

科技前沿信息

第 8 期 (总第 128 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

2019 年 4 月 下旬刊

【专题报道】

基因治疗：医学革命正在到来

[导读]经过二三十年的失败、探索、再失败、再探索的螺旋式进展，基因治疗正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的认可。

基因治疗：医学革命正在到来

21 世纪是生物科学与生物技术的世纪。随着转基因技术、反义核酸技术、RNAi 技术（利用体外合成的短双链 RNA 抑制细胞内特定基因表达的技术，是转录后基因沉默的一种研究基因功能的有力工具）等基因操作方法的发展与完善，采用分子生物学手段治疗遗传疾病、肿瘤、心血管和代谢性疾病等已成为本世纪的一大热点领域。从 1990 年美国 FDA 批准第一项人类基因治疗的临床试验方案至今，基因治疗的研究已经走过了接近 30 年的历程，其研究迅速发展，已取得很多突破。作为一项跨世纪工程，其受到科学界越来越多的关注，目前已有少数有确切疗效的临床试验。

一、基因治疗的概念和发展历程

基因治疗是将人的正常基因或有治疗作用的基因通过一定方式导入人体靶细胞以纠正基因的缺陷或者发挥治疗作用，从而达到治疗疾

病目的的生物学高技术。纠正的途径既可以是原位修复有缺陷的基因，也可以是用有功能的正常基因转入细胞基因组的某一部位，以替代缺陷基因来发挥作用。将外源的基因导入生物细胞内必须借助一定的技术方法或载体。腺病毒载体是目前基因治疗最为常用的病毒载体之一。基因治疗主要是治疗那些对人类健康威胁严重的疾病，包括：遗传病（如血友病、囊性纤维病、家庭性高胆固醇血症等）、恶性肿瘤、心血管疾病、感染性疾病（如艾滋病、类风湿等）。

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，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。20 世纪七八十年代，限制性内切酶、DNA 连接酶和逆转录酶等相继被发现，基因重组工程技术得到发展，病毒载体出现，基因治疗的技术体系初步具备。1972 年，美国著名生物学家西奥多·弗里德曼（Theodore Friedmann）等人在《Science》杂志上发表了一篇被广泛认为具有划时代意义的前瞻性评论《基因治疗能否用于人类遗传病？》。

随着基因体外扩增，尤其是 PCR（聚合酶链式反应）技术的出现和完善，基因克隆技术日臻成熟，DNA 重组技术和病毒载体也得到进一步发展，分子生物学和细胞生物学开始进入黄金时期。截至 1990 年，来自多个研究组的一系列工作令人信服地验证了病毒介导的基因纠正和替代的可行性与有效性。历史上首例基因疗法的临床试验是由 NIH 的威廉·弗伦奇·安德森（William French Anderson）医生领衔的针对重症联合免疫缺陷病（SCID）的基因治疗，这一案例在基因治疗发展史上无疑是一个极其重要的里程碑。

然而，在基因治疗临床试验的早期，发生过没有疗效或产生意外

的毒性导致某些病例死亡案例，导致基因治疗进入寒冬。在过去的 10 年中，基因治疗在“科学”研究、安全性的改进，基因转移效率和输注的进一步成熟，最终推动了大量的临床进展。美国和世界各国的监管机构，已经批准一些基因和基因修饰的细胞疗法成为药物，还有十多项获得了“突破疗法”称号。基因治疗目前的研究方向主要集中在基因传递载体、基因编辑以及 CAR 疗法等。

一、基因组编辑作为一种治疗手段正日趋成熟

与病毒载体仅可以介导一种基因修饰（“基因添加”）不同，新的基因组编辑技术可以介导基因添加、基因删除、基因校正，以及细胞内其他高度靶向的基因组修饰。基因组编辑可以在体外细胞上进行，也可以在体内进行原位基因组编辑。靶向 DNA 替代是由一个核酸酶诱导双链 DNA 断裂引发（DSB），可以激活哺乳动物细胞中的高效重组。非同源末端连接（NHEJ）—介导的修复，可以在 DSB 位点有效的产生不同长度的插入片段或删除突变（InDel），通常导致基因功能失活。同源定向修复（HDR），在同源供体 DNA 模板的存在下产生特定的替代序列，重组后在特定位点纠正突变或插入新序列。

早期的基因组编辑研究，依赖于特定的锌指核酸酶（ZFN）或超级核酸酶，在 DNA 靶位点诱导所需的 DNA 双链断裂（DSBs）。这些核酸酶平台需要专门的知识，定制特异的结合核酸酶效应蛋白切割靶 DNA，这限制了锌指核酸酶的广泛应用。2009 年证实，细菌蛋白的 DNA 结合区称为转录激活效应区（TALEs）很容易改变，为产生 TALE 核酸酶（TALENs）打开创造之门。

2012 年，基因组编辑发生巨大的改变，Doudna 和 Charpentier 开创性的发现，细菌防御系统由成簇规律间隔短回文重复（CRISPR）——CRISPR 相关核酸酶 9（cas9），CRISPR- Cas9 核酸酶可以有效地、

程序性切割 DNA 位点。CRISPR-Cas9 核酸酶技术迅速扩展到哺乳动物细胞，从而简化基因组编辑过程。基因组编辑方法为纠正或改变基因组提供了一个精确的手术刀，可以克服依赖于病毒载体介导的半随机基因组插入策略的许多缺点。

现在科学家们研究的基因编辑技术一般都是对体细胞进行的，而贺建奎的基因编辑项目是在人类受精卵里进行的，而人体的所有细胞都是由一个受精卵分裂而来。也就是说，在受精卵的基因发生的一切 DNA 序列变化，理论上都会发生在人体未来的每一个细胞里，包括生殖细胞。因此，贺建奎对那对双胞胎所做的编辑，一旦有不良后果，承受恶果的就很可能不只是这对双胞胎，还有她们的子子孙孙。

一、全球具有上市许可的细胞/基因医药产品

细胞和基因疗法（CGT）正逐步进入世界不同地区的临床实践，为了让利益相关各方能及时沟通，尤其是帮助患者寻求安全有效的治疗，国际细胞与基因治疗协会（ISCT）出版年度简报，总结截至 2018 年 9 月各国家/区域监管机构授权上市许可的细胞、组织和基因医药产品的现况。据统计，此类产品共有 44 项。其中，37 种为细胞和组织疗法，占比 84%；55% 产品属于自体；超过三分之一的产品用于肿瘤或血液疾病治疗。

基于人类细胞或组织的产品是高度异质的，监管机构始终根据个案进行监管。目前在监管构架更发达的国家中，大多数基于细胞和组织的产品被认定为生物医药产品，但开发安全、有效、经过验证的细胞疗法需要根据通用原则进行药物测试。在应用在人体之前，被测产品必须在相关动物模型中测试研究其生物活性和毒性。

在某些情况下，上市许可是临时的，产品需要上市后再监督研究。值得注意的是，一些国家允许根据药品的性质，对该上市授权规则作出例外规定。无论如何，医药产品的使用必须由监管机构监督。