



巴金森氏病探索

巴金森氏病基因治療概要



巴金森氏病基因治療概要

基因治療對於巴金森氏病是極具潛力與希望的技術。初期的臨床實驗，也就是對患者施以三種不同的基因治療已經接近完成。進一步的實驗也正在準備中。本篇文章主要是介紹不同的基因治療方法。

基因治療的定義

基因是主導生物體的發展及日常活動的化合物。



巴金森氏病探索

巴金森氏病基因治療概要

人類細胞的染色體內大約有 25,000 個基因，它們主要是由製造蛋白質的主角——去氧核糖核酸(DNA)組成。由於蛋白質是促使體內產生化學反應的分子，因此，基因控制著我們身體的成長和生存，基因異常會引起疾病或容易患病。

基因治療是利用體內的細胞或基因來增進身體的健康或治療病症的技術。基因治療通常是在試管中培養基因，再輸送入體內，以達到生化治療的效果。在目前的基因治療方法中，有些時候是把基因送到身體患病的特定部位，取代產生疾病的突變基因，使其回復正常的作用。另有一種直接輸送方法是把正常的基因送到病變的基因，將其毀滅或使它無法成長。還有一種基因治療策略是將設計好的基因送到身體某一特定的部位(如腦部)，刺激那一部位製造蛋白質，對附近的細胞或經過血液傳送到其他細胞產生治療的效果。

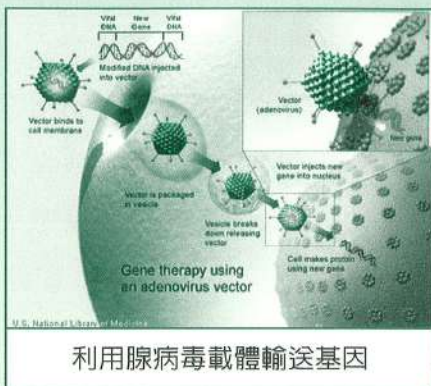
活性的載體，利用它將基因帶到目標細胞。這種載體稱為病毒載體(viral vector)，一般作為傳媒的濾過體有反轉錄病毒載體(retroviral vector)，腺病毒載體



巴金森氏病探索

巴金森氏病基因治療概要

(adenovirus vector) 或腺病毒改造之載體病毒 (adeno-associated virus, AAV)。目前巴金森氏病基因治療的臨床實驗是利用腺病毒改造之載體病毒 AAV。AAV 的特點是具有長時間的安全性、容易進入腦內的神經細胞，而且進入腦內後，不會產生發炎或免疫排斥反應。



在巴金森氏病的基因治療，攜帶著基因的載體是經過立體定位的神經外科手術送到腦內。這種手術使用和深層腦部刺激手術一樣的金屬頭框固定住患者的頭部，再用磁核共振(MRI)或斷層掃描(CT)及頭框上的指標正確地算出腦內需要治療的部位，利用極細的針將基因載體注射入。通常要注射數次，以確定基因到達要治療的部位。這種手術是在麻醉下施行。雖然基因治療還在實驗中，這一類的手術和其他的腦外科手術類似，一般而言是安全的，但也不是沒有危險。想



巴金森氏病探索

巴金森氏病基因治療概要

參加基因治療臨床實驗的患者需要和主治醫師及外科醫師討論手術及基因治療可能發生的危險性。

要利用基因轉移治療巴金森氏病時，目前有三種方法正在研究中。有一種是將基因送到腦部控制運動線路的出口，使患者過度活躍的細胞靜止下來，而改進巴病的症狀。另一種方法是將基因設計為能夠讓腦細胞製造酵素以生成大量的多巴胺來減少巴病的症狀。還有一種方法是讓輸入的基因引導腦細胞製造蛋白質營養分子，促進腦細胞的健康和成長，使腦內產生巴病的部份能夠健全它的功能，延緩巴病的進展。

利用基因制止腦內過激的活動

這方法利用基因轉移使腦細胞產生神經傳導物質來抑制腦部過度的活動。由於巴金森氏病患者在黑核的腦細胞過度受損，影響到腦內控制運動的部位，在這些部位中，視丘下核過於活躍而產生運動障礙症狀。Neurologix 開發出的這種方法，把含有能夠製造麩胺酸脫羧(GAD, glutamic acid decarboxylase)的基因組，以 AAV 載體注射至視丘下核，生成 GABA(gamma



巴金森氏病探索

巴金森氏病基因治療概要

aminobutyric acid)化學傳導物質，使視丘下核處因為缺乏多巴胺而過動的神經細胞靜止下來，讓控制運動的線路回復正常。本刊在第十一期「巴金森氏病的基因療法」文中介紹的就是這種方法。



Kaplitt 醫師

目前美國威爾-康乃爾醫學中心(Weill Cornell Medical Center)，Kaplitt 醫師的研究小組已經完成有十二位患者的第一階段實驗。結果顯示了手術的初步功效及安全性，進一步的實驗正在進行中。

輸入製造酵素的基因

這種方法是把基因送入腦內，增加生產多巴胺所需要的酵素。多巴胺是輸出訊號，控制運動的重要化合物。多巴胺和所有的神經傳導物質都由酵素生成與分解。芳香族 L-胺基酸類脫羧基酵素 (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) 就和生產多巴胺有關。AADC 將左多巴轉換成多巴胺。因為巴病患者在黑核的多巴胺逐漸消失而致病，這種基因治療的方式是增加腦內生產多巴胺的效率，以期望減輕行動緩



巴金森氏病探索

巴金森氏病基因治療概要

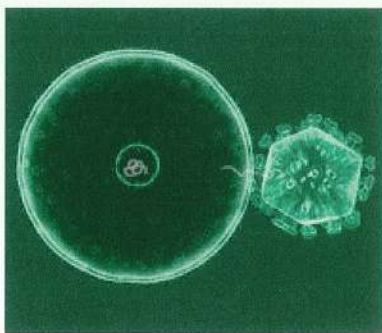
慢、僵硬和顫抖等症狀。

許多動物實驗顯示這種療法是安全而有效的。目前第一階段的臨床實驗，測試利用 AAV 載體把 AADC 酵素送入腦內來減輕巴病症狀的安全性及耐受性正在進行中。這項實驗是由 Genzyme 資助，由美國加州大學舊金山分校的 Michael Aminoff 醫師等人負責。結果令人振奮，目前陸續有患者參加實驗。

另外有一類利用不同的病毒載體輸送基因，以生產多巴胺酵素的實驗在英國進行。牛津生物醫學研究所計劃今年在歐洲展開人體實驗。

輸送成長因子進入腦內

巴金森氏病是一種漸進的神經退化疾病，目前並沒有治療方法能夠減緩其進展。有一種治療方法是利用成長因子，讓它在身體內自然生成，以促進細胞在早期的健康與成長，它的原理是希望成長因



載體輸送基因至細胞



巴金森氏病探索

巴金森氏病基因治療概要

子能保護神經細胞，以停止或減少病症的發展。

在以往的實驗，曾經將成長因子經由注射或植入導管以輸入充滿液體的腦室，基因傳送的方法是利用稱為 CERE-12 的 AAV 載體來輸入成長因子。這是由專門研究成長因子的 Ceregene 生技公司開發。經過許多次實驗證明其安全性和有效性後，美國加州大學舊金山分校的 William Marks 醫師和芝加哥 Rush University Medical Center 的 Leonard Verhagen 等醫師已經開始第一階段，有十二位患者參加的臨床實驗。初步的良好結果已經發展為多中心的大規模實驗的計劃。

本文譯自：

“Gene Therapy for Parkinson Disease”, William J. Marks,
Parkinson Report, winter, 2007, USA



感激傷害你的人 因為他磨練了你的心志
感激遺棄你的人 因為他教導了你該獨立
感激絆倒你的人 因為他強化了你的雙腿
感激所有使你堅強的人