

科技前沿信息

第 4 期 (总第 76 期)

上海科技成果转化促进会
上海科学技术情报研究所 主办

2017 年 2 月 下旬刊

【专题报道】

经历曲折的基因治疗未来将大有可为

[导读] 基因治疗是这个时代最耀眼的明星之一，有望在未来 5~10 年厚积薄发，走入寻常医疗机构，惠及大众。

经历曲折的基因治疗未来将大有可为

2017 年 2 月 14 日，美国科学院公布一份报告《人类基因组编辑：科学、伦理与监管》，表露出对生殖细胞基因编辑的支持，这也预示着基因治疗市场未来潜力无限。2 月 21 日，《麻省理工科技评论》2017 年度全球十大突破性技术公布，基因疗法 2.0 入选其中，该技术有望在将来的 15 年内为生物技术与医药行业带来明显变革。

经历几十年的积累，十几年的沉寂与沉淀，基因治疗从“山重水复疑无路”到“柳暗花明又一村”，基因治疗正在以更稳健的面貌重新走上历史舞台

基因治疗的概念与研究历程

基因治疗 (gene therapy) 是指通过各种手段修复缺陷基因，以实现减缓或者治愈疾病目的的技术。通常，科学家们以病毒作为载体，

将正常基因或者有治疗作用的基因导入人体靶向细胞，从而“纠正”缺陷基因或者发挥治疗功效。

基因治疗概念的形成有着非常悠久的历史，最早可以追溯到 1963 年，刚好是 DNA 双螺旋结构发表 10 年，获诺贝尔生理学或医学奖 1 年之后，美国分子生物学家、诺贝尔生理学或医学奖获得者乔舒亚·莱德伯格（Joshua Lederberg）提出了基因交换和基因优化的理念。

1990 年，基因疗法成功治疗了一名患有重症联合免疫缺陷症的四岁小女孩。1991 年，我国科学家也进行了首例血友病 B 的基因治疗临床试验，并取得良好的治疗效果。

然而在 1999 年，18 岁的美国男孩杰西·格尔辛格（Jesse Gelsinger）参与了美国宾夕法尼亚大学基因治疗项目，并接受腺病毒载体注射，4 天后格尔辛格因多器官衰竭死亡。依据后来的调查，格尔辛格很可能死于免疫系统对腺病毒载体的过度反应。格尔辛格的死亡无疑代表着基因治疗进入最黑暗和最艰难的一段时期。

基因治疗迎来新的春天

基因治疗真正的春天在 21 世纪的第二个 10 年到来。2012 年，荷兰 UniQure 公司的 Glybera 由欧盟审批通过，不同于逆转录病毒载体和腺病毒载体，这个项目采用腺相关病毒（AAV）作为载体，用以治疗脂蛋白脂肪酶缺乏引起的严重肌肉疾病。Glybera 的获批上市开启了基因治疗的新时代。

2014 年，FDA 依据临床 I 期的结果授予了美国圣地亚哥医药公司 Celladon 针对心衰的基因治疗药物 MYDICAR“突破性疗法”的地位，这也是 FDA 首次认定的基因疗法。2015 年和 2016 年，Spark

Therapeutics、BluebirdBio、AVeXis 公司在研产品 SPK-RPE65、LentiGlobin 和 FDAAVXS-101 又相继获得 FDA 授予的“突破性疗法”资格（“突破性疗法”旨在加速开发及审查治疗严重的或威胁生命的疾病的新药）。

2015 年 10 月和 12 月，安进公司的溶瘤病毒药物 T-Vec 分别在美国和欧洲获得批准上市，这是基于单纯疱疹病毒（HSV-1）载体的黑色素瘤的基因疗法，成为第一个被批准的非单基因遗传疾病的基因治疗。

经过二三十年的失败、探索、再失败、再探索的螺旋式进展，基因治疗开始进入高速发展的阶段，其安全性和有效性开始得到医药监管部门和医药巨头的认可。

基因治疗的最新进展与未来展望

临床试验结果表明，基因疗法在治疗白血病、血友病、地中海贫血、帕金森症、阿尔茨海默病等上效果显著，甚至能够令盲人重获光明，而更多的动物模型试验显示，基因治疗大有根治更多顽疾的可能。

2016 年基因疗法结合最新的技术在多种遗传性疾病、癌症甚至于抗衰老上取得了多个显著性成绩。截至 2016 年 2 月，在 NIH 临床注册的基因治疗达 2300 多项。由于潜在的巨大市场和商业利润，接近 70%（1517 项）是癌症的基因治疗，而针对相对更为简单但是市场前景不明的单基因遗传病，仅有 235 项。2017 年，不少药物被寄予获 FDA 批准上市的厚望，这其中包括 Spark 公司治疗血友病的基因疗法、GSK 的 Strimvelis 以及诺华和 Kite 公司抗癌基因疗法。

基因疗法是治疗先天性和退行性失明最具潜力的治疗方法。2016 年 2 月，美国医生团队宣布从具有感光能力的藻类中筛选到特殊基因，计划将其导入盲人眼睛中，测试其恢复视力的潜力。随后一个月，他

们首次将基因疗法和光遗传学结合，进行了首例临床试验。艾尔建收购了这一技术“RetroSense”，展现了制药企业对基因疗法的热衷度。

2016年5月，全球制药巨头葛兰素史克公司的基因疗法 **Strimvelis** 被欧盟批准上市，成为世界上第一个被批准上市的针对儿童重症联合免疫缺陷病进行基因修复的疗法。该项治疗是基因治疗成功走向临床市场的又一个里程碑。

2016年6月，在欧洲血液学协会年会上，**Spark Therapeutics** 汇报了其治疗血友病的基因疗法技术的最新数据。**Spark** 公司通过病毒载体向患者体内导入正确的凝血因子基因，以实现疾病的治疗。**Spark** 已在4名患者身上进行了相关试验，且均取得了良好效果。

除了遗传病、罕见病之外，基因疗法还有望革新癌症治疗，科学家们试图利用基因工程技术“重新武装”T细胞，促使其消灭癌变细胞。2016年6月，来自于宾夕法尼亚大学的研究团队试图利用 **CRISPR** 技术编辑人体T细胞，用于治疗癌症。他们计划利用基因编辑技术删除T细胞中 **PD-1** 和 T细胞受体编码两个基因。2016年7月，中国四川大学华西医院肿瘤学家卢铀教授团队将开展全球首个 **CRISPR** 人体试验。治疗思路类似，利用 **CRISPR** 改造T细胞治疗经化疗、放疗以及其它疗法治疗无效的转移性非小细胞肺癌。10月28日，首名患者接受相关治疗，并进展顺利。

基因治疗技术改造的细胞免疫（**CAR-T**）疗法在血液肿瘤及个别实体瘤的治疗中展现了卓尔不群的潜力，在世界范围内引起了研发与投资风暴。毫无疑问，基因治疗是这个时代最耀眼的明星之一，会在未来5~10年厚积薄发，走入寻常医疗机构，惠及大众。基因疗法是很多疾病的最大希望，但是却面临着高昂费用的无奈。未来制药企业、保险公司、政府仍然需要联合，以解决患者与药物之间鸿沟。