

MOVES-PD 的 GBA1 新藥試驗

針對巴金森致病基因 GBA1 的研究值得期待

在 MOVES-PD 大規模跨國研究中，新藥 **Venglustat** 雖未通過第二期試驗，但仍有多種針對巴金森重要致病基因 **GBA1** 的療法持續研究中，2025 年即將完成的報告十分值得期待。

文／鄭芸詠 部立雙和醫院神經科



基因治療正逐漸成為神經系統疾病的重要療法，在常見的神經退化性疾病（如巴金森病）之運用也引起許多關注。

人類基因學的研究已經識別出超過 40 個與巴金森病相關的致病基因和風險基因。其中，又以，**GBA1** 基因對巴金森病的風險影響最大。

GBA1、Gcase 與 α -突觸核蛋白

許多研究證明，溶酶體（lysosome）功能障礙在巴金森病發病機制中扮演著關鍵角色。溶酶體就像細胞內的垃圾桶，負責清理不需要的廢棄物質。而 **GBA1** 正是負責製造溶酶體酶——葡萄糖神經酰胺酶（glucocerebrosidase, **GCase**）這個重要蛋白的基因；**GCase** 若缺乏，可能導致進入溶酶體的葡萄糖腦苷脂（glucosylceramide）無法被分解而持續堆積，以致損害溶酶體功能，並

引起 α -突觸核蛋白（ α -synuclein）的累積；而 α -突觸核蛋白的異常堆積，正是巴金森致病機轉中相當關鍵的原因。

即使在沒有 **GBA1** 基因突變的原發性巴金森病病例中，也觀察到 **GCase** 活性的異常降低；因而進一步推測：**GCase** 活性降低可能增加罹患巴金森病的風險。

MOVES-PD 的大規模跨國研究

因此，在一個大規模針對 **GBA1** 基因的 **MOVES-PD** 跨國研究中，研究人員希望幫助 **GBA1** 基因突變的巴金森患者恢復 **GCase** 的含量，以延緩病情惡化。

在 **MOVES-PD** 研究完成新藥物 **Venglustat** 的第一期臨床試驗後，**Venglustat** 遂成為 **GBA1** 相關巴金森病值得展望的新療法。**Venglustat** 是一種小分子抑制劑，用於抑制葡萄糖腦苷脂（glucosylceramide）的合

成。MOVES-PD 研究的第一部分，口服 Venglustat 在健康受試者中表現出良好的耐受性，並在兩週內顯著減少了腦脊髓液及血液中的葡糖腦苷脂（glucosylceramide）濃度。

研究的第二部分，即 Venglustat 的第二期臨床試驗，於 2016 至 2021 年間，在 16 個國家的 52 個醫療機構以隨機對照、雙盲方式進行。試驗結果已於 2023 年發表於 *Lancet Neurology*。該試驗共收治了 216 位輕度巴金森患者，他們均具有 GBA1 基因變異。受試者被隨機分配接受每天 15 毫克的口服 Venglustat 或安慰劑治療 52 週。並以巴金森統一評分量表（MDS-UPDRS）作為主要臨床改善指標，觀察 52 週內的分數變化。

研究結果顯示，儘管 Venglustat 降低了腦脊髓液和血液中的葡糖腦苷脂濃度，但與安慰劑相比，並未展現出明顯的臨床效益。相較於安慰劑組，Venglustat 組的受試者出現較多的胃腸（最常見的是便秘和噁心）及精神疾病相關副作用。但在各種治療相關不良事件（Treatment-emergent adverse events，TEAEs）的發生率方面，Venglustat 組與安慰劑組之間無顯著差異。

針對 GBA1 基因的療法值得期待

MOVES-PD 是第一個大規模針對 GBA1 相關巴金森病患者的隨機對照試驗。雖然結果顯示 Venglustat 目前尚未見改善臨床症狀的證據，但 Venglustat 在整體安全性方面表現良好；而且針對 GBA1 基因突變機轉的治療

方法仍具潛力。例如：即將在 2025 年完成的大規模 Ambroxol（氨溴索）第三期臨床試驗（詳細報導見本刊第 34 期第 14~15 頁）；又如 PR001 臨床試驗用使用腺病毒相關載體（Adeno-Associated Virus, AAV），將巴金森患者大腦中有缺陷的 GBA1 基因替換為正常基因，目前美國正在進行為期五年的第 1/2a 期臨床試驗。

未來展望

如何針對 GBA1 基因或其他基因改善症狀、改善藥物動力學、針對先前試驗結果修正假說，依然是未來研究值得繼續努力的方向。基因治療和小分子抑制劑近來在許多疾病中都有令人振奮的進展。我們抱持希望，但仍需謹慎，期望未來巴金森病患能有另一種治療選擇。

| 參考文獻 |

1. Do J et al. Glucocerebrosidase and its relevance to Parkinson disease. *Mol Neurodegener.* 2019 Aug 29;14(1):36
2. Giladi N et al. Safety and efficacy of venglustat in GBA1-associated Parkinson's disease: an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2023 Aug;22(8):661-671.
3. Peterschmitt MJ et al. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Oral Venglustat in Patients with Parkinson's Disease and a GBA Mutation: Results from Part 1 of the Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled MOVES-PD Trial. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(2):557-570.
4. Abielovich et al. Gene Therapy for Parkinson's Disease Associated with GBA1 Mutations. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(s2):S183-S188.
5. 台灣巴金森之友 No.34 2023/08 p.14~15