

# 专题译述

## I 人类基因疗法基础知识概述

**所谓**基因疗法，是指利用健康的基因来填补或替代基因疾病中某些缺失或病变的基因。疾病以及某些异常情况可以通过使用正常遗传物质替换病人的缺陷基因的方法进行治疗，基于这一理论，人们提出了基因治疗的概念。

### 基因疗法的工作原理

基因是我们体内极小的信息片段，它们指导着人体的正常运作。这些信息蕴藏在人体内的DNA中，携带着制造生物体的所有遗传信息。

亲代的基因会遗传给子代，控制着子代的某些体格特征，如眼睛的颜色等，同时也决定了罹患家族遗传性疾病的可能性的的大小。

在大部分基因疗法研究中，人们将一个“正常”的基因插入机体基因组，从而替代“异常”基因或者致病基因。运载基因进入机体的分子被称为载体，它的作用是将治疗性基因送入靶细胞。目前，研究人员最常用的载体是一种经过改造的病毒，它能有效地运载正常的人类DNA。研究人员正是利用病毒的这种特性，采用病毒基因组来敲除致病基因并同时插入治疗性基因。

实验中，为治疗由遗传损伤所引起的疾病，研究人员让病毒载体装载正常基因后侵染靶细胞（通常为染病的组织，例如病人肝部或肺部细胞）。病毒载体进入靶细胞后，释放治疗性基因，这个治疗性基因所编码的蛋白产物可以帮助靶细胞恢复正常功能（图1）。

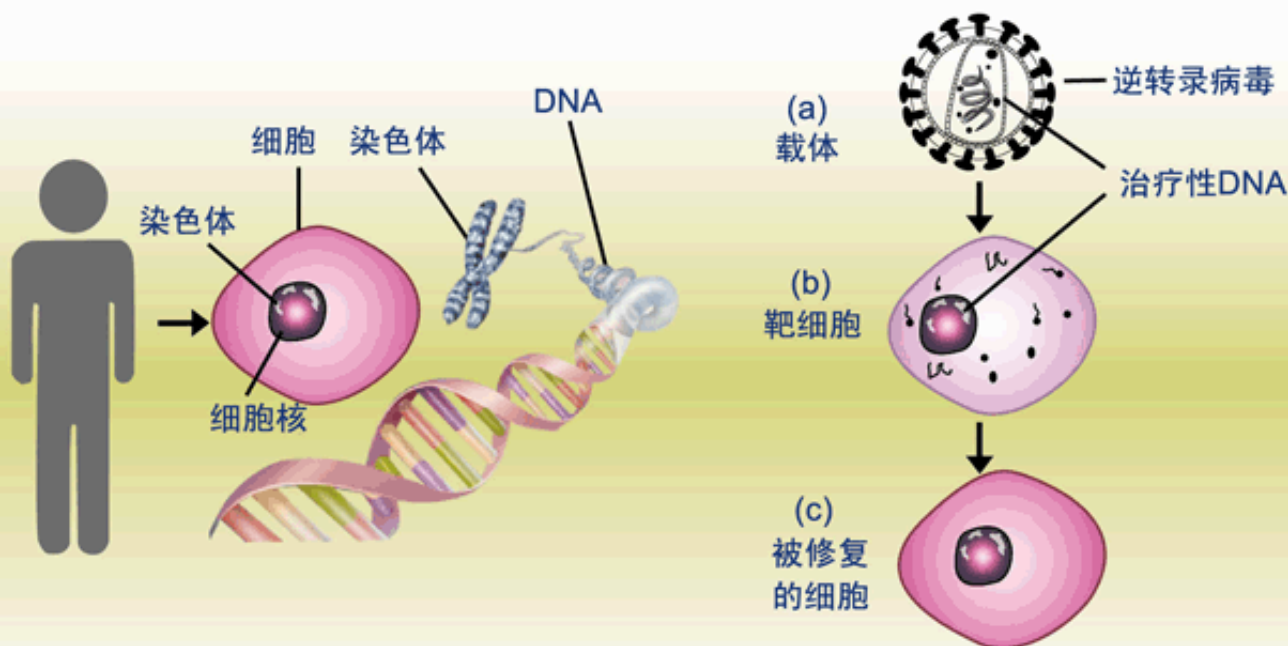


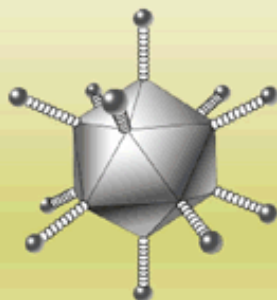
图1 基因疗法的工作原理（图片来源：FDA）

## 基因疗法所采用的病毒载体

● **逆转录病毒：**逆转录病毒为RNA病毒，需在逆转录酶的作用下首先将RNA转变为cDNA，然后在蛋白酶作用下通过DNA复制、转录、翻译等过程扩增，如人类免疫缺陷病毒（HIV）即为逆转录病毒。



逆转录病毒

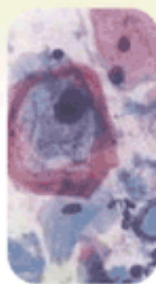


腺病毒

● **腺病毒：**腺病毒是一种无外壳的双链DNA病毒，基因组长约36kb，衣壳呈规则的20面体结构，直径约80-110nm。衣壳含有240个六联体、12个五联体及12根纤毛，除此之外还有其它一些小蛋白，如VI、VIII、IX、IIIa和IVa2等。腺病毒能造成人类呼吸道、肠道以及眼部感染，如引发普通感冒的病毒就是腺病毒。

● **腺相关病毒：**腺相关病毒是一类细小的单链DNA病毒。它属于细小病毒科，在高效转导、稳定表达方面具有其它病毒载体所没有的优越性。腺相关病毒可以将自身的遗传信息插入19号染色体的特定位置。

● **单纯疱疹病毒：**单纯疱疹病毒是一类双链DNA病毒，它属于疱疹病毒科 $\alpha$ 病毒亚科，病毒质粒大小约180nm。根据抗原性的差别，可将该病毒分为I型和II型。单纯疱疹病毒侵染特定的细胞以及神经元。冻疮就是由I型单纯疱疹病毒引起的。



单纯疱疹病毒

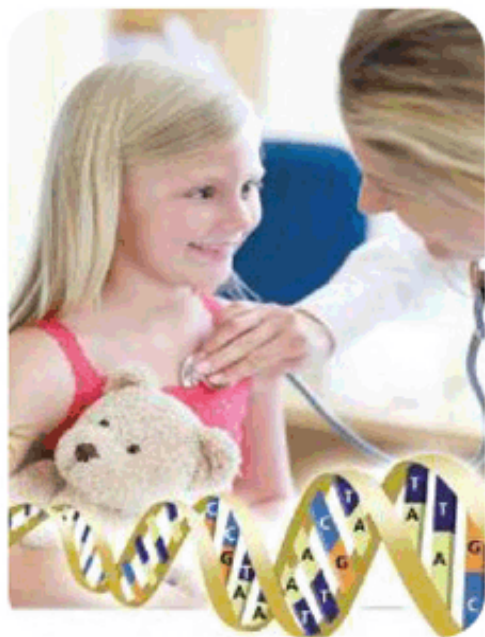
除了病毒介导的基因传递载体外，还有几种非病毒载体传递方案可供选择。其中，最为简单的方法就是直接将治疗性DNA插入靶细胞。但是，这种方法有一定的局限性，因为它仅能用于少数几种特定的组织，并且每次治疗都需要大量的DNA。

也有研究人员采用另一种人工构建的脂质球病毒载体。这种携带有治疗性DNA的脂质体能穿越靶细胞膜传递DNA。另外，也可以通过化学方法连接DNA与一种分子。这种分子能与特殊的细胞受体相结合，然后将治疗性DNA送入靶细胞。但与其它载体相比，这种载体的效力较差。

此外，研究人员正致力于将47号人工染色体送入靶细胞。47号染色体能携带大量遗传密码，它一旦进入靶细胞核内，就会自动靠近46号染色体，但不会影响46号染色体的性能或导致其发生变异。研究人员猜测由于47号染色体具有特殊的结构，所以机体的免疫系统不会攻击它。但这种方法也有一定的局限性，因为要将47号染色体这种大分子送入靶细胞核难度较大。

科学家希望，通过他们的努力，有朝一日能够使基因疗法应用于如癌症、囊性纤维化病、心脏病、血友病、糖尿病、创伤以及感染性疾病（如艾滋病）等多种疾病的治疗。





图片来源：FDA

早在20世纪70年代，科学家就提出了“基因手术”的概念，以期治疗那些由于错误的基因而导致的遗传性疾病。其基本原理是，通过类似外科手术一般的介入方式，将致病基因去除并植入功能正常的基因。

尽管这一方法从理论上来讲是可行的，但是，无论是当时的科学家还是现在的科学家都缺少在人体上实施这一精确“手术”所需的生物学知识和专业技术。

然而，1983年，得克萨斯州休斯敦市Baylor医学院（Baylor College of Medicine）的研究人员提出，将来有望采用基因疗法治疗Lesch-Nyhan综合症（见文末小词典1）。这对Lesch-Nyhan综合症患者来说，无疑是个天大的喜讯。研究人员将一种编码某种酶的基因注射到细胞中，使这一基因在细胞内进行复制，从而产生这种酶以治疗Lesch-Nyhan综合症。研究人员希望，当他们在稍后把上述细胞注射到Lesch-Nyhan综合症患者体内后，这些细胞可以纠正这些患者体内存在的遗传缺陷，从而治愈疾病。由于遗传学家在整个80年代对这一领域的推动，使得

医学科学家们都形成了一种根深蒂固的信念：基因治疗在某些类别的疾病治疗中，具有不可估量的前景。

基因治疗领域之所以能够不断获得发展，主要归功于研究人员对导致遗传性疾病的遗传机能失常基因的鉴别能力的提高。针对DNA和染色体进一步的研究发现，一些家庭成员接连几代人都会罹患诸如肠癌、躁狂抑郁、阿茨海默氏病、心脏病、糖尿病等疾病，而这些患者的某一个或多个基因上存在着共同的遗传异常。这一研究发现极大地激发了研究人员进一步深入研究的兴趣。尽管基因突变并非是所有发病病例的唯一病因，但它很有可能使得某些个体在特定的环境因素影响（如吸烟、大气污染、压力等）下，具有更高的疾病易感性。一些科学家甚至推断，所有疾病的发生都与一定的遗传因素相关。

1990年9月14日，一位四岁的小女孩接受了美国第一例基因治疗。这名小女孩患有的遗传性疾病使她缺少一种对人体生理功能而言十分关键的酶——腺苷脱氨酶（ADA），从而导致她的免疫系统功能低下，极易受到严重甚至致命的感染。

美国国立卫生研究院（NIH）临床中心的W. French Anderson等人采集了该名女孩的血细胞（白细胞对维持机体免疫系统功能的正常运行起着关键作用），将ADA编码基因注射进这些细胞内，然后再把白细胞重新输回女孩体内。

虽然这名患者在接受上述治疗后，其机体产生ADA的能力有所提高，但是，关于其机体功能的改善，究竟是得益于基因治疗的效果呢，还是由于患者服用了另外添加的一种药物的结果，在当时引起了不小的争议。

然而，随着越来越多的学家开展基因治疗的临床试验，基因治疗进入了新的时代。也是在1990年，研究人员又对黑色素瘤皮肤癌患者进行了基因治疗。治疗目的在于使这些患者体内产生足够的抗体（免疫系统中与疾病抗击的物质）以抵御癌症。

上述试验引发了基因治疗研究的热潮，不断有研究者建立新的基因治疗方法，用于各类疾病的治疗。例如，一项针对囊性纤维病基因治疗的方法则致力于使细胞获得一个关键基因，以产生可以对抗该疾病的蛋白质。另一项方法则针对脑癌患者，其原理是在癌细胞内插入一个基因，使得癌细胞更容易对药物治疗起反应。

还有一项针对动脉阻塞患者的基因治疗方法，可以诱导被阻塞的动脉周围长出新的血管，恢复正常的血液循环，从而使患者免受中风之苦。目前，已有多项基因治疗进入

临床试验阶段。美国的研究人员正在进一步研究和发展以核苷酸为基础的体内治疗方法以及以细胞为基础的体外治疗方法。核苷酸水平的基因治疗方法是利用载体（如病毒）将经过修饰改造的基因输送到靶细胞。细胞水平的基因治疗方法，则是先采集患者的细胞，以便对细胞进行改造，然后再将经过改造后获得新的特定功能的细胞重新输送回患者体内。目前，针对下列疾病的基因治疗方法正在进一步研究当中：囊性纤维病（以腺病毒为载体）、HIV感染（细胞水平治疗）、恶性黑素瘤（细胞水平治疗）、杜氏肌营养不良（细胞水平治疗）、乙型肝炎（细胞水平治疗）、肾癌（细胞水平治疗）、高歇(氏)病（家族性脾性贫血）（以逆转录病毒为载体）、乳腺癌（以逆转录病毒为载体）以及肺癌（以逆转录病毒为载体）。当一个细胞或个体接受了基因治疗，成功获得了重组基



因，那么这种细胞或个体就被称作转基因细胞或转基因个体。世界各国越来越多的政府设立了专门的基金，以支持转基因研究。早在1991年，美国政府就在基因治疗研究领域投入了5800万美元，而在这之前的四年里，每年在该领域的投入大概在1500万至4000万美元之间。随着基因治疗领域的不断发展，各国政府将投入越来越多的基金支持相关研究项目的开展。

由于基因治疗潜在的巨大经济效益和社会效益，这一领域内的竞争异常激烈，许多大型制药公司已经走在了转基因研究的最前沿。他们一直努力建立更多新的基因治疗方法，尤其在数十亿美元研究经费的支持下，这些公司确实在基因治疗方面作出了令人瞩目的成就，使得疑难疾病患者接受基因治疗，摆脱疾病痛苦成为可能。

LC

## 为什么要进行基因治疗?

以目前的医疗水平，有多达4000多种遗传性疾病依靠传统医学不能获得有效的治疗。据统计，每100名婴儿中就有1名先天具有某种遗传缺陷。大多数遗传疾病发生在肝脏（肝脏有许多重要的酶类在体内复杂的代谢过程中起催化作用）和造血器官（骨髓）。目前，上述遗传疾病大多还没有根治的方法，而且对于此类疾病的治疗也多为对症治疗，另外有一些先天性疾病可以通过外科手术进行治疗。

如果从以下几个角度，如延长患者生命、提高患者的生育能力，以及患者在社会上生存下去或被社会接受的程度等来衡量对症治疗的疗效的话，可以说治疗的成功率相当低。资料显示，对症治疗的效果仅在26种遗传病中算得上完全的成功（只占总数的40%），在其它疾病治疗方面基本无效。除上述对症治疗治愈率低这一问题之外，目前遗传疾病对症治疗还存在以下问题：

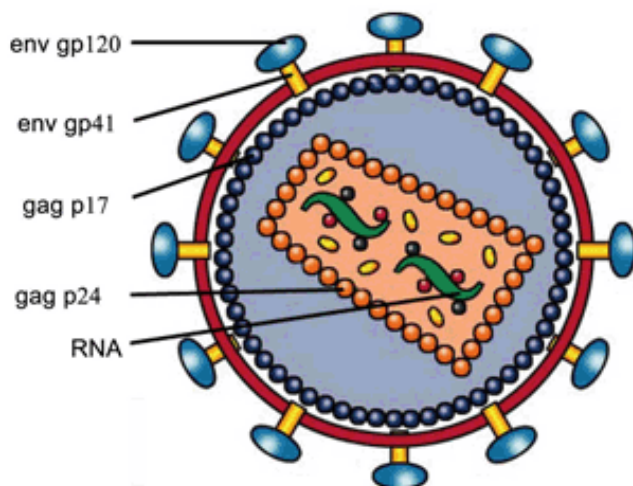
- 治疗费用高。
- 大多需要终生治疗。
- 输血过程中感染AIDS或发生其它感染的风险。
- 对于地中海贫血患者（见文后小词典2）而言，反复输血会带来高铁体质的副作用。



## 基因治疗的现状及其目标

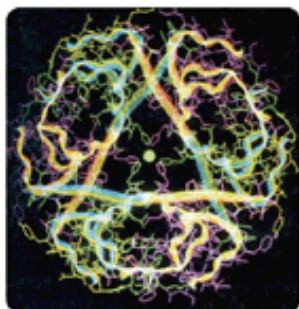
随着分子生物学知识的累积以及基因操作技术的成熟，通过改造患者的遗传物质而预防疾病成为了可能。基因治疗是一种实验医学的治疗方法，通过对活细胞内的遗传物质加以修饰改造来抵御疾病。

基因治疗尚处实验阶段，目前已有针对多种类型癌症和其它疾病的基因治疗手段进入临床试验阶段。基因治疗的其中一个目标，是为细胞提供功能正常的基因。与以往给患者服用某种药物有所不同，基因治疗中，医生通过改变患者体内某些细胞内的遗传物质的组成来为患者除去病痛，可以通过这种方法进行治疗的疾病有囊性纤维病、血友病等。基因治疗也可以通过改变机体细胞的功能从而发挥功用。比如说，通过刺激免疫系统细胞来攻击癌细胞，使细胞对人免疫缺陷病毒（HIV）具有抵抗力，从而免受HIV感染而罹患获得性免疫缺陷综合征（AIDS），也即我们平常谈之色变的艾滋病。



人免疫缺陷病毒结构图

## 目前针对遗传疾病对症治疗的例子：



胰岛素分子

- 针对缺乏某种因子而进行的替代性治疗，如为血友病患者输送凝血因子。
- 针对地中海贫血而进行的长期输血治疗。
- 为先天性低丙种球蛋白血症患儿更换免疫球蛋白。
- 为某些遗传性侏儒症患者进行生长激素治疗。
- 为糖尿病患者进行注射或口服胰岛素治疗。
- 为高歇氏病患者输送缺少的酶类。
- 饮食控制治疗——以防止有毒代谢产物在体内的积累，如苯丙酮尿症，半乳糖胺酶及果糖耐受不良。
- 骨髓移植——以治疗某些血液疾病。

由于上文提到针对这些疾病的对症治疗方法存在缺陷与局限性，研究人员一直试图寻找新的治疗方法。随着分子生物学领域的不断发展，研究人员已经掌握了将新的基因引入哺乳动物细胞的技术，可以向特定细胞引入正常功能的基因，从而能够治疗遗传缺陷性疾病。

## 目前主要采取四种基因治疗方法

1. 用功能正常的基因替代发生突变从而影响功能的基因。
2. 用正常的基因序列替换发生突变的基因序列（即只替换基因片段内发生突变的部分，而非整个基因，这是与方法1的不同之处）。
3. 建立新的信号传导通路或作用通路，以避开发生突变的基因（相当于一种代偿机制）。
4. 改变对正常基因和突变基因进行调控的机制。

## 展望

若能继续进行相关研究，再结合其它的科学前沿领域新进展，基因治疗将会成为走在新医药时代前沿的万全治疗策略。

我们可以借助许多新技术对病人进行治疗，如注射性接种，或是纳米研究的新成果——极其微小的机械装置，两者都可以将正常基因导入病人体内。

像血友病这样的疾病，也许就能够通过正常基因的替换从而消除缺陷基因的负面作用，实现终生治疗乃至治愈。基因治疗也可以在短时期内发挥其保护作用，如促进创伤的愈合、新血管的生成。

将来的某一天，医生们也许能够关闭“犯错”基因的不正常表达，阻遏恶性肿瘤的生长。当然也可以将“犯错”基因替换下场，让正常基因上岗工作，制造出体内缺乏而又必需的蛋白或酶，维持身体的正常功能。



筱玥 Sirius 悠然/编译

## 原文检索

1. [www.fda.gov/consumer/updates/](http://www.fda.gov/consumer/updates/)
2. <http://www.rocw.raifoundation.org/biotechnology/>
3. [http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/medicine/genetherapy.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/medicine/genetherapy.shtml)
4. <http://www.fda.gov/fdac/features/2000/gene.html>
5. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/gene>
6. <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/therapy/procedures>

### 小词典

#### 1. Lesch-Nyhan综合症:

Lesch-Nyhan综合症 (Lesch-Nyhan syndrome): 是一种罕见的神经障碍疾病, 也称为自毁容貌症。该病由次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶的遗传缺陷引起。缺乏该酶使得次黄嘌呤和鸟嘌呤不能转换为IMP和GMP, 而是降解为尿酸, 过量尿酸将导致Lesch-Nyhan综合症。

自毁容貌症患者在发病时会毁坏自己的容貌, 用各种器械把脸弄得狰狞可怕。该病患者常常被束缚在床上或轮椅上。自毁容貌症患者大多死于儿童时代, 很少活到20岁以后。现有的医疗技术对此无计可施, 而只能寄希望于基因治疗。基因治疗技术将大大提高人类的素质, 降低新生儿遗传病的发生率。例如, 对孕妇作例行的产前检查, 一旦发现尚在母腹中的婴儿患有遗传性疾病, 则马上就可施行基因手术。(http://baike.baidu.com/view/109745.htm)

#### 2. 地中海贫血:

地中海贫血又称海洋性贫血, 是一组遗传性溶血性贫血。其共同特点是由于珠蛋白基因的缺陷使血红蛋白中的一种或几种珠蛋白肽链合成减少或不能合成, 导致血红蛋白的组成成分改变。该疾病的临床症状轻重不一, 大多表现为慢性进行性溶血性贫血。输血仍是目前重要的治疗手段之一。

(http://zhidao.baidu.com/question/19804230.html)

