导致10-15%的LSD病例出现。通读技术和外显子跳

跃技术（Read-through and exon-skipping technologies）可以给细胞的蛋白制造机器发出指令，让它们忽略编码截短酶的基因过早停止信号。目前已在欧洲被批准用于治疗杜氏肌营养不良症（Duchenne muscular dystrophy）的一种化合物ataluren正处于Hurler综合征的2期临床试验阶段。

Kirkegaard指出，疾病疗法的美好就在于许多治疗疾病的方法都是互补的。这意味着LSD治疗的未来可能不在于一种特定类别的药物，而是药物之间的组合，尽管这将需要降低药物高昂的成本。即便酶替代疗法、减少底物疗法、伴侣疗法和其它策略各自只能带来很小的改善，但如果将它们放在一起，那么就有可能会对这些疾病产生非常好的治疗效果。

资讯 · 频道

www.LifeOmics.com



四、采用新型基因疗法来治疗LSD



Michelle Hopkins的外表有望通过基因治疗获得改善。

在上世纪八十年代，骨髓移植（bone-marrow transplants）技术改变了致死性溶酶体疾病（fatal lysosomal diseases）患儿的一生。现在，科研人员又在努力开发另外一种革命性的新疗法。

三年前，33岁的Paul Franklin突然死于心衰。无论从哪些方面来看，Franklin都和其他年轻人没有什么区别。虽然Franklin必须坐轮椅，但他还是和正常人一样工作和生活。他每周五都会去位于自家附近的、伦敦南部Croydon的一家麦当劳里打工，他也喜欢去看电影，看足球赛。Franklin的妈妈Anne表示，他是一个乐观、快乐的人，有很多朋友。而且Paul还有一个特别之处，在他11个月大的时候，他就成为世界上第一个接受骨髓移植手术来治疗溶酶体疾病的患儿。如果不是做了那个手术，他可能活不过十岁。



Paul Franklin

Paul罹患的是Hurler综合征（Hurler syndrome），又名1型严重黏多糖贮积症（severe mucopolysaccharidosis type I, MPS I）。这种疾病会使患者的面部发生畸形，所以在过去又被称作脂质软骨营养障碍疾病（gargoylism）。MPS I是由于 α -L-艾杜糖醛苷酸酶（ α -L-iduronidase, IDUA）编码基因功能缺失而导致的。如果不经治疗，患儿会出现认知功能下降、心脏和肝脏功能异常、耳聋，以及骨骼问题等诸多障碍。

探索用骨髓移植的方法来治疗Hurler综合症的先驱是英国伦敦威斯敏斯特儿童医院（Westminster Children's Hospital in London）的病理学家John Hobbs。他之前就曾经用骨髓移植的办法治疗过白血病（leukaemia），不过用来治疗溶酶体疾病，Paul还是他的第一例患者。开展骨髓移植治疗首先需要用化疗药物杀死患者体内自身的造血干细胞，然后从健康的捐赠者那里获得白细胞，移植给患者。

早期的骨髓移植手术风险非常高，死亡率高达50%；但是如果不做手术，患儿几乎都

会很早夭折。Paul的父母就碰到过一个Hurler综合症患者。这个孩子的生活非常痛苦，而且七岁就不幸夭折。据Anne回忆道，他们知道这种病会发展成什么样，不过做不做手术，他们还是纠结了很久，这是他们做过的最艰难的决定。幸运的是，Paul赌赢了。这个手术挽救了他的生命，而且后来也挽救了更多患儿的生命。

现在，骨髓移植手术的成功率已经高达95%，但这还不是一种彻底治愈Hurler综合症的方法。美国明尼苏达大学（University of Minnesota in Minneapolis）的儿科医生Chester Whitley是在北美第一个开展骨髓移植治疗Hurler综合症的医生。据他介绍，接受了手术的患儿，他们的骨骼发育会出现问题，会长成侏儒，而且如果不尽早做手术，这些患儿的大脑也会遭受非常严重的损伤。

尽早做手术的确对患儿的认知功能改善有所帮助，但也并不总是奏效的。Paul是一个幸运儿，他不需要经常去医院就诊。可是在Paul后面第二个接受骨髓移植的患儿，虽然也活到了三十多岁，但是他的智力却只达到7岁孩子的水平。

即使接受了骨髓移植手术，Hurler综合症患者也罕有具备生活自理能力的，大部分人还是需要常规的护理。现在，美国有好几个州已经开始对新生儿进行Hurler综合症筛查了，其最主要的目的就是为了尽早发现，并加以救治。

英国黏多糖疾病协会（Society for Mucopolysaccharide Diseases in the United Kingdom）的首席执行官Christine Lavery表示，他们非常需要可以针对身体多个系统加以治疗的方法，因为黏多糖疾病就是影响身体多个系统的疾病。而且这些治疗方法不能有太大的副作用，只有这样，才不至于让患者得不偿失。

酶的作用

现在，距离Paul的手术已经过去了36年，我们是时候需要更好的治疗方法了。基因治疗有望恢复这些Hurler综合症患者体内IDUA酶的活性，也可以恢复其他溶酶体疾病患者体内缺失的酶活性。目前已有一些相关的治疗方法在开展临床实验，有的甚至已经完成了临床实验。

用基因技术来治疗Hurler综合症就是利用分子生物学技术恢复、重建患者体内异常IDUA基因的功能，使患者自身能够重新产生正常的代谢酶。这些酶表达出来之后还可以进入其它细胞，起到修复作用，这也是所谓的交互修复作用（cross-correction）。

但是应该针对哪些细胞进行基因治疗，如何让这些正确的基因进入靶细胞内，这都还是问题。病毒是目前基因治疗中最常使用到的载体，研究人员常常利用这些载体对血细胞、肝细胞和脑细胞进行治疗。最简单的一种方法就是获取患者自身的造血干细胞，然后在实验室里对其进行改造，借助慢病毒载体（lentiviral vector）将正确的基因导入这些细胞当中，然后再将人工改造过的细胞重新输回患者体内，完成基因治疗。开展这种基因治疗需要使用化疗药物将患者自身残留的干细胞抑制住，使其不能复制，以免抑制住改造细胞的作用。遗传学家Simon Jones一直在英国曼彻斯特基因组医疗中心（Manchester Centre for Genomic Medicine, UK）里进行相关的临床前研究，据他介绍，这种方法原理上和骨髓移植其实差不多。

我们用的确用基因治疗的方法治好过另外一种溶酶体疾病。意大利米兰的San Raffaele Telethon基因治疗研究所（San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy

in Milan, Italy）自2010年以来就一直在开展相关的工作，他们已经用基因治疗法治疗了24名异染性脑白质病变（metachromatic leukodystrophy）患儿。这种疾病是酰基硫酸酯酶A（arylsulfatase A, ARSA）编码基因发生突变所致。该研究所的科研人员已经可以成功地阻止疾病的进展，甚至还可以预防疾病的发生（M. Sessa *et al. Lancet* 388, 476–487; 2016）。据该研究所的所长，遗传学家Luigi Naldini介绍，严重的异染性脑白质病变患者在2岁以内就会发病。但是如果用他们的方法进行早期干预和治疗，他们就不会表现出症状，并且这些孩子到现在都还非常健康。GlaxoSmithKline公司已经获得了这项技术，Naldini也希望可以在2018年，正式获得监管部门的批准，以用这项技术来救治异染性脑白质病变患者。他们也计划在明年开展基因治疗Hurler综合症的临床实验工作。

与此同时，Whitley也正在尝试让慢病毒载体直接进入人体的肝细胞内。肝细胞是一个非常合适的基因治疗靶向细胞，因为人体有大量的肝细胞，而且这些细胞就是人体的合成工厂，会合成大量的蛋白质和酶。此外，对肝细胞这种已分化细胞（而不是干细胞这种未分化细胞）进行人工改造是不需要对患者进行化疗的。Whitley的课题组已经成功地将IDUA基因导入了Hurler综合症小鼠动物模型体内，他们现在正在扩大实验规模，同时也在开发效率更高的基因导入技术。Whitley对此充满了希望，同时他也赞同这的确是一个充满了变数的研究领域。其他的科研人员也都在努力工作，而且他们也有很多非常好的点子和创意，他们很有可能已经跑到Whitley等人的前面去了。

慢病毒载体可以将基因片段导入正在分

裂中的细胞，也可以导入未分裂细胞，但是这种病毒存在一个问题，那就是容易造成新的基因突变，所以也有人选择使用腺相关病毒（**adeno-associated viruses, AAV**）做载体。这种病毒不会像慢病毒那样，会整合到人体细胞的基因组里，它们只会担当迷你染色体（**mini-chromosome**）的角色，将外源的基因片段带到人体细胞的细胞核内，以环状的游离体（**episome**）形式存在。虽然这种方式降低了基因治疗的致突变几率，但是也让腺相关病毒不太适合靶向正在分裂中的细胞，因为这些人造附加体并不能随着细胞的复制而复制。经过几轮细胞复制之后，这些附加体会被稀释掉。另外，腺相关病毒会刺激人体的免疫系统，诱发免疫反应，所以通常只能使用一次。

如果将腺相关病毒的运载能力与核酶（**nuclease enzymes**）结合在一起，我们就可以开展基因编辑（**gene editing**）操作了。利用基因编辑技术可以在细胞基因组的特定位点，进行靶基因插入操作，从而避免脱靶效应（**off-target**）。美国加利福尼亚州Sangamo生物科技公司（**Sangamo BioSciences in Richmond, California**）的科研人员们利用腺相关病毒将锌指核酸酶（**zinc-finger nucleases**）和**IDUA**基因片段送入了患者的肝细胞内。

该公司的研发副总监**Michael Holmes**介绍，我们只需要对少部分的肝细胞（不到1%）进行基因编辑操作，就可以产生足够多的**IDUA**酶，从而达到治疗疾病的目的。随着肝细胞的生长，这些外源插入的**IDUA**基因也会进行复制，所以能够在患者体内一生都发挥作用。**Sangamo**生物科技公司计划今年招募12名Hurler综合症成年患者，开展1/2期临床实验，同时还准备明年对Hunter综合症（**Hunter syndrome**，即**MPS II**）进行临床实验。

除了病毒载体之外，我们还可以把转座子（**transposons**）这种非病毒式的DNA片段当作载体，在染色体的任意位置进行基因插入操作。美国明尼苏达大学的遗传学家**Perry Hackett**早在1997年就发现了“睡美人”转座子（**Sleeping Beauty transposon**）。**Hackett**之所以取这个名字，是因为他是在鱼里发现这种古老的转座子的。

Hackett首先对Hurler综合症小鼠动物模型进行了转座子实验。他们将携带了基因的转座子压入小鼠的肝细胞内，结果成功地纠正了**IDUA**酶缺乏的问题，可是在对大型动物进行实验的时候却没能成功。于是他转而开始研究细胞输送的问题，并且将技术转让给了美国西雅图市的初创公司**Immusoft**，该公司计划明年开展临床实验工作。

使用细胞输送方法，首先需要提取患者自身的白细胞，然后利用转座子将**IDUA**基因转入这些白细胞内，最后将改造过的白细胞重新回输给病人。因为转座子不是病毒，所以不会诱发机体的免疫反应，而且转座子这种DNA序列是非常容易合成的。据**Immusoft**公司的首席执行官**Matthew Scholtz**介绍，使用DNA片段的成本要比使用病毒低得多，而且很容易就能合成出大量的DNA片段，从而造福成千上万的患者。

不过这些基因治疗技术瞄准的细胞并不包括脑细胞，可是溶酶体疾病却往往都会影响脑细胞。不过即便如此，接受了治疗的患者似乎在一些认知功能方面有所获益，可是还没有人知道这是为什么。目前在一家生物技术公司担任顾问的**Whitley**猜测，肝细胞经过了**Sangamo**公司的基因改造后可能合成出了足够的酶，从而突破了血脑屏障，对脑细胞也起到了治疗作用。

直接治疗疾病

除了让酶穿透血脑屏障之外，还可以像美国马里兰州的Regenxbio生物技术公司（Regenxbio in Rockville, Maryland）那样采取另外一种方法——直接对脑细胞进行治疗。他们使用的方法就是美国宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania in Philadelphia）的医学遗传学家James Wilson开发的新技术。Wilson等人收集了各种腺相关病毒，他认为这些病毒是用来治疗脑细胞这种不分裂细胞的最好选择，因为这些病毒导入的游离体可以在这些不分裂细胞中持续存在，并发挥作用。

经过研究发现，AAV9这种病毒可以进入人体大脑。在针对Hurler综合症狗动物模型进行实验时，研究人员将AAV9病毒直接注入了实验狗的脑脊液里，结果在几个星期之后，实验狗痊愈了。Wilson指出，他们在实验狗的大脑各处和脑脊液里全都发现了AAV9病毒。Wilson将技术转让给了Regenxbio公司，该公司计划今年在美国和加拿大对Hurler综合症成年患者进行1/2期临床实验。目前在Regenxbio公司担任首席科学顾问的Wilson还计划用该技术支持治疗Hunter综合症。他表示，如果我们可以解决一种MPS疾病，那么应该同时可以解决这

一大类疾病。

科研人员早就已经针对其它溶酶体疾病开展基因治疗临床实验了。比如在2013年的5月，法国生物技术公司Lysogene就已经完成了一个针对MPS IIIA患者的1/2期临床实验，他们采用的技术就是在脑内注入腺相关病毒。据该公司的患者招募官Samantha Parker介绍，他们计划今年采用该公司研发的第二代产品，开始2/3期临床实验。今年5月，美国克里夫兰的Abeona Therapeutics公司也针对他们的首位MPS IIIA患者进行了临床实验，采用的也是腺相关病毒载体。美国哥伦布市全美儿童医院（Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio）还在今年利用AAV9病毒，对Batten病（Batten disease）患者进行了临床实验。Wilson也在利用CRISPR-Cas9技术开展临床前实验，以了解该技术支持治疗Hurler综合症的潜力。

Jones认为，没有人知道哪种方法才是正确的方法。但是方法越多，我们才越有成功的可能。很明显，大家都谨慎地表示了乐观的态度。不过Whitley还表示，在真正治愈这些疾病之前，他很讨厌用‘治愈’这个词，不过我们的确也快要治愈这些疾病了。

五、新生儿筛查：人生第一场体检



现在，我们已经可以对婴儿进行好几种LSD检测了，但这些检测却与近50年前建立的溶酶体疾病筛查金标准有冲突。由此引发的伦理学问题迫使我们不得不重新思考应该如何开展新生儿相关疾病的筛查工作。

2005年1月，美国纽约州州长George Pataki因为当地一名体育明星儿子的悲催遭遇而签署了一项行政令，强制要求该州所有新生儿都必须进行克拉伯病（Krabbe disease）筛查。克拉伯病是一种罕见的LSD。这项行政令的颁布将整个纽约州都变成了一间大实验室，数百万新生儿的标本被送进实验室进行检测。不过，我们首先要知道如何才能更好地制备这些样品，然后确定应该采用哪种方法进行检测；而且对于阳性检测结果，接下来又该采取哪些措施，这些都是需要慎重考虑的问题。过去，开展这种新生儿普查是一项浩大的工程，而现在，这项工程也可以为其他新生儿筛查项目提供一个很好的示范。

克拉伯病是一种因为GALC基因发生缺陷而导致的疾病。我们知道GALC基因的编码产物是一种酶，它可以促进髓鞘质（myelin）的合成，并起到包裹并保护神经纤维的作用。严重的克拉伯病患者会有吞咽困难、抽搐、视听觉丧失等临床表现，基本上这些患儿都活不过两岁。

Pataki希望新生儿筛查工作可以帮助临床医生及家长们及早发现病患儿，并尽快进行临床干预，即在他们出生后几个月内，还没有出现临床症状时就进行骨髓移植，这可以极大地延长患儿的寿命，并改善他们的生活质量。但

不得不指出的是，并不是每一个患儿都会表现出所有的临床症状，而且这种骨髓移植手术也是有很大风险的。对罕见病进行新生儿筛查，目前也还不是特别成熟，即便筛查出患儿，也缺乏一个简单、有效的治疗方案。因此究竟是否应该开展这种筛查工作，在伦理学上还是值得商榷的。

美国芝加哥大学（University of Chicago in Illinois）的生理学家及伦理学家Lainie Ross表示，克拉伯病患者可以在不同的年龄阶段发病，所以如果我们过早地进行临床干预，是对患儿造成伤害的。但她也承认，从另一个角度来看，这也会带来很大的收益。

近几年来，公众对遗传学检测的接受度也在不断地提高。很多科研人员现在都认为，尽管早期诊断的临床获益还不是非常明确，但至少可以推动这些罕见病的研究，也可以与这些罕见病患儿的家长们取得联系；而且还可以节省时间，让家长们看到自己的孩子表现出临床症状时不至于感到突然，感到伤心欲绝。

意大利佛罗伦萨大学（University of Florence in Italy）新生儿筛查实验室的主任Giancarlo La Marca表示，哪怕目前还没有比较好的治疗手段，早期诊断也至少有一个好处，即可以让我们重新思考一下，什么才是最好的筛查手段。

既往的经验

1961年，美国医生兼微生物学家**Robert Guthrie**在《美国医学协会杂志》（*Journal of the American Medical Association*）上发表了一篇文章，介绍了一种检测新生儿苯丙酮尿症（phenylketonuria, PKU）的方法。PKU患儿因体内缺少一种酶，所以无法降解苯丙酮氨酸（phenylalanine），导致这种氨基酸在体内大量蓄积，最终会影响患儿的身体发育。**Guthrie**建议采集新生儿的足底血液样品，以进行新生儿PKU筛查。一旦发现了患儿，家长们就可以立即采取饮食疗法，以免病情发展，甚至出现临床症状，从而让患儿像正常人般生活。

到了上世纪六十年代末，这种筛查已经普及开来了，WHO还专门为此发布了一个指

南来介绍这项工作。按照当时的标准，开展这种筛查必须有一个明确的检测手段，以及可获得的治疗干预措施，而且还需要考虑“性价比”，通常最关注的收益就是是否能够挽救患儿的生命。很快，这份指南变成了新生儿筛查工作的金标准，根据指南里的要求才能判断哪些疾病是适合进行新生儿普查的。

美国纽约罗切斯特大学（University of Rochester in New York）的神经儿科医生**Jennifer Kwon**认为，PKU就是非常经典的新生儿筛查模板。PKU新生儿筛查的检测方法非常简单，而且尽管饮食疗法操作起来比较麻烦，但是临床获益却非常清楚、明确。这就是最适合进行新生儿普查的疾病。

Hunter的故事

目前美国已经有好几十种疾病被列入了新生儿普查名单（美国各州可以自行决定新生儿普查项目），这些疾病包括血液疾病、内分泌疾病和代谢疾病，比如镰状细胞贫血（sickle-cell anaemia）、及甲状腺功能低下（hypothyroidism）等。很多类似于克拉伯病的罕见病也逐渐进入这些名单，尽管按照WHO的标准，这些都是不适合进行新生儿普查的疾病。

那么是什么原因促使**Pataki**做出了这样的决定呢？这还得回到1997年的情人节，**Hunter**

Kelly就是在那天出生的。小**Hunter**的爸爸就是纽约水牛城比尔橄榄球队（Buffalo Bill）的四分卫**Jim Kelly**。**Hunter**出生时看起来还是挺健康的，但是很快他就开始不停地哭闹，结果被医生诊断为婴儿急性腹痛（colic）。几个月后，他的身体开始变得僵硬，随后又被医生诊断为脑瘫（cerebral palsy）。接着小**Hunter**开始出现吞咽困难的症状，医生也给他做了更多的检查。在他四个月大的时候，终于被确诊为克拉伯病，但为时已晚，已经无法接受骨髓移植手术了。

于是Hunter的家人建立了Hunter希望基金（Hunter's Hope Foundation）这个非盈利机构，希望引起公众对克拉伯病的关注，并促使相关研究进一步开展，同时也希望联络更多的患儿家庭。他们的最大诉求就是尽早开展新生儿普查，及时发现克拉伯病患儿。碰巧的是，Hunter确诊的时候也正是串联质谱技术（tandem mass spectrometry）兴起的时候，而这种技术就非常适合进行罕见病的检测，而且可以同时为数种相关罕见病的检测。科研人员可以通过这种检测技术发现LSD患者体内哪些酶的含量比较低。如果筛查结果为阳性，可以继续其它检查，以明确诊断。

Hunter希望基金的努力终于取得了回报。2005年，Pataki州长将克拉伯病列入了美国纽约州新生儿筛查名单，而年仅8岁的小Hunter也在同一年不幸去世。

那些筛查结果呈阳性的新生儿家长们常常会感到束手无策。美国纽约州克拉伯病组织（New York State Krabbe Consortium）是一个由神经学家、儿科医生、年8月期间，一共对将近200万名新生儿进行了克拉伯病筛查，并一共确诊了51名中危代谢病专家和遗传学家组成的机构。根据他们的调查，美国纽约州在2006年8月至2014或高危患儿。其中有5人表现出疑似早期症状，医生建议他们接受骨髓移植治疗。有一名患儿在一个月大的时候接受了骨髓移植治疗，结果语言功能发育正常，但是整体身体发育还是迟缓，无法独立行走。还有一名接受骨髓移植手术的患儿身体发育严重迟缓，运动功能障碍，这可能是因为他在2个月大时才接受骨髓移植治疗。另外两名患儿死于骨髓移植术后的并发症。第五名患儿的家长拒绝手术，结果患儿一岁半时不幸去世。

美国纽约州克拉伯病组织的成员Kwon认为，这5个病例数量太少，还无法帮助我们判

断是否应该进行新生儿筛查和早期骨髓移植治疗。他表示，只有4个孩子接受了手术，我们很难就此得出任何结论。

不过Hunter希望基金会的项目经理Anna Grantham告诉我们，世界范围内的统计学分析的确得出了阳性的结果。在美国，数十名克拉伯病患儿都已经接受了骨髓移植手术治疗，其中大部分都是年纪非常小，还没有表现出临床症状的患儿。

Grantham还介绍了两位来自俄勒冈的一对兄弟的故事。哥哥在不满一岁时就诊断为克拉伯病，当时他已经开始表现出临床症状了，所以不能再接受移植手术治疗。他的弟弟也同时接受了检测，结果为阳性，于是他们的父母赶紧给弟弟做了手术。最后哥哥在6岁时离世，而弟弟则一直没有表现出临床症状。Grantham表示，类似的例子还有很多。这些孩子术后都还活得很健康，能够说话、走路，能够做所有正常同龄孩子做的活动，和其他健康的孩子没有任何区别。

但是没有人知道，如果不做移植手术，那位来自俄勒冈州的弟弟是否也会和他的哥哥一样离世。到目前为止，所有参加了美国纽约州克拉伯病组织临床试验的46名中重度患儿都还没有表现出临床症状。由于不确定如何跟踪并处理那些孩子，也担心过度医疗，给没必要的孩子做了这种有风险的手术，所以医生们也都在采取等等看的态度。

尽管存在不确定性，但是克拉伯病的筛查工作已经走到了前面。美国密苏里州紧随纽约州，也在2012年将克拉伯病纳入了他们州的新生儿筛查项目当中，美国肯塔基州也在今年采取了类似的做法。另外7个州都在等待立法通过，以将克拉伯病新生儿筛查列入强制项目。不仅是克拉伯病，其它一些LSD疾病也都在陆续加入新生儿筛查名单当中。



艰难的决定

现在，虽然我们已经积累了大量的克拉伯病筛查阳性数据，但相关的伦理问题逐渐显现。很多人关注的焦点都集中在“知情同意（consent）”上。在现有的体制下，父母只能选择做还是不做新生儿筛查，不能从中挑选某些疾病做筛查。而且，年轻的父母们往往都非常疲惫，有很多的事情需要应付，所以不能理解足跟血筛查的意义，甚至都不知道是否做过了新生儿筛查。对此，Ross指出，他们并没有让研究人员在没有获得知情同意的情况下采集婴儿的足跟血样品。

此外，Ross还提出了一个两重标准系统。按照这套系统，筛查PKU等疾病时遵循WHO的标准，而筛查其它疾病时也可以不遵循WHO的标准。还有一些人认为进行新生儿筛查就必须采取强制的原则，这主要是因为信息不足的缘故。据Grantham介绍，有些家长完全没有这方面的知识，如果让他们来做决定，那就太危险了。不过Grantham也担心如果采用双重标准，会延误诊治。

大部分父母可能都会签署知情同意书，

选择做新生儿筛查。美国波士顿布里格姆妇女医院（Brigham and Women's Hospital in Boston, Massachusetts）的研究人员曾经对500多对新生儿的父母进行过调查，了解他们是否愿意给健康的宝宝做遗传学检测。结果只有不到7%的家长表示没兴趣做，而46%的家长都表示非常有兴趣。

但是澳大利亚悉尼大学（University of Sydney in Australia）的新生儿筛查专家Bridget Wilcken则对该调研结果表示了质疑。他指出，这种假设性的问题并不能反映家长们在拿到阳性检测结果时的真实想法，尤其是不知道在目前还没有任何医疗处置手段的情况下，家长们会有什么样的反应。

无论如何，家长们愿意做遗传学检测的态度也表明Ross的两重标准系统是有实施基础的。她表示，有些父母可能不愿意做新生儿筛查，当然他们有权利拒绝。但是很多父母都还是愿意做的，即便这么做可能帮不了一个患病的孩子，但是却对整个社会有利。

不同的疾病

并非所有的LSD疾病都是一样的



只需要一滴新生儿的足跟血，就可以知道他是否患有某些疾病。

4年前，美国密苏里州开始对所有的新生儿进行庞贝氏病（**Pompe disease**）筛查。与克拉伯病一样，大部分庞贝氏病患者最开始也是没有任何临床表现的。但是与克拉伯病不一样的是，使用酶替代疗法完全可以治疗庞贝氏病。虽然还存在一些问题，但是酶替代疗法要比骨髓移植安全得多。所以，庞贝氏病是非常适合进行新生儿筛查的。实际上，美国联邦咨询委员会也建议不要对新生儿进行克拉伯病筛查，但是应该进行庞贝氏病筛查。

总体来说，美国在考虑将哪些疾病列入新生儿筛查目录的时候还是比较宽松的。其他大多数国家都只愿意筛查那些可治疗的LSD疾病。虽然治疗的费用比较昂贵，而且也不能治愈疾病，但相对而言，酶替代疗法还是一种安全的、有效的治疗方案。

在意大利，科研人员正在开展一个为期3年的试验性筛查项目，针对的疾病就是可以用酶替代疗法治疗的LSD疾病，包括庞贝氏病、法布里病（**Fabry's disease**）和粘多糖病（**Hurler syndrome**）。目前该项目已经进行了一年半了。意大利佛罗伦萨大学（**University of Florence**）筛查实验室的主任，临床化学家Giancarlo La Marca希望在这个研究项目结束的时候，这3种疾病能够被列入意大利强制筛查的疾病目录。

美国芝加哥大学（**University of Chicago in Illinois**）的生理学家及生命伦理学家Lainie Ross表示，他们现在还解决不了LSD疾病，但是每一种疾病都有相关的伦理学问题需要考虑，将它们混为一谈是不公平的。

六、LSD四大问题



对溶酶体贮积症的研究有助于研究人员理解其它疾病。

问题	我们已知的	为什么重要	目前的策略
1 如何治疗与LSD相关的神经缺陷？	在身体的多个组织都能很好发挥作用的许多LSD疗法，尤其是酶替代疗法要么不能穿过血脑屏障，要么穿过血脑屏障的效率不高。	重要神经功能缺陷，包括认知功能和运动控制的丧失是许多LSD最严重的症状之一。一旦发生神经损伤，就很难复原。	研究人员正在开发能穿过血脑屏障的小分子药物，不过该分子还不能安全可靠地到达大脑。直接针对中枢神经系统的基因疗法极具潜力。
2 LSD和其它神经退行性疾病之间有什么关系？	LSD与其它脑部疾病在病理方面有相似之处。GBA基因突变可导致戈谢病，同时这个基因也是帕金森病的主要危险因素。C型尼曼-匹克病（一种罕见的LSD）患者的大脑存在与阿尔茨海默氏症相同的特征。	目前常见的神经退行性疾病已被证明对大多数治疗都有抗性。LSD中的细胞过程失衡可以为复杂疾病的治疗提供靶标。	数据显示，增强GBA活性的药物可以消除累积的来自帕金森氏细胞的 α -突触核蛋白。研究人员正在探索以自噬为靶标的分子在治疗目前不可治愈的神经疾病方面的潜力。
3 溶酶体在细胞通路中起什么样的作用？	溶酶体不仅仅是一个“回收箱”，它通过广泛的基因网络与细胞核进行交流，以协调各种代谢功能。	理解溶酶体和细胞核之间的相互作用有助于揭示LSD病理学和更广泛的细胞生理学机制。	研究人员正试图了解溶酶体的代谢调节作用，包括对衰老和寿命的强烈影响。
4 如何改进临床实验设计方案，以加快针对罕见LSD的药物开发工作？	为发生率最低的LSD设计临床试验是非常困难的，因为研究者们对可作为这类疾病的临床试验终点的疾病病理学和自然史知之甚少。	很多致命的LSD在新生儿中的发生率低于十万分之一。如果没有更好的临床试验终点，那么开发这些疾病的药物几乎是不可可能的。	FDA对临床试验终点的规定是非常灵活的——在使用taliglucerase alpha治疗戈谢病的临床试验中，Pfizer使用脾脏和肝脏萎缩作为终点。但是生物标志物的批准过程仍然不明确。

七、疾病基金会可促进药物研发工作



Megan Donnell的孩子Jude和Isla被诊断出患有III型黏多糖贮积症（Sanfilippo syndrome），她为此创办了Sanfilippo儿童基金会（Sanfilippo Children's Foundation）。

绝大多数罕见病都缺少治疗手段，甚至有些罕见病连一种被正式认可的治疗手段都没有。除了政府试图鼓励罕见病的新药研发工作外，很多罕见病相关民间团体也在努力，以促成罕见病药物尽快研制成功。

居住于悉尼的一位小朋友Isla Donnell在2岁半时，她的妈妈Megan发现她发育异常。其他2岁半的小朋友都已经可以说出完整的句子了，可是小Isla还是只能说几个单词。不过悉尼的儿科医生认为Isla的发育没有问题。4岁时，Isla的智力发育和身体发育已经明显滞后于同龄孩子。检查结果确认，Isla是一名III型黏多糖贮积症（Sanfilippo syndrome）患者。这是一种非常罕见的遗传性疾病，也是50多种溶酶体异常疾病（lysosomal storage disorders, LSD）之一。

就在Isla的父母带她看病的同时，Isla的弟弟，爱唠叨的Jude也接受了检查。在Isla被确诊一个月之后，Jude也被发现患有同样的疾病。

大约每7万名孩子中就有1名会患上III型黏多糖贮积症，这些患者很少能活至成年，而且目前也没有很好的治疗手段。目前大约有十个研究项目正在，或者即将进入早期临床试验阶段，而且这些项目使用的全都是一种治疗手段。据前管理顾问Megan介绍，他们得到的消息是，科研人员正在研究这种疾病，但是目前离开发出有效的治疗药物，还有很长一段距离。于是Megan开始查阅既往的研究资料，结果发现，相关研究人员做了不少工作。可是在

这10个科研项目中，只有2个项目是由制药公司开展的，其他项目都是学术科研机构，或者还在为筹集临床试验经费而发愁的小微企业开展的。

于是，与其他患儿家长一样，Megan决定自己也出一份力。2013年，Megan创办了III型黏多糖贮积症患者基金会（Sanfilippo Children's Foundation）。现在，这个基金会正在为一个非常有潜力的项目所开展的1期临床试验提供资助，同时也在积极寻找其它有希望的研究项目，以开展合作。

这些由患儿父母，或者科研人员创办的基金会都是罕见病新药研发领域的重要力量。其中还有很多基金会也在积极呼吁，改良现有的新药管理制度，要求政府给予制药企业支持，促进制药企业开发罕见病治疗新药。

澳大利亚阿德莱德南澳大利亚健康医药研究院（South Australian Health and Medical Research Institute in Adelaide）的LSD研究者John Hopwood表示，罕见病方面存在相当大的制度性障碍，这阻碍了罕见病新药的研发和上市工作，其实罕见病新药开发工作是可以加快速度的。可现实是，如果不做点什么，这些患者就会死去。

家长的力量

Emil Kakkis非常清楚，家族基金会（family foundation）的能量有多大。早在上世纪90年代初，作为在美国加州Harbor-UCLA医学中心（Harbor-UCLA Medical Center in Torrance, California）一名医学遗传学研究人员Kakkis正在研究黏多糖贮积症（Hurler

syndrome, MPS I）。当时Kakkis已经合成出了MPS I患者体内缺乏的酶，而且在动物模型试验里获得了证实——使用这些酶可以治疗这种疾病。据Kakkis表示，他当时觉得自己成功了。接下来只需要找到一家公司，让他们生产这种药物就可以了。

然而结果却是，没有一家公司对Kakkis的产品感兴趣。Kakkis找到了Genzyme公司，该公司在1992年获得了FDA的批准，是第一家提供酶替代产品，用于治疗戈谢病（Gaucher disease）的公司。但是鉴于戈谢病（Gaucher disease）的发病率为1/50000，而MPS I的发病率却为1/100000，所以Genzyme公司认为这个市场太小了。于是Kakkis又找到了专门为罕见病患者生产孤儿药的Orphan Medical公司，结果也被拒绝了。因为Orphan Medical公司同样认为这个市场容量太小，不值得投入。

幸运的是，Kakkis的研究成果引起了Ryan基金会（Ryan Foundation）的注意。Ryan基金会是由美国德克萨斯州MPS I患儿

Ryan Dant的父母创建的一个基金会。他们支持Kakkis开展了临床试验。1997年，美国加利福尼亚州新成立的生物技术公司BioMarin接手了这个项目。

1998年，Ryan成为第一名参加临床试验的患者。5年之后的2003年，FDA批准采用这款药物来治疗MPS I。据Kakkis介绍，目前，Ryan已经接受了18年之久的治疗，他现在的身体状况也非常好，都已经大学毕业了。Kakkis等人的成功经验也给其它孤儿药提供了一个很好的例子。可是当Megan Donnell在十年后的今天读到这个故事的时候，这项工作还在继续，也还需要她们这样的基金会继续给予支持和帮助。

孤儿药的归宿

美国在1983年通过了《美国孤儿药法案》（The US Orphan Drug Act），该法案通过在税收和费用减免方面给予一些优惠，来鼓励制药公司开发治疗罕见病的孤儿药。但是直到今天，FDA也只批准了7种可用于治疗LSD的药物。德国海德堡大学医院（Heidelberg University Hospital in Germany）的儿科医生Markus Ries做了一项分析，结果发现，主要影响患者躯体的LSD，现在已经可以得到很好的治疗了，比如治疗戈谢病的药物就已经达到了5种。但是大部分LSD都会影响患者的神经系统，目前还没有一种药物可以治疗这方面的疾病。据Ries介绍，LSD治疗主要使用的还是酶替代疗法。可问题在于，这些酶分子都非常大，如果采用静脉注射给药，它们是无法通过

血脑屏障，到达患者的中枢神经系统的。

基因治疗，或者其它疗法可能可以解决这个问题。但其实更大的问题是政策方面的问题。目前的药品临床试验采用的评判标准都是临床终点（clinical endpoints），也就是与疾病的自然病程相比，观察使用药物之后是否会带来影响和差异。以MPS I为例，临床终点就是患者在6分钟内可以行走的距离。如果用药后行走的距离更远，那么就说明这个药物有效。

可是对很多LSD来说，由于非常罕见，所以我们还不是十分了解它们的自然病程。如果用智力发育水平作为临床终点，则会带来很多偏差。比如如果以语言发育水平作为临床终点，那么不同的语言就会带来不同的影响。不

过目前已经有了一些评价药物对神经系统的疗效的标准。但总体而言，缺乏好的临床终点是制约新药开发的一大因素。

Kakkis深受这些问题的困扰。2009年，他离开了BioMarin，自己创办了EveryLife 罕见病基金会（EveryLife Foundation for Rare Diseases），并启动了“治愈项目（Cure The Process campaign）”。该基金会最主要的一个目标就是希望FDA能够给予孤儿药审批工作更大的灵活性。治愈项目要求FDA在指南中明确使用哪些生物标志物可以更方便地开展临床试验。

如果不使用临床终点作为评判指标，那么其实也可以使用生物标志物来检测用药之后身体里发生的变化。比如用于治疗戈谢病的药物就曾经使用生理标志物（physiological marker）作为评价指标，即根据患者用药之后肝脏和脾脏肿大的变化情况来评价药物的疗效。艾滋病药物则是更好的案例，就一个指标——身体里的病毒量（viral load）。研究人员只需要检测患者血液里的HIV病毒量，就可以迅速了解药物的疗效，而且使用这种指标，只需要开展小规模、短期的临床试验就足以获得准确的结果。Kakkis认为，艾滋病之所以能够被攻克，就是因为FDA同意制药公司使用病毒量这个生物标志物作为评价药物疗效的指

标。

Kakkis希望在开发治疗影响神经系统的LSD的药物时，相关人员也可以使用类似的生物标志物，比如以患者尿液或者血液里的某种分子作为评价指标。很多罕见病都有非常特异性的生物标志物，而且这些生物标志物都与疾病的进展密切相关，因此这些标志物都是非常优秀的评价指标。可是直到1992年，FDA才同意将两种生物标志物作为评价终点。据Kakkis介绍，根本没人能够让FDA批准第三种生物标志物，因为不可能达到FDA的要求。所以他们希望FDA能够给大家一个清晰的、用于评价生物标志物是否可以作为药物疗效判定的标准，这样相关人员才可以继续开展后续的工作。

可喜的是，目前这方面取得了一些进展。《2012 FDA安全创新法案》（The FDA Safety and Innovation Act of 2012）就规定，FDA应该考虑批准更多的、更新的评价终点。尤其对于发病率比较低的疾病更应该重点考虑，因为这些疾病由于发病率太低，根本无法开展FDA要求的临床试验。到了2015年8月，FDA又推出了孤儿药开发指南的草案，其中就包括生物标志物的初步讨论内容。Kakkis表示，虽然他希望进展能更快一点，但无论如何，我们终于有望走出这个困局了。

寻找资金

Megan Donnell知道她的基金会会一直努力下去，直到有一天，FDA能够批准一款用于治疗III型黏多糖贮积症的药物上市。她表示，她们需要从政府那里获得资金支持，所以她们的呼吁工作非常重要。不过就目前来看，尽快让有潜力的药物开展临床试验才是她们的工作重点。

在Hopwood的建议下，Megan决定为美国俄亥俄州哥伦布市全美儿童医院（Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio）开发的一个基因疗法提供支持。正是因为她们的资助，这些科研人员才能够成立Abeona Therapeutics公司，从而将这

项科研成果转化成产品。目前，该疗法已经开始了第一个临床试验工作。

Megan的两个孩子Isla Donnell和Jude Donnell今年分别是7岁和5岁。尽管他们俩的病情还在发展，但是他们的身体都还不错。Megan希望Isla和Jude能够在今年进入Abeona Therapeutics公司的临床试验项目。

开发孤儿药的工作离不开Megan这样的基金会的支持。Megan认为，还有很多III型黏多糖贮积症患者需要治疗和帮助，而她们也已经快要看到成功了。在这个研究领域里多做一点工作，可能就会给患儿们的生活带来彻底的改变。



百态·频道

www.LifeOmics.com

出于成本的考虑：发病率低，价格高昂



据Emil Kakkis（图中站立者）介绍，直到今天，还有几家中等规模的公司和几十家小型公司在开发治疗罕见病的孤儿药。Kakkis也是创办于2010年、致力于开发孤儿药的Ultragenyx公司的CEO。

上世纪九十年代，没有人认为治疗罕见病是一门赚钱的好生意。对于治疗多发性硬化症（multiple sclerosis）这类常见慢性病的药物来说，每位病人每年的消费量大约在2.5万美元左右。可是对于患者群体只有数百人的罕见病而言，只收那么“少”的钱可就不行了，因为开发一款药物的成本就在1亿美元以上。

因此，孤儿药开发公司必须开拓其它商业模式，比如像Genzyme公司那样定高价。每名患者每年需要花费20万美元来购买该公司开发的戈谢病治疗药物。如果不是如此高的价格，那么这种药物就只能躺在实验室里睡大觉，这对谁都没有好处。

不过随着市面上出现了越来越多的孤儿药，医疗系统也开始感受到了巨大的压力。德国海德堡大学医院的儿科医生Markus Ries对此也深有感触，据他介绍，如果制药公司不能够通过卖药挣钱，那么就不会开发任何药物。但如果药物的价格太高，超过了医疗系统的承受能力，那么这会给整个医疗系统带来什么样的影响呢？

在整个医疗体系内，孤儿药的总成本其实并不高。总体来看，罕见病的患者群体在整个人群中也占到了10%左右，而孤儿药的支出在整个国家医疗体系的总支出中，才5%都不到。医疗成本会不断上涨，但是其增长速度还是比不上整个医疗体系中其它费用的增长速度，这才是最大的问题。在总医疗预算日益紧张的情况下，罕见病基金会等组织如何帮助这些孤儿药在其中争取自己的利益，才是当务之急。

八、观点荟萃

1. 我们必须努力将LSD变为常见病



美国梅奥医学中心儿科（Mayo Clinic Children's Center, Rochester, Minnesota, USA）的儿科医生、医学遗传学家和神经学家Marc C. Patterson认为，如果我们希望降低因为不能及时发现罕见病（rare diseases）患者而给患者个人、家庭，以及全社会带来的高昂成本，那就非常有必要提高公众对罕见病的认识。

与其它罕见病一样，溶酶体异常沉积疾病（Lysosomal storage disorder, LSD）往往都是在患者表现出临床症状之后才被发现和诊断出来。以C型尼曼匹克病（Niemann-Pick type C）为例，该病的平均确诊时间要推后五年，而某些患者可能几十年都得不到确诊。

患者得不到及时确诊会带来高昂的成本。首先，这会让患者及其家庭耗费大量的时间和精力就医，到各个医院（甚至距离非常远的医院）做各种检查，也会影响患者及其家人的正常工作。其次，这些患者的父母由于不了解罕见病的遗传特性，可能还会继续生下有问题的孩子。第三，任何诊断延误都意味着耽误患者的治疗。很多时候，患者体内的细胞和组织（尤其是神经细胞和脑组织）都已经发生了不可逆的损伤，此时再开始治疗往往已经错过了最佳的治疗时机。

有人可能会说，不可能让每一位医生都非常熟悉和了解每一种罕见病。可是，虽然LSD从每一种疾病来看，的确非常罕见，但从一大类疾病总体来看，并不罕见。所以每一位临床医生在他一生的职业生涯中非常有可能碰上不止一位LSD病患者。传统的做法一直是对医护人员进行培训，让他们能够识别这些LSD疾病的早期症状。还有一些辅助工具来帮助医生发现患者，但是这首先要求医生能够考虑患者是否可能患有LSD，否则他们根本就不会想到识别那些早期症状，也不会想到使用那些辅助工具。由于LSD病种丰富，症状多样，所以要求临床医生们，尤其是社区初级保健医生们掌握这些知识也不太现实。利用互联网也许会是一个更好的方法。互联网上的各种免费工具都可以帮助我们做出个体化的诊断，不过这种向所有人开放的模式也有其弊端。比如，这可

可能会加重公众对LSD的担忧，从而做过多不必要的检查。

可是，即便在互联网上有充分的信息，临床医生们还是不可能在疾病发作之前进行诊断。一旦患者出现了临床症状，那就说明他们体内已经发生了不可逆转的病变和损伤。

大规模人群筛查（population screening），尤其是新生儿筛查有可能发现尚未表现出临床症状的患者。美国多个民间活动组织已经成功地推动和促成了这类人群筛查项目。可是LSD筛查项目是一个复杂的工程，远远不是增加一个检验项目这么简单。筛查结果为阳性的疑似患者还需要做确诊实验，检查结果也需要尽快通知其家人，并进行详细的讲解和后续的跟踪随访。这些工作都比检测本身要昂贵得多，而且目前并不能确定，筛查结果为阳性就一定与早期婴儿疾病有关。如果一个家庭里有孩子被确诊为LSD，可是该患者的病情并没有任何发展，这对于整个家庭都是一种折磨。他们每天都会生活在对未来的恐惧之中，而且还需要不停地到医院复诊。

还有一种方法，就是对可疑的父母（致病基因携带者）进行筛查，这就可以从源头上防止患儿出生。如果父母双方的筛查结果都是阳性，那他们就得好好考虑一下，要不要生孩子；或者做人工辅助生殖，并进行植入前诊断（preimplantation diagnosis）；抑或终止已经确诊有问题的妊娠等。这种对基因携带者进行筛查的方法早在几十年前就已经使用过了，当时是为了避免德系犹太人（Ashkenazi Jewish）人群产下更多的Tay-Sachs病（Tay-Sachs disease）患者。过去，这种病在新生儿中的发病率为1/2500，不过随着人群大规模筛查的普及，现在该病的发病率已经下降了90%多。除此之外，还有多种因素起作用，比如精准地确定筛查人群。在德系犹太人群中，致病基因的携带比例为1/25，可是在普通人群

中，这个比例只有1/250。还可以使用准确性更高的血液检测；或者在社区里进行广泛的宣传和教育，让大家都能够积极地参与普查工作等。对于LSD来说，虽然LSD没有这些有利的条件，可是随着基因测序技术的进步，我们将能更容易地发现LSD致病基因携带者，也更容易开展初级保健预防工作。

对于LSD的诊断延误问题，目前还没有一个很好的解决办法。不过已经很明确的是，研究的进展让我们明白，要解决这个问题不能仅仅靠一个项目，或者知识的积累，而是要有系统性的视野。这种系统性的解决之道在工业领域已经取得了很好的成效，但是在医药领域，却进展缓慢。最有可能提高早期诊断率的方法就是进行新生儿筛查，在全球范围内，人们很早便在开展针对其它疾病的新生儿筛查工作。如果科研工作者开发出了可靠的LSD筛查技术，那么就可以要求政府将LSD纳入新生儿筛查项目名单中。可是在美国，只能一个州一个州地去做政府的工作，而不能一次性在全国范围内推广开来。各种游说组织和医学专业人士一起，一直都在积极地促成这件事。现在美国已经有几个州开始在新生儿筛查工作中检测LSD了。至于在其他国家，则可以依靠国家的力量在全国范围内开展新生儿LSD筛查。与此同时，我们还需要配套提供方便的遗传咨询服务；此外，我们还需要对医护人员开展培训，让他们充分了解这种筛查技术的利与弊。

长远来看，对致病基因携带者进行筛查是消除这类疾病的最有效手段。但是这首先得开发出便宜的测序技术，以及更好的测序结果分析技术。此外，社会上对于遗传技术，以及政府对私人空间的干预还存在抵制情绪，所以还需要让这些明白，消灭LSD这类遗传疾病对于全人类的益处要远远超过遗传技术和政府行为对私人隐私和自由的干涉，以打消他们的抵触情绪。

2. 扑朔迷离——戈谢病和帕金森病的关联



Anthony H. Futerman和John Hardy均表示，帕金森病和戈谢病存在关联。

虽然戈谢病是最常见的LSD，但它仍然是一种罕见病。这种遗传疾病的典型特征在于编码溶酶体相关的某个蛋白的基因发生了突变。戈谢病的致病基因是*GBA1*。该基因负责编码葡萄糖脑苷脂酶蛋白（该蛋白负责降解葡萄糖神经酰胺）。但是，当个体*GBA1*的两个等位基因均发生突变时，突变的葡萄糖脑苷脂酶不能充分降解葡萄糖神经酰胺，导致它在全身的溶酶体中累积，最终引起组织损伤。

我们可以根据症状的不同将戈谢病分为三型。约90%的戈谢病患者是1型，症状包括肝脏和脾脏肿大；其余部分为2型或3型。2型和3型患者的神经系统会有不同程度的损伤，而且往往英年早逝。戈谢病的发病率较低，仅为四万到六万分之一。不过特定族群，如阿什肯纳齐犹太人的发病率会高一些。

相比之下，帕金森病是继阿尔茨海默病后，第二种最常见的神经退行性疾病。在65岁以上的人群中，该病的发病率大概为1%。帕

金森病的症状包括肌肉僵硬、震颤、语言障碍和动作迟缓。目前帕金森病的病因仍不明确，但通常病人的大脑中存在 α -突触核蛋白的异常聚集。帕金森病并不是由单一特定基因的突变引起的，目前已知几个基因会增加个体发生帕金森病的概率——高达五分之一的帕金森患者有家族病史。

在许多方面，戈谢病似乎和帕金森病截然不同。但两者之间存在一个令人困惑的意外关联：过去十多年的工作表明，*GBA1*的一个等位基因突变是帕金森病最常见的风险因素。然而，帕金森病和戈谢病似乎没有共同症状：1型戈谢病患者不会出现明显的神经功能障碍，2型和3型戈谢病患者的神经功能障碍也与帕金森病的神经功能障碍完全不同。类似地，*GBA1*其中一个拷贝发生突变的个体不会呈现戈谢病的症状（连轻度症状都不会有），并且一般被认为是健康个体。

“获得”和“缺失”假说

目前戈谢病与帕金森病之间的关联备受争议。研究人员还不清楚*GBA1*基因突变如何为两种疾病提供一种共同的机制。现在主要有两种相互对立的假设：其中一种假说认为，突变的葡萄糖脑苷脂酶不能充分发挥正常作用（功能缺失），即“缺失”假说；另一种假设认为，突变酶可能获得了一种新的活性（功能获得），即“获得”假说。现在寻找支持或反对这两种假说的证据的工作越发艰难。

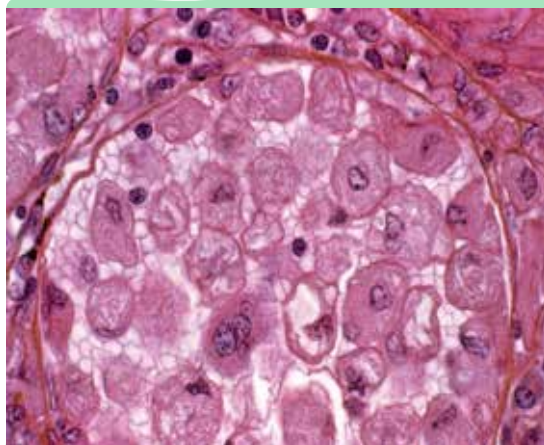
功能获得假说是基于突变的*GBA1*基因编码的葡萄糖脑苷脂酶会发生不正确折叠而提出的。这种错误结构的蛋白质有两种不同的行为：一是不能充分清除葡萄糖神经酰胺，二是它可能与新的细胞通路相互作用。有几种脑部疾病，包括克雅氏病（Creutzfeldt–Jakob disease）、阿尔茨海默病和帕金森病都与蛋白质的错误折叠相关。

戈谢病的动物和细胞模型显示，在内质网（负责蛋白质装配的细胞器）产生后，大量突变的葡萄糖脑苷脂酶蛋白发生了错误折叠。研究表明，在帕金森病和戈谢氏病动物模型大脑中的 α -突触核蛋白聚集体中，有相当大的一部分

存在突变葡萄糖脑苷脂酶。这些发现表明，错误折叠的葡萄糖脑苷脂酶可能通过增加 α -突触核蛋白的聚集或干扰 α -突触核蛋白聚集体的清除来促进帕金森病的发展。突变的蛋白质通常通过内质网被消除；突变型葡萄糖脑苷脂酶可能在内质网中积累，并抑制清除途径，从而导致 α -突触核蛋白积聚。

而功能缺失假说则认为，戈谢病和帕金森病都会因酶活性缺乏而导致葡萄糖神经酰胺脂质在溶酶体中积累，进而诱发一系列症状。

科学家们发现，当*GBA1*基因的一个拷贝发生特定突变时，患者不会表达葡萄糖脑苷脂酶，但这些人仍然会得帕金森病。同样，葡萄糖脑苷脂酶基因被敲除的小鼠仍然表现出与戈谢病相关的症状，并且在某些情况下某些脑区也会产生缺陷，而这类缺陷常被认为与帕金森病相关。动物和细胞模型研究表明，虽然使用化学试剂抑制葡萄糖脑苷脂酶蛋白并不会引起任何蛋白质的错误折叠，但仍可能导致 α -突触核蛋白的积累。总之，这些数据表明，即使没有错误折叠的蛋白质，帕金森和戈谢病都可能发生。



戈谢病患者的脾细胞含有大量的葡萄糖脑苷脂，因此染色后明显异于正常细胞（右上方细胞）。

失衡才是关键

我们在对比这两种假说时，必须考虑其它证据。例如，帕金森病也与其它类型的溶酶体贮积病有所关联。编码溶酶体蛋白的其它几个基因的突变似乎也会增加个体发生帕金森病的风险。其中最明显和最新近发现的例子就是由*SMPD1*基因（尼曼-皮克病的致病基因）编码的溶酶体蛋白鞘磷脂酶。然而，其它溶酶体蛋白的突变研究非常不充分，因为它们引起的LSD比戈谢病更罕见。

如果几种损害溶酶体功能的基因都可导致帕金森病，那么这将表明，*GBA1*和帕金森病之间的联系可能不在于葡萄糖脑苷脂酶，而在于溶酶体功能。科学家们的重点怀疑对象是自噬——溶酶体通过自噬再循环细胞成分，如失去功能的线粒体。自噬功能障碍与许多LSD和几种迟发性神经退行性疾病（包括帕金森病）有关。无论具体的致病途径是哪一条，很可能发生的情况都是，一旦溶酶体功能的一个方面

受到损害，那么就会增加神经元功能障碍的概率，最后导致神经退行性疾病。

这些假设的核心在于，如果*GBA1*的一个等位基因存在突变，那么溶酶体似乎就能够充分发挥作用。例如，在只有一个*GBA1*等位基因发生突变的帕金森病患者中，没有任何证据表明患者体内存在葡萄糖神经酰胺的积累，而且这样的个体并不产生明显的与戈谢病相关症状。神经退行性疾病通常发生在老年人群中，因此虽然单拷贝的*GBA1*基因突变可能不会产生可测量的“明显”变化，但这些微小变化足以增加个体发生神经退行性疾病的风险。观察结果支持这一观点，几种细胞器（包括溶酶体）随着年龄的增长，功能逐渐减弱。虽然溶酶体中的物质积累可能只会引起微小的变化，但这些微小的变化会在生命后期诱发神经变性疾病。

多方联手

现阶段我们需要对这两个竞争假设进行深入的研究。在一种假设中，错误折叠的葡萄糖脑苷脂酶导致 α -突触核蛋白积聚，引起疾病。在另一种假设下，功能失调的葡萄糖脑苷脂酶导致溶酶体功能减弱，随着时间的推移导致帕金森病。虽然这两个假设可以部分解释帕金森病和戈谢病之间的分子关联，但均不能充分解

释为什么单个拷贝的*GBA1*基因突变不会引起戈谢病，却会增加个体患上帕金森病的概率。或许这两种假说结合起来才是疾病的真相。

更好地利用这两种疾病的动物模型将有助于解决这一谜题。到目前为止，携带*GBA1*基因单拷贝突变、貌似健康的小鼠模型还未得到充分研究，但这一模型可以揭示重要线索。因

充分研究，但这一模型可以揭示重要线索。因 *GBA1* 的两个拷贝都发生突变而患上戈谢病的小鼠寿命通常较短，根本来不及发展成帕金森病。使用葡萄糖脑苷脂酶的化学抑制剂可以帮助研究人员开发戈谢病的长寿命模型。最近使用这种方法的一项研究发现了许多基因，这些基因或许可以改善戈谢病和帕金森病。

在人类研究中，更多的验尸数据可以帮助研究人员寻找这两种疾病之间的相似之处。1型戈谢病患者虽然寿命较长，然而他们的大脑很少被研究。但鉴于 α -突触核蛋白聚集体的存在，更充分地研究这些大脑可以揭示戈谢病与帕金森病的关联。

遗传研究可能也可以提供一些之前遗漏的信息，包括确认其它溶酶体蛋白突变是否与帕金森病有关联。实际上，要开展这样的研究困难重重，研究人员不仅需要大量患者的DNA样本——这对于LSD等罕见疾病来说，获取样本

非常困难，而且还需要对人类基因组的大片区域开展测序工作。

对于 *GBA1* 来说，一个有价值的研究路径可能是专注于仅携带单个等位基因突变的个体。这个人群通常被认为是健康的（至少那些没有呈现帕金森症症状的人被看做是健康的），因此不值得特别研究。还好，他们不难被确认，例如，阿什肯纳齐犹太人携带 *GBA1* 突变的概率就很高。

目前距离人们首次通过 *GBA1* 将戈谢病和帕金森病联系起来已有十多年了。研究人员齐聚一堂，试图了解潜在的机制，但基本上都无法超越“功能获得”和“功能缺失”假说。遗传学家、细胞生物学家、神经生物学家和临床医生必须继续努力，收集患者和携带者的样品，以最终探清神经退行性疾病与溶酶体之间的关系。

原文检索：

Michael Eisenstein. (2016) A rare opportunity. *Nature*, 537: S146-147.

Kelly Rae Chi. (2016) A rare opportunity. *Nature*, 537: S148-S150.

Sarah DeWeerd. (2016) Drug development: Through the barrier. *Nature*, 537: S154-S157.

Anthony King. (2016) A new chapter. *Nature*, 537: S158-S159.

Sujata Gupta. (2016) BABY'S FIRST TEST. *Nature*, 537: S162-S164.

Michael Eisenstein. (2016) Lysosomal storage disorders: 4 big questions. *Nature*, 537: S165.

James Mitchell Crow. (2017) Strong foundations. *Nature*, 537: S152-S154.

Marc C. Patterson. (2016) The rare must become common. *Nature*, 537: S151.

Anthony H. Futerman & John Hardy. (2016) Perspective: Finding common ground. *Nature*, 537: S160-S161.

Eason、张洁/编译

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

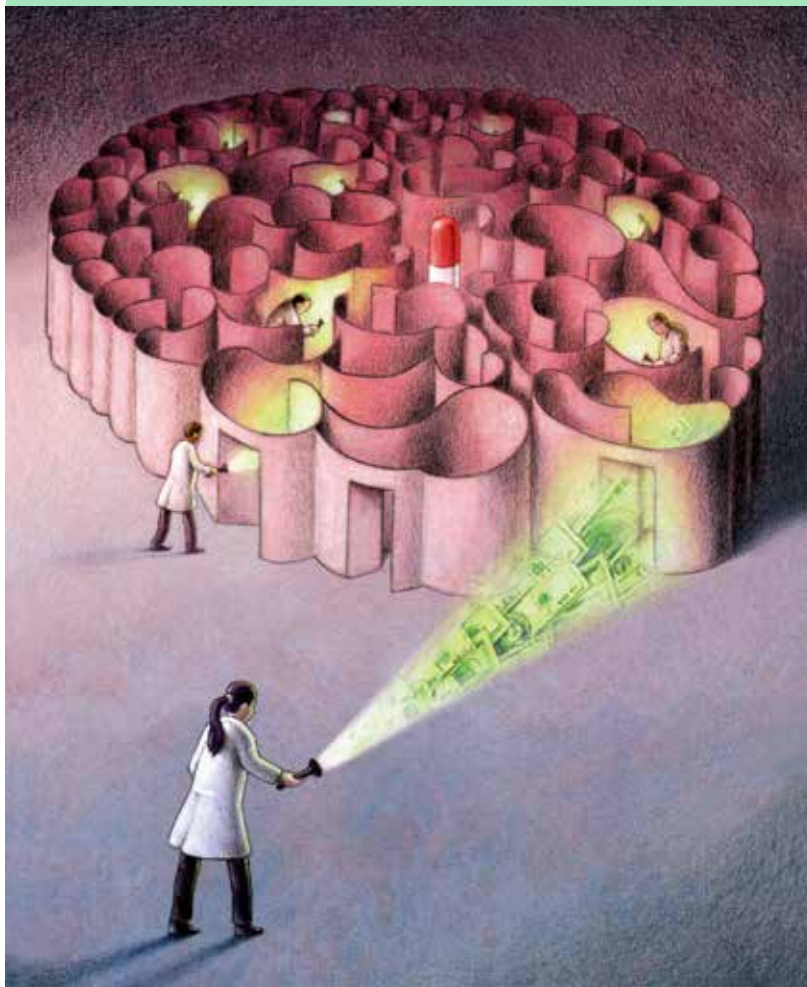
要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

热点

投资阿尔茨海默
症新药研发是场
豪赌？



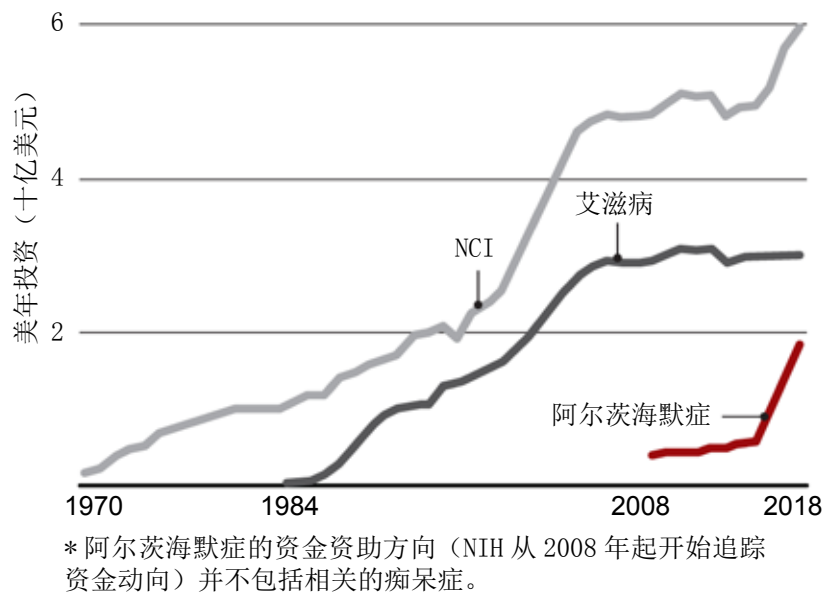
国家衰老研究所（National Institute on Aging）正在把巨额资金投入阿尔茨海默症新药的研发，这是否值得？

几年前，当分子生物学家Darren Baker结束自己在梅奥诊所（Mayo Clinic）研究癌症和老化的博士后生涯时，他面临着一个非常严峻的问题：从国家癌症研究所（National Cancer Institute, NCI）获得资金来成立自己的实验室，这一可能微乎其微。后来，事情出现了转机，一个更冷门的领域——阿尔茨海默症——

给他带来了希望。当时，美国政府已经开始加大对阿尔茨海默症研究的资金支持。阿尔茨海默症（俗称老年痴呆症）是美国第六大致死疾病。预计到2050年美国有1400万人罹患阿尔茨海默症。据Baker回忆，政府推出了很多激励政策。

加大投资

美国国立卫生研究院（NIH）大幅增加了对三种特定疾病的资助。这三种疾病是癌症、艾滋病和阿尔茨海默病。



Baker的博士后研究主要集中在细胞衰老上。当时，科学家并未发现细胞衰老与阿尔茨海默症的关联。但是，当Baker给阿尔茨海默症模型小鼠服用某种可杀死衰老细胞的药物后，小鼠的记忆减退和大脑萎缩明显放缓。去年，这些数据帮助Baker获得了他的第一个独立的NIH研究基金。该基金并不是来自他曾经期望的隶属NIH的国家癌症研究所，而是来自国家老年研究所（National Institute on Aging, NIA）。他现在在梅奥诊所有一间六人实验室，致力于衰老和阿尔茨海默症研究。

NIH希望通过资金激励手段吸引像Baker这样的新人进入阿尔茨海默症研究领域。多年来，患者倡导群体指出，随着美国人口老龄

化，老年痴呆症的费用和成本将会不断上升。受这些预测以及到2025年有效治疗该疾病的国家目标的影响，国会已超过3年，每年将NIH的年度预防阿尔茨海默症和相关痴呆症的预算增加了三倍，即达到19亿美元。目前这种资金的投入仍在持续增长：两份NIH的2019年支出草案将使这方面的资金投入总额达到23亿美元——超过NIH总体预算的5%。

除了1971年发起的癌症战争以及20世纪80年代后期的艾滋病资金爆炸之外，NIH从未像现在这样陡然增加某个疾病的研究资金。随着资金的大量增加，后勤挑战也随之而来。忙碌的NIH工作人员正在审查和处理数以千计的拨款建议，包括今年国会在3月批准的4.14亿

美元的预付款——这笔金额相当于一些较小的NIH机构的预算的总和。

负责监管新基金的NIA主任Richard Hodes表示，他不仅希望能够吸引现有的阿尔茨海默症实验室，还希望吸引像Baker一样的其他领域的调查人员，为领域注入新灵感。Hodes得偿所愿，很多其它领域的研究者开始进入阿尔茨海默症领域。西雅图华盛顿大学（University of Washington）老龄化问题研究人员Matt Kaeberlein表示，几乎他认识的所有人都把阿尔茨海默症一词加入自己的基金标书里，以提高获得资助的概率。

但大笔资金的投入并不一定有产出。唯一获批的阿尔茨海默症药物并不能阻止神经退行性病变，只能治疗症状——且疗效不佳。在过去的一年中，基于该领域主流假设——降低阿尔茨海默病患者大脑中的 β -淀粉样斑块水平将阻止疾病进展——的几项主要临床试验都以失败告终。靶向 β -淀粉样蛋白的抗体最近在2期试验中提供了看似有希望的结果。然而考虑到其它很有希望的化合物研发失败的惨痛经历，许多研究人员仍持怀疑态度，并希望看到更大规模的3期试验。

这些挫折引发了公众对美国官员和一些

科学家作出的、2025年之前开发出能治疗阿尔茨海默症的药物的承诺的质疑。纽约市西奈山伊坎医学院（Icahn School of Medicine）的阿尔茨海默研究员Samuel Gandy指出，他确信他们肯定无法实现2025目标，看来这个承诺无法兑现了。对于将这么多钱都集中在阿尔茨海默症上，一些研究人员非常担忧。生物医学界对这种有针对性的资金“存在复杂的感情”，加州巴克老龄研究所（Buck Institute for Research on Aging）的生物学家Judy Campisi表示，他认为应该将更多的资金投入基础研究领域。

即便是Baker也有所疑虑。他希望，这些问题不会影响癌症领域的研究。

但反对者其实不多。威斯康星大学（University of Wisconsin）麦迪逊分校的生物化学家Rozalyn Anderson表示，总的来说，这些资金有问题么？没啥问题。Anderson正在研究猴子的热量限制，以期减缓衰老，他现在将这项工作与阿尔茨海默症联系起来。他还表示，这就像一项伟大的试验：通过增加资金和资源，我们能否推动特定研究领域的革命性发现？

多因素导致阿尔茨海默症资金激增

华盛顿特区老龄化研究联盟（Alliance for Aging Research）总裁兼首席执行官Sue Peschin表示，多种因素促使阿尔茨海默症资金激增。现在人们更愿意承认有家人得了老年痴呆，而且倡导者也变得更为精明。20世纪90年代末，芝加哥的阿尔茨海默症协会（Alzheimer's Association）以及其他团体开

始将阿尔茨海默病包装成一个随着老龄化而变得日益迫切的金融危机。根据阿尔茨海默症协会的数据，每年老年痴呆症相关的医疗保险和医疗补助支出达到1860亿美元，到2050年这个数字将增加到7500亿美元。

倡导者还认为，与癌症和心脏病等主要杀手相比，阿尔茨海默症在美国的研究资金

不足。相对于艾滋病来说更是如此，直到最近艾滋病的研究支出还占到NIH资金的10%——现在每年得到30亿美元。而且罹患艾滋病的人数远小于老年痴呆人数。伦敦大学学院（University College London）的阿尔茨海默症研究员John Hardy指出，神经退行性疾病从未获得如此多的资金。从某种意义上说，这种情况有待调整。

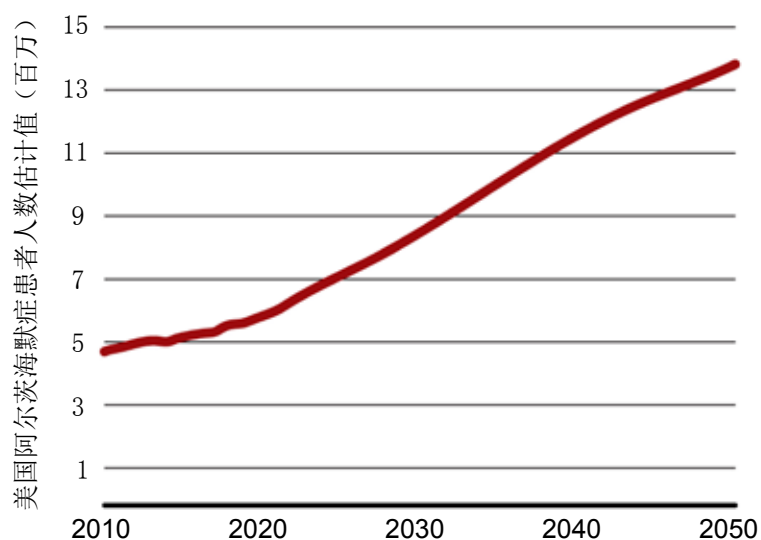
这些信息引起了美国立法者的共鸣，其中包括参议员Susan Collins和当时的代表（现任参议员）Edward Markey。这两位于1999年共同创立了阿尔茨海默病国会特别工作组（Congressional Task Force on Alzheimer's Disease）。2011年，他们共同发起了国家阿尔茨海默症项目法案（National Alzheimer's Project Act），该法案要求美国计划改善阿尔

茨海默症的研究和相关痴呆症的护理。国会通过该法案后，健康与人类服务部（Department of Health and Human Services, HHS）（NIH隶属于HHS）提出了一个雄心勃勃的目标，其中最引人注目的是“到2025年实现阿尔茨海默病的预防和有效治疗”。一些阿尔茨海默症的研究人员对这一截止日期持怀疑态度，正如华盛顿大学医学院（Washington University School of Medicine）的David Holtzman指出的那样，大多数人认为这不现实。

梅奥诊所的研究院、负责起草HHS计划的咨询委员会主席Ronald Petersen为2025年的目标辩护：“我们想打出一个有号召力的口号。毕竟‘我们希望取得进步’这样的口号激励不了任何人。”

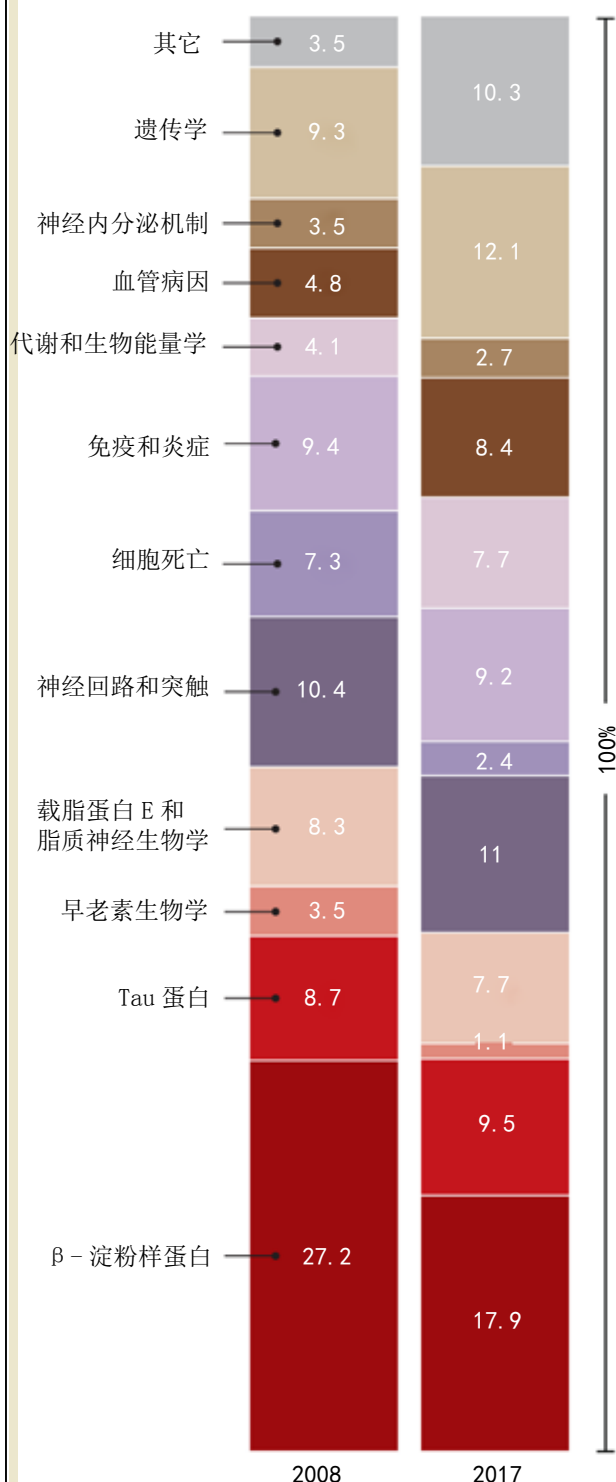
急剧增加

到本世纪中，美国阿尔茨海默症患者人数将达到 1400 万。



焦点转移

阿尔茨海默症药物开发人员开始聚焦 β -淀粉样蛋白和 tau 蛋白以外的靶标。 β -淀粉样蛋白和 tau 蛋白一直被认为是阿尔茨海默症治疗的关键。本表反映了2008年和2017年NIA在各类课题上的拨款的百分比。



随着越来越多的立法者加入这一领域，国会会在2015年要求NIH为阿尔茨海默症的研究准备一份“专业判断”预算。这是一份满足2025年目标的愿望清单，该预算将无需经过联邦预算程序，可直接向总统和国会提出。在那之前，只有癌症和艾滋病才享受这种特殊待遇。Peschin表示，老年痴呆症的支持者还游说前总统Barack Obama的政府在白宫的预算要求中计入阿尔茨海默症研究资金。

早在2012年，HHS的秘书Kathleen Sebelius召开新闻发布会，宣布适度增加阿尔茨海默症研究资金。阿尔茨海默症倡导者的游说初见成效。这引起了一些科学家的注意，其中包括Baker，他早在2015年就向NIA提交了他的资助计划。然而到了2016年，在Obama和立法者达成协议以取消联邦支出上限，以及国会在十年停滞首次提高NIH的整体预算之后，阿尔茨海默症研究资金才开始大幅提高。该财政年度，NIH资金流向阿尔茨海默症的比例上升了56%，达到9.86亿美元，其中包括5700万美元，用于对三种相关痴呆症（如血管性痴呆）进行单独研究。到目前为止，连续3年的资金增加已经改变了NIA（曾经是一家中型NIH研究所，并且“几乎是一潭死水”），让其一跃成为NIH 27个研究所的第五名，总预算高达26亿美元。Collins在给《科学》（Science）杂志的一份声明中表示，他们的持续投资将为数百万受阿尔茨海默症影响的家庭带来红利。

NIA神经科学部门主任Eliezer Masliah指出，资金剧增令人难以置信。虽然他在这个领域工作了30多年了，但从来没有见过这样的事情。现在算得上（研究）阿尔茨海默病的黄金时代。

现在，关注焦点在于NIA和相关机构，希望他们不要浪费这笔钱。根据国家计划，NIH每三年举行一次峰会，以指导阿尔茨海默症研究，聚焦最有希望的研究方向。目前他们正在

进行大约140项治疗或预防试验，并测试药物和运动等预防性干预措施的效果。这笔资金支持了一个致力于研究新型小鼠模型的联盟。该新型模型通过基因工程改造以模拟老年痴呆的常见晚期形式。其它资金则用于通过编辑源自干细胞的神经细胞中的疾病风险基因来模拟老年痴呆。

基础研究人员正在探索新的假设。NIA最近的一些资助项目聚焦在 β -淀粉样蛋白和tau蛋白以外的，对阿尔茨海默症发生、发展起重要调控作用的分子机制。NIA鼓励研究人员探索比较冷门的领域，例如保护基因的作用、神经变性如何影响其它动物物种，以及代谢变

化如何促成阿尔茨海默症等。对此，Hodes指出，这吸引了许多不愿提交阿尔茨海默症项目申请的人。过去他们认为自己无法做好这种研究，毕竟是冷门研究。在最近的参议院听证会上，Hodes表示，在2015年至2017年间，有452名研究人员获得了新的阿尔茨海默症和相关的痴呆症基金。其中，27%的研究人员获得了他们第一个独立的NIH补助金，如Baker；36%是在阿尔茨海默症研究上有丰富经验，但从未获得NIH资金的研究者（其中一些人获得过老年痴呆症基金会的资金支持）。我们所做的，不仅仅是重复过去失败过的东西，还希望获得不一样的结果。



参议员Susan Collins（右）访问了一家专门从事痴呆症护理的退休之家，共同发起了一项法案，该法案将阿尔茨海默病的研究作为国家优先事项。

Masliah指出，几年前，NIH一半以上的阿尔茨海默症资助项目都聚焦于β-淀粉样蛋白或tau领域，现在60%以上的项目是转化研究，大约70%的项目属于基础研究。杜克大学（Duke University）的Carol Colton表示，她相信有更多的资金可供探索其它想法。Colton的研究课题是炎症可能是阿尔茨海默病的病因。然而，包括她在内的科学家补充指出，NIH在审核基金申请时，比NIA更保守，倾向于拒绝新领域的申请。Colton建议他们更开明一点。

为了建立一个更宽松的环境，NIA正在向受NIH资助的、愿意在自己的研究中加入阿尔茨海默症方向的研究人员提供为期一年的补充资助。NIA希望，额外的资金能引发更多的思想碰撞。



NIA必须具备创造力

NIA咨询委员会成员表示，NIA必须具备创造力，以应对阿尔茨海默症的资金资助申请大潮。去年夏天，在繁忙地处理拨款申请之后，今年NIA甚至在2018年最终预算公布之前就开始接收基金申请，并安排同行评审小组。其实NIA的压力很大，去年Donald Trump政府冻结了联邦招聘，直到最近NIH才取消这项禁令。Hodes表示，他们的员工非常给力，完成了那么多份申请的审核……而代价是很多员工的生活质量都降低了。

位于贝塞斯达的NIH科学评审中心（NIH Center for Scientific Review）安排了大部分资金的同行评审小组。代理主任Noni Byrnes指出，他们尽可能地处理这些申请。NIA科学

现在阿尔茨海默症的补助比其它NIA补助金更容易获得：在今年所有关于阿尔茨海默症研究的基金申请中，被同行评审小组排在前28%的项目拿到了基金。然而，对于非阿尔茨海默症的补助金申请，排名前19%的项目拿到了资金。Hodes强调，资金竞争仍然非常激烈。毕竟，NIA政策一出，阿尔茨海默症研究的高质量申请在过去几年里“大幅度增加”。

到目前为止，历来资金缺乏的NIA受助者并没有抱怨。一些接受者甚至认为他们也从中受益，因为很多老龄化领域的研究者开始研究老年痴呆症，并和他们竞争。NIA咨询委员会成员、杜克大学（Duke University）的心理学家Terrie Moffitt表示，新的资金注入可以提高每位研究人员申请到资金的概率。

评论主任Ramesh Vemuri表示，由于潜在的评审人群（无需申请基金，彼此间没有利益冲突的美国阿尔茨海默症研究人员）比较少，所以NIA还聘请了加拿大和欧洲的阿尔茨海默症专家担任评审委员。

临床试验的审核也非易事。阿尔茨海默症协会（Alzheimer's Association）首席科学官Maria Carrillo指出，专注于痴呆症的临床研究人员和神经病理学家供不应求。NIA正试图通过提供资金来吸引他们。另一个巨大的问题是如何找到足够的试验对象，特别是那些具有患该病较高风险的，但仍然没有症状的人。一些研究人员认为淀粉样蛋白破坏药物可能对这类患者有效。NIA计划推出一项全国招聘战略，

包括让公众提高对阿尔茨海默症临床试验的认识。

距离2025年目标还剩下不到10年，NIH面临着巨大压力。**Carrillo**和其他人都表示，如果人们的乐观情绪高涨，那么基于 β -淀粉样蛋白假说的药物试验进展就会非常顺利。**Gandy**表示，但是如果患者必须在出现症状之前就接受抗淀粉样蛋白治疗，那么观察临床效益可能需要数十年。通过针对不同的疾病机制来实现2025目标的可能性非常小，而且这类药物的研发进度还非常缓慢。尽管如此，**Holtzman**希望从抗淀粉样蛋白治疗试验方面获得好消息。他指出，一些疗法很可能在2025年之前就被批准。但这肯定不是结束，因为我们不仅需要NIH的资金，还需要药企继续在这方面继续深耕下去（**Pfizer**今年宣布放弃阿尔茨海默症的新药研发工作）。

一些研究人员指出NIH与其它疾病的“战争”取得了不同程度的成功：尽管艾滋病资金并未治愈艾滋病或研究出疫苗，但新的抗艾滋病药物可以让感染艾滋病毒的人过上接近正常人的生活。癌症的资金投入提高了生存率，尽管癌症仍然是美国第二大致死疾病。

这段历史让前NIH主任**Harold Varmus**对2025年的目标持谨慎态度。他表示，没有人否认希望阿尔茨海默症研究取得进展的巨大需求，但是，他希望你不要附上截止日期。

Hodes承认，像真正的战争一样，与疾病战争的持续时间可能比任何人想象的还要长。但这并不意味着对阿尔茨海默病发起全面攻势是错误的。他继续指出，如果2025年到来，他们还没有实现想要的一切，那么他是不会止步不前的，而是会继续战斗。

原文检索：

Jocelyn Kaiser. (2018) The Alzheimer's gamble. *Science*, 361: 838-841.

张洁/编译

BlazeTaq™ SYBR® Green qPCR mix

抗体修饰法real-time PCR预混检测液 **6折**

活动时间: 2018年9月1日 - 11月30日

- 新型抗体修饰 BlazeTaq™ 热启动 DNA 聚合酶，只需 95 °C 预变性 30 s 即可使酶完全被激活
- 灵敏度高：可检测低至 5 个拷贝数的 DNA 模板
- 特异性强：有效抑制引物二聚体以及非特异性扩增的产生
- 扩增效率高：在宽广的 GC 含量范围内能维持高扩增效率

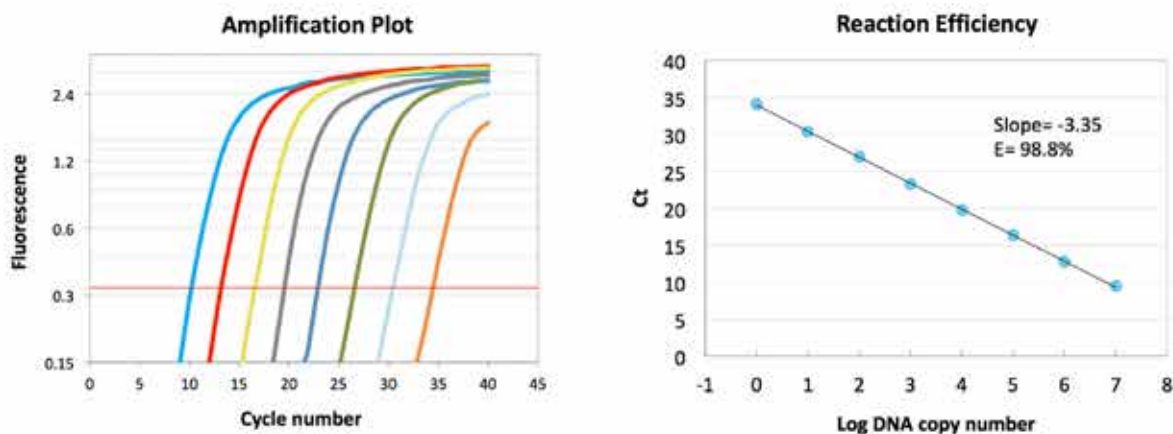


图 1. 使用 BlazeTaq™ SYBR® Green qPCR mix 扩增 8 个 10 倍梯度稀释的双链 DNA 片段，DNA 拷贝数范围为 5×10^7 ~ 5 个拷贝。试剂盒显示出高灵敏度的特性，且在宽广的定量范围内具有优异的线性相关性。

BlazeTaq™ SYBR® Green qPCR mix 产品列表

产品名称	货号	规格	目录价	优惠价
BlazeTaq™ SYBR® Green qPCR mix (with ROX)	QP051	20 μ L $\times$ 200 rxns	¥ 555	¥ 333
	QP052	20 μ L $\times$ 600 rxns	¥ 1580	¥ 948
	QP053	20 μ L $\times$ 1200 rxns	¥ 2997	¥ 1798
BlazeTaq™ SYBR® Green qPCR mix (without ROX)	QP061	20 μ L $\times$ 200 rxns	¥ 555	¥ 333
	QP062	20 μ L $\times$ 600 rxns	¥ 1580	¥ 948
	QP063	20 μ L $\times$ 1200 rxns	¥ 2997	¥ 1798

qPCR 试剂

灵敏度高、特异性强、性价比高

mRNA 定量检测 Hot!

BlazeTaq™ New!

抗体修饰
30 s
★★★
可检测低至 5 个拷贝数的 DNA 模板
★★★

vs

Taq 酶的修饰方法
Taq 酶的热激活时间
特异性
灵敏度
性能稳定性

All-in-One™

化学修饰
10 min
★★☆
可检测低至 5 个拷贝数的 DNA 模板
★★☆

产品名称	货号	规格	目录价	优惠价
BlazeTaq™ SYBR® Green qPCR mix	信息请见另一页			
	QP001	20 µL×200 rxns	¥ 555	¥ 333
All-in-One™ qPCR Mix	QP002	20 µL×600 rxns	¥ 1580	¥ 948
	QP003	20 µL×1200 rxns	¥ 2997	¥ 1798
All-in-One™ First-Strand cDNA Synthesis Kit	QP006	20 RT rxns	¥ 360	¥ 216
	QP007	60 RT rxns	¥ 795	¥ 477

miRNA 定量检测 Hot!

产品名称	货号	规格	目录价	优惠价
All-in-One™ miRNA qRT-PCR Detection Kit	QP015	20 RT+200 qPCR	¥ 2380	¥ 1904
	QP016	60 RT+600 qPCR	¥ 5920	¥ 4736
All-in-One™ miRNA First-Strand cDNA Synthesis Kit	QP013	20 RT rxns	¥ 1380	¥ 1104
	QP014	60 RT rxns	¥ 3160	¥ 2528
All-in-One™ miRNA qPCR Kit	QP010	20 µL×200 rxns	¥ 1100	¥ 880
	QP011	20 µL×600 rxns	¥ 3135	¥ 2508
	QP012	20 µL×1200 rxns	¥ 5940	¥ 4752
RNAzol RT RNA Isolation Reagent	QP020	50 mL	¥ 800	¥ 640
miRNA Universal Adaptor PCR Primer (下游通用引物)	QP029	20 µL×250 rxns	¥ 660	¥ 528

客户发表文章举例

- ◆ *Fusobacterium nucleatum* Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. 2017. *Cell*, IF 30.41. All-in-One miRNA qRT-PCR Detection Kit.
- ◆ Extracellular matrix scaffolding guides lumen elongation by inducing anisotropic intercellular mechanical tension. 2016. *Nature Cell Biology*, IF 20.06. All-in-One qPCR Mix.
- ◆ A mouse model of MYCN-driven retinoblastoma reveals MYCN-independent tumor reemergence. 2016. *Journal of Clinical Investigation*, IF 12.784. All-in-One qPCR Mix.



扫一扫，关注官方微信



百态

海豹深潜：
抗炎血清为
肺部保驾护航



当海豹离开水面时，肺部会遭受重创。虽然深潜时的挤压力能够防止它们患上减压病，但海豹娇嫩的组织在经受水压时肯定会受损；然而当它们回到水面时，还需要忍受大量血液和氧气的回涌。除此之外，脆弱的组织还可能遭受炎症的侵袭（通常会被激发，以治愈损伤）。然而，美国哈佛医学院的Allyson Hindle以及来自全美多个机构的同事表示，目前没有证据表明，海豹在潜水时会造成肺功能损伤。那么，威德尔海豹（Weddell seal）和象海豹（elephant seal）是如何保护肺部，防止因潜水损伤激发的炎症反应导致的潜在伤害的呢？研究小组检测了上述两种海豹的血样，以观察它是否能够对细菌毒素（脂多糖）激发的炎症反应起到保护

作用。

令人印象深刻的是，这种毒素在海豹血中几乎不会激发任何炎症反应；然而在人类血样中，产生的炎症反应是前者的50-500倍。于是，研究小组从海豹的免疫系统中提取细胞，然后将海豹的血液提取物加入其中。结果显示，提取物不仅能抑制炎症反应，还能缓解小鼠免疫细胞中的炎症。上述数据表明，海豹的血清拥有抗炎特性，能够对抗其深潜时自然发生的炎症攻击（如潜水诱发的缺氧-再复氧以及肺挤压）。研究小组表示，他们打算鉴定出这些保护性的物质，希望能够在挽救生命的移植手术中借助它们尽力延长器官的生存时间。

原文检索：

Bagchi, A., Batten, A. J., Levin, M., Allen, K. N., Fitzgerald, M. L., Hu, C. K. S. T., L. A., Costa, D. P., Buys, E. S. and Hindle, A. G. (2018). Intrinsic anti-inflammatory properties in the serum of two species of deep-diving seal. *J. Exp. Biol.* 221, doi:10.1242/jeb.178491.

文佳/编译

A group of people are building a human pyramid against a cloudy sky with a bright sun. The pyramid consists of four people standing on the shoulders of others, with a fifth person at the top. The people are wearing casual clothing. The background is a bright, cloudy sky with a large, glowing sun in the upper left corner. The overall tone is positive and collaborative.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255



www.LifeOmic.com