

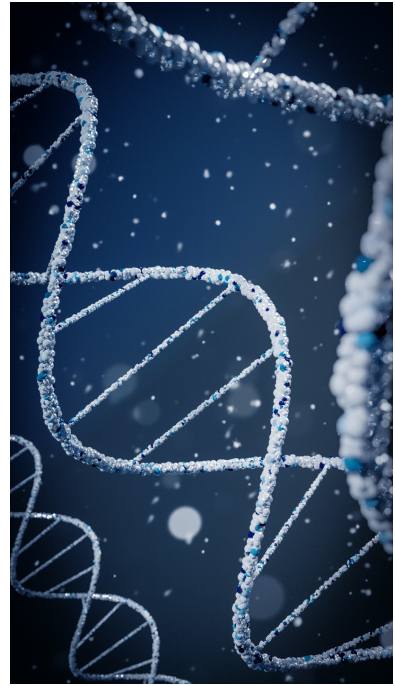
## 细胞和基因治疗指南

基因治疗正在彻底改变危及生命的罕见疾病患者的医学治疗，为其活得更长寿、更健康提供可能。在某些情况下，单次的一次性治疗即可带来终生获益。这些治疗可以为患者、其家人和更广泛的社会带来巨大益处。

基因治疗是一类治疗的统称，这类治疗旨在通过修复或重组患者的基因物质来实现治疗效果。

基因治疗的概念是从根源上解决基因问题。例如，如果在（通常是隐性）遗传性疾病中，某个基因的突变导致产生功能失调的蛋白质，则可以使用基因治疗来递送不包含有害突变的该基因的拷贝，从而产生具有正常功能的蛋白质。这种策略称为基因替代治疗。

庞贝病的基因治疗仍处于研究阶段，尽管通过其他疾病的获许可治疗，对开发过程已有了充分了解。研究和临床试验对于确保这些治疗的长期安全性和疗效极其重要且极具价值。开发一种成功的庞贝病基因治疗可能需要数年时间，并且这种治疗可能符合、也可能不符合当前的预期。



### 基因治疗分为两类

#### 体细胞基因治疗

在体细胞基因治疗 (SCGT) 中，治疗性基因仅影响个体患者，不会遗传给后代。体细胞基因治疗代表了使用治疗性脱氧核糖核酸 (DNA) 来治疗疾病的主流基础研究和临床研究。

如庞贝病的此类单基因疾病适合考虑体细胞治疗。

#### 生殖细胞

在生殖细胞基因治疗 (GGT) 中，通过将功能性基因引入生殖细胞（精子、卵子和受精卵细胞）的基因组来对其进行修饰。修饰生殖细胞会导致该生物体的所有细胞都包含修饰基因。因此，这种变化是可遗传的，将遗传给后代。出于技术和伦理原因，并且因为对后代可能面临的风险了解不足，且比 SCGT 风险更高，许多国家/地区禁止将 GGT 应用于人类。

# 庞贝病的基因治疗

目前正在探索三种不同的 SCGT 策略来治疗庞贝病：

## 1. 腺相关病毒 (AAV)

为了进行复制，病毒将其基因物质引入宿主细胞，欺骗宿主的细胞机器将其用作蓝图从而制造病毒蛋白。科学家使用治疗性基因物质来替代病毒的基因物质，从而利用这一点。

基于 AAV 的治疗使用的是腺相关病毒 (AAV) 的包膜。这是一种无害的病毒。AAV 载体已去除致病基因，使其不再有效，并且添加了目的基因。AAV 有不同的亚型，用数字表示。例如，AAV5 或 AAV8 亚型靶向肝脏，AAV1 亚型靶向肌肉细胞。

载体/基因构建体几乎不会整合到人类基因组内（携带 DNA 的染色体内），但会作为染色体外的实体持续存在。这会产生后果，因为当细胞分裂时，AAV 构建体不会像所有其他 DNA 那样进行复制。因此，随着细胞（例如，血液干细胞）分裂，AAV 将随时间推移而稀释。

对于庞贝病，治疗通常旨在靶向肝脏或肌肉细胞。由于大脑受到称为血脑屏障 (BBB) 的膜保护，以免受感染，因此这些类型的 AAV 基因治疗预计无法修正大脑或中枢神经系统 (CNS) 中的患病细胞。还有其他 AAV 载体可以靶向大脑，但目前尚未考虑将其用于治疗庞贝病。

AAV 基因治疗通常以单次、一次性静脉 (IV) 输注的形式进行，但卫生系统可能会在输注后多年坚持进行定期监测。

两种类型的 AAV 基因治疗包括：

### 靶向肝脏

此类治疗为肝脏提供治疗性 DNA，以持续产生庞贝病缺乏的酶（ $\alpha$ -葡萄糖苷酶，简称 GAA）的健康拷贝。然后，这种健康的酶会被输送到体内的细胞（神经系统除外），尤其是肌肉细胞，类似于持续输注酶替代疗法 (ERT)。

### 靶向肌肉

此类治疗直接向肌肉细胞（纤维）提供治疗性 DNA，以克服肌肉 DNA 中的基因缺陷。然后，经过治疗的肌肉细胞应该能够产生 GAA 酶，以恢复正常的肌肉功能并阻止疾病进展。

### AAV 基因治疗的优势

- 以相对简单的方式递送基因
- 几乎不会整合到宿主 DNA 中
- 肿瘤发生的可能性很小
- 不依赖于患者的 GAA 突变

# 细胞和基因治疗指南

## AAV 基因治疗的缺点

- 将产生对 AAV 载体的免疫应答，因此无法重复治疗
- 由于预先存在抗体，并非所有患者都符合资格
- 治疗会随着时间的推移而失效。
- 高病毒剂量下可能发生肝毒性。
- 在儿童中，AAV 会由于儿童的成长而随着时间推移稀释。
- 由于生长和治疗的稀释，在大约 4 岁之前无法通过肝脏治疗典型婴儿型患者。
- 难以到达大脑。

## 2. 慢病毒基因治疗

慢病毒基因治疗技术是将患者自身的干细胞从骨髓中提取出来，在体外（离体）无菌环境中对其进行修饰，然后将修饰后的细胞重新放回体内。由于该技术涉及干细胞的永久性修饰，因此有可能在单次干预后提供终身治疗。它还对 CNS 具有治疗作用。最近的一个例子是欧洲药品管理局 (EMA) 批准将慢病毒基因治疗用于治疗异染性脑白质营养不良 (MLD，一种与庞贝病相关的疾病) 患者的中枢神经系统。

治疗过程包括几个步骤，可能需要数周才能完成：

1. 让身体做好准备，使骨髓干细胞释放到血流中。
2. 抽取患者血液，以采集足够的骨髓干细胞。
3. 通过插入含有治疗性基因的慢病毒载体，在无菌设施中修饰所采集的干细胞。
4. 使用白消安等预处理药物，使骨髓做好准备。
5. 静脉 (IV) 输注修饰后的骨髓干细胞
6. 通过在血液中提供持续的 ERT 来源，骨髓成为治疗性蛋白质的活工厂。
7. 骨髓源性细胞通过血脑屏障，在 CNS 中分泌治疗性蛋白质。

### 慢病毒基因治疗的优势

- 单次干预即可终身治疗
- 还可治疗 CNS
- 不依赖于 GAA 突变
- 已在多项针对其他疾病的临床试验中证明了安全性，最近已获批用于治疗 MLD
- 应该会适用于典型的婴儿患者，不限年龄
- 不会基于抗病毒抗体排除患者

### 慢病毒基因治疗的缺点

- 会整合到骨髓干细胞 DNA 中：应使用低剂量以尽量降低 DNA 损伤风险。
- 预处理药物具有侵入性，需要谨慎用药以避免副作用。该操作是标准骨髓移植方案的一部分，迄今为止，此类方案是在全球范围内应用的临床操作，非常安全。

### 3. 反义寡核苷酸 (ASO 或 AON)

反义寡核苷酸能够影响核糖核酸 (RNA) 加工并调节蛋白质表达。举例来说，这种类型的疗法可应用于影响 RNA 加工的 GAA 突变。在欧洲血统的晚发型患者中，约 90% 的患者携带影响 RNA 加工的相同 c.-32-13T>G (IVS1) GAA 突变。已经生成了 AON，这些 AON 可以修正 IVS1 患者以及具有其他更罕见突变的患者细胞中的 RNA 加工。

**方框 1:** RNA 是从 DNA 生成的转录物，并由其产生蛋白质。与蛋白质一样，RNA 寿命短，需要按需制造以产生蛋白质。RNA 不会改变 DNA，它只是 DNA 的拷贝。RNA 在使用后会降解。因此，调节（修正）RNA 的 AON 也需要定期用药。AON 经过化学修饰以增强稳定性；一旦被细胞吸收，它们比蛋白质更稳定。因此，预计在临床应用时，AON 将需要定期输注，但输注频率低于 ERT。

#### 治疗性反义寡核苷酸用于庞贝病的优势

- 恢复正常的 GAA 蛋白生成
- 与 ERT 的机制不同，因此可能会有益于对 ERT 反应不佳的患者
- 可能可以与 ERT 联合使用
- 适用于大多数欧洲血统的晚发型庞贝病患者，因为这些患者携带可通过 AON 修正的 IVS1 突变

#### 治疗性反义寡核苷酸用于庞贝病的缺点

- 终身用药——并非一次性治疗
- 副作用目前未知
- 不适合典型的婴儿型庞贝病患者
- 突变特异性：仅适用于具有特定突变的患者

## 对基因治疗的免疫应答

与酶替代疗法 (ERT) 等其他疗法一样，基因治疗可能会引起抗体反应。在轻度病例中，这可通过常用药物进行控制，直到症状消退，但有些人可能会对治疗产生中和抗体，从而使活性成分无法发挥应有的作用。

当前正在进行研究以了解新疗法的抗体反应，并且可能会制定措施来预防治疗期间产生抗体或清除抗体。这些措施会增加基因治疗方案的复杂性，但应该仅在治疗期间需要实施，因此对于大多数人来说，一生中只需要实施一次。

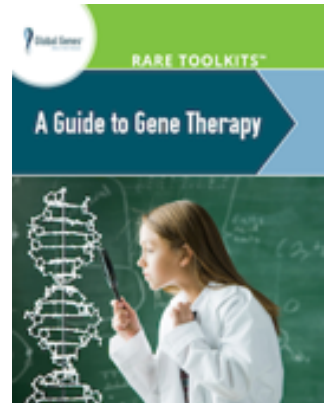
用于控制抗体的一个治疗例子是血浆去除法或治疗性血浆置换 (TPE)。这是一个输血过程，即从静脉抽取患者的血液，用已过滤或未受累的血浆置换含有抗体的血浆，然后置换血液。此过程的示例可在此处查看：

<https://www.verywellhealth.com/plasma-exchange-ms-treatment-2440905>

# 关于细胞和基因治疗的进一步阅读

网上有越来越多的资源可以帮助您了解有关细胞和基因治疗的更多信息。国家庞贝病组织以及您的专科医生可以为您提供相关信息，您也可以在以下网站上找到更多信息：

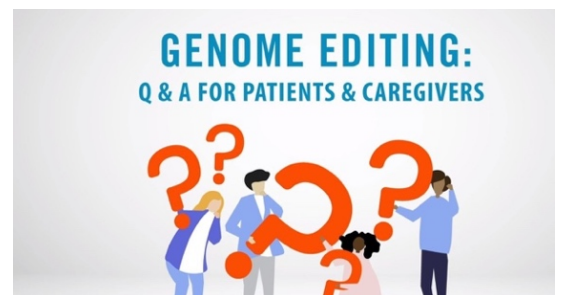
1. 基因治疗科学手册——您可以从以下网址下载该手册：  
<https://sparktx.com/scientific-platform-programs/about-gene-therapy/>
2. 美国基因与细胞治疗学会 (ASGCT) 的视频：  
[www.asgct.org/education/pompe-disease](http://www.asgct.org/education/pompe-disease)
3. 着重于基因治疗的 Global Genes 工具包  
[https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2018/11/Guide-to-Gene-Therapy\\_Toolkit\\_spread\\_DIGITAL-1.pdf](https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2018/11/Guide-to-Gene-Therapy_Toolkit_spread_DIGITAL-1.pdf)



## 基因治疗：解答您的问题

视频以问答形式呈现，由美国罕见疾病组织 (NORD) 提供。

[NORD 罕见病视频库](#)最新增加的视频是一组关于基因组编辑的四个视频。



## 有关临床试验的信息

有几个研究团队正在研究庞贝病的基因治疗，分别处于不同的阶段。其中一些潜在疗法已在临床试验中进行了测试，而有疗法尚处于临床前阶段，正在动物中进行测试。

## 细胞和基因治疗指南

如需了解有关招募庞贝病患者的研究的相关信息，可访问国际和国家网站，例如：

- [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)
- [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)

也可访问国际庞贝病协会 (IPA) 网站 [www.worldpompe.org](http://www.worldpompe.org)。

### 致谢

我们衷心感谢我们的医学顾问对本文件的贡献和审查：

Pim Pijnappel 博士，荷兰鹿特丹伊拉斯姆斯大学医学中心。

Emeritus Arnold Reuser 教授，荷兰鹿特丹伊拉斯姆斯大学医学中心。

**免责声明：**对于这些页面中报告的任何产品、药物、治疗或信息，IPA 并无表示赞同。IPA 网站上的文章仅供参考。我们强烈建议您与您的医生讨论所有药物、治疗和/或产品。