

视觉中国

8岁女孩身患罕见病 青春期前能用上基因疗法吗

本报记者 付丽

近日,据媒体报道,一个名叫yoyo(化名)的8岁女孩,因患上一种叫做黏多糖贮积症Ⅲ型(以下简称MPSⅢ)的遗传代谢病,而出现智力

一种基因突变导致的罕见病

“yoyo的病是由一种单基因缺陷引起的罕见病。基因缺陷导致她体内天生缺少一种酶来分解黏多糖分子,黏多糖在全身细胞内堆积,随着时间的推移开始破坏脏器、骨骼、神经系统等。”301医院儿内科医生孟岩1月26日接受科技日报记者采访时说。

孟岩表示,MPSⅢ分A、B、C、D四个亚型,是由不同的致病基因突变导致的,四个亚型的突变缺陷酶不同。yoyo的病属于MPSⅢ A型,其致病基因是SGSH基因,编码的酶是乙酰肝素N硫酸酯酶。一般来讲,这四个亚型病人的临床表现非常类似,患者起初在行走、语言表达和认知方面与正常孩子基本一样,然后在幼年期或儿童期出现精神、运动发育方面的倒退,如语言越来越少、行为异常越来越多等。“具体到MPSⅢ A型来讲,这个酶的缺陷会导致患者出现比较严重的神经系统损伤。”孟岩说。

确实,据天津医科大学代谢病医院主治医师李昱凡介绍,黏多糖是构成我们人体结缔组织的重要成分,也存在着新老更替的代谢过程;溶酶体则是人体细胞内分解蛋白质、核酸、

酶替代疗法效果不理想

“目前,对MPS的治疗,如I、II、IV、VII型等都会采用酶替代疗法。简单说,就是人体缺少什么酶,就从外部进行补充。这不仅可以改善部分患者的临床症状,同时也降低了并发症。”孟岩说。

然而,孟岩表示,对于Ⅲ型来说,其最大

发育严重倒退,并面临活不到青春期的生命危险。在寻求多种疗法无效后,她的父母将希望寄托在罕见病基因治疗方法上。MPSⅢ是一种什么样的疾病,基因疗法在治疗这类疾病方面有着怎样的优势,能给yoyo带来生的希望吗?

多糖等生物大分子的细胞器,在人体细胞新陈代谢方面有极其重要的作用。黏多糖贮积症正是由于人体细胞的溶酶体内负责降解黏多糖的水解酶基因发生了突变,导致其丧失生理活性,体内产生的黏多糖类物质不能被降解代谢,最终贮积在体内而发生的疾病。

“这是一种常染色体隐性遗传病,也就是说,如果孩子父母携带的黏多糖水解酶基因是杂合(也就是我们常说的Aa基因),父母本身并不会表现出黏多糖贮积症,但他们的子女会有1/4的几率患病,这正是yoyo发生该病的遗传学机制。”李昱凡说,该病是黏多糖贮积症中非常重要的一类,黏多糖贮积症可分为I、II、III、IV、VI、VII、IX等7种型,其中Ⅲ型又分为四个亚型,临床上表现非常相似,主要为进行性的智力减退。

“黏多糖病就如同一个房间内的垃圾堆得越来越多却无法清理,最终人无法入住。”孟岩说,由于MPSⅢ型直接病变于中枢神经系统,yoyo的大脑会随着年龄的增长慢慢萎缩,失去所有功能。当前,MPSⅢ型无药可治。

的障碍,不是说我们当前的科技水平,研发不出这种酶,而是即使研发出来输入孩子体内,但由于这个酶属于大的生物活性分子,它不能通过人体的正常血脑屏障。因此,它对中枢神经系统的改善,是微乎其微的,或者说是无效的。

就此问题,李昱凡也表示,目前对于MPS的治疗有三种,包括特异性的酶替代治疗、异基因造血干细胞移植治疗(HSCT)及基因治疗。抛开经济方面原因,就治疗而言,酶替代治疗对于Ⅲ型的效果不理想,是因为外源引入的酶,分子量较大,无法通过血脑屏障在神经系统发挥作用。所以,特异性的酶替代治疗对于yoyo是不宜选择的。而异基因造血干细胞移植治疗对于MPSⅢ的患者效果差,我国2017年发布的《异基因造血干细胞移植治疗黏多糖贮积症儿科专家共识》不推荐将HSCT用于治疗MPSⅢ患者。

“基因治疗是指将外源正常基因导入人体细胞,以纠正或补偿引起疾病的缺陷和异常基因。对于yoyo而言,基因治疗是目前唯一有可能有效的治疗方法。”李昱凡说。

“正因为酶替代治疗对神经系统退化是没有作用的,所以人们把目光投向了基因治疗。”

费用和伦理成现实困境

基因治疗的发展,经过30年的反复希望与失望的交替,迎来了新的曙光。

“基因治疗发展的前景是值得期待的。但是基因治疗的前期研发费用极其高昂,并且要经历细胞学研究、动物实验、临床试验等一系列严格的筛选。正是由于高昂的研发费用及复杂的流程,加之研发成功后应用的患者极少,科研机构及药企在研发基因治疗时往往更乐于针对较常见的那些疾病,惠及的患者更广。”李昱凡说。

某生物医药公司相关人员认为,高昂的费用以及伦理审查问题,是目前基因治疗面临的很大难题。由于患者数量较少,研发费用极高,很少有药厂愿意做此类孤儿药的开发。

李昱凡表示,目前国外公司研发针对MPSⅢ的基因治疗药物已有较大进展,但困难在于,第一,作为上市前的药物,其有效性是否确切,很多风险尚不确定;第二,由于这些药物

孟岩说。

普通的基因治疗,携带正常基因的载体无法通过血脑屏障,因此需要进行颅内注射。孟岩介绍,目前对Ⅲ型的基因治疗,已经有临床试验在进行,就是把正常基因序列装在载体里,从颅内注射进去,直接转染靶器官的细胞,分泌正常的酶,从而起到治疗作用。另外,随着科学的进展,科学家们发现一些能够通过血脑屏障的载体,那无疑是最好的。将缺乏的酶以外周静脉输注的方式,就可以越过血脑屏障去转染颅内的神经细胞,从而改善酶缺乏的这种状态,把正常基因整合到人体缺陷的细胞里面。然后就能分泌正常的酶,来逆转它造成的一些细胞损伤,这也正是大家更关注用基因治疗Ⅲ型的原因。

“用这个方法,或许才能实现Ⅲ型治疗的突破,但需要早期诊断、早期治疗,才能获得较好的治疗效果。”孟岩强调。

的研究注册都不是在国内,受政策限制患儿很难参与到这些研究;第三,每一个新药或者新的疗法上市,都有严格的审批流程,对不同的人种,药物的疗效及安全性都需要重新评估,这类药物在国外即使可以顺利完成I、II期临床试验,在国内的审批仍需要一个过程。这也是很多罕见病基因治疗的困难所在。

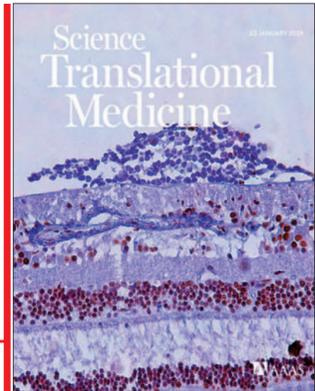
“对于yoyo的疾病,其时间节点与青春期无关,而是与疾病进展的快慢密切相关。”李昱凡说,其时间主要受限于两个因素,一是基因治疗的研发与临床试验进展的情况,再就是审批流程。如果均能顺利进行,yoyo的疾病是很有可能得益于基因治疗的。

相关人员也呼吁,国家对于孤儿药的研发和审批,在保障安全的前提下,提供更多政策支持,一方面鼓励药企投入研发,另一方面能够建立相关科研基金,支持更多科学家参与罕见病的治疗研究,使得罕见病患者在与时间赛跑的道路上,得到更多的助力。

封面故事

可治疗视网膜母细胞瘤 一种溶瘤腺病毒

《科学·转化医学》
2019.1.23



视网膜母细胞瘤患者可能面临眼睛需要手术切除,以防止转移后危及生命。为了开发视网膜母细胞瘤的替代疗法,西班牙圣琼医院吉列姆帕斯夸尔·帕斯托等科学家,研究了以视网膜母细胞瘤基因(RB1)失调细胞为靶点的溶瘤腺病毒VCN-01。他们通过体外试验发现VCN-01对化疗不起作用的病人样本有杀伤作用,并且小鼠异种移植模型实验发现,体内使用也有效。他们还一例儿童视网膜母细胞瘤患者的眼球玻璃体进行了VCN-01治疗,初步结果显示肿瘤细胞中存在病毒复制,无全身炎症表现。

找到调节磷酸化新靶点 为磷酸化失调

《科学·信号》
2019.1.22



蛋白磷酸化是一种调节蛋白质功能的翻译后修饰。许多生物过程需要磷酸化,而磷酸化失调是几种复杂疾病的诊断标志。质谱分析的主要发展在使我们能够测量数千个磷酸化的变化,并将它们精确地定位到特定蛋白质的位置。目前已经报道了超过10万个磷酸化位点,但是已知的调节磷酸化位点仅占这些位点的一小部分,甚至与特定功能相关的位点更少。一些控制着磷酸化位点的小部分磷酸酶,还没有已知的靶蛋白。将人类疾病基因和小鼠基因敲除与磷酸化联系起来的实验表明,这些磷酸酶的研究可能对健康也起到重要的作用。澳大利亚悉尼大学路特斯·尼德姆等研究人员,识别出磷酸化蛋白的调节磷酸酶及其功能,并发现新的治疗靶点。

分析植物碳水交换 叶片三维建模

《植物学》
2019.1



叶子是陆地植物和大气之间交换水、碳和能量的纽带。植物生物学家长期以来一直采用高度简化的一维或二维成像和建模方法,研究二氧化碳和水的运输过程。随着成像和计算技术方面的进展,科学家们已能集成叶子的三维测量、解剖建模和生物物理模拟等方法,建立起一个数据丰富的科学分析途径。最近几十年的研究已发现潜在的生物物理和解剖因素对二氧化碳和水的运输有至关重要的作用。美国耶鲁大学梅森·伯尔斯认为最近的技术进步,使得对叶片的三维分析成为可能,能够帮助解决有关植物碳水交换的问题。

(本栏目主持人:陆成宽)

(本版图片除标注外来源于网络)

“甜蜜家族”成员,“搭”上生物合成快车

第二看台

本报记者 孙玉松

生活里的甜蜜基本和饮食相关,比如蔗糖、蜂蜜……,它们大多是单糖和多糖。可你知道吗?“甜蜜家族”里还有一位成员,虽然我们平时很少接触,但却须臾不离,它就是寡糖,又叫低聚糖。

寡糖是一种新型功能性糖,它只能从天然食物中萃取,或通过生物酶降解获得。中科院天津工业生物技术研究所孙媛霞研究员带领的功能糖与天然活性物质研究团队,“搭”上生物合成技术,设计出一条功能寡糖生产新路线。

寡糖应用领域广

“我们常喝的双歧杆菌酸奶里就有它的影子。”孙媛霞近日接受科技日报记者采访时说,寡糖是由2—10个单糖通过糖苷键连接形成直链或支链的低度聚合糖,具有改善肠道菌群平衡、促进肠道内营养物质的生成与吸收、降低血清胆固醇和血脂浓度、增强机体免疫力、抑制肿瘤细

胞生长、抗龋齿、防治糖尿病和保护肝脏等生理功效,可作为蔗糖替代品应用在功能性食品或低能量食品中。

“大豆寡糖具有促进肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌群增殖,抑制腐败菌的生长,保持肠道的微生态平衡等益生元功效。”孙媛霞介绍说,由于低聚糖中的化学键不能被人体消化酶所分解,故而通常不易被唾液和胃液消化,能通过上消化道直通肠道发挥作用。低聚糖可在肠道内被细菌分解转化成乙酸、丙酸等有机酸和短链脂肪酸等等,短链脂肪酸约有95%会被大肠迅速利用吸收,为大肠上皮细胞提供能量。有机酸可以促进矿物质的吸收,有研究发现,低聚果糖、低聚半乳糖都有促进钙、磷、镁的吸收作用。

生产工艺需要改进

记者采访获悉,寡糖的发现和和生产,距今不过百余年的历史。科学家们一直在为高效获取寡糖而孜孜以求。孙媛霞以历史较长的壳寡糖为例介绍说,早在1811年法国学者布拉克诺首先在蘑菇中发现了甲壳几丁质,紧接着法国学者欧吉尔在昆虫的外壳中也发现了类似的物质,并命

名为甲壳质,1894年德国科学家在此基础上发现几丁聚糖。可是由于没有加工提取的合适方法,也没有发现其特殊的功能,在其后的100年中,甲壳质慢慢被科学界所遗忘。半个世纪后,日本学者发现了藏在螃蟹壳中的壳寡糖,其才重新成为研究热点。

“为了能够使这种物质更好地服务于人类健康,科学家们努力攻关,使提取技术不断进步。”孙媛霞说,上世纪70年代,我国科学家开始研发从大豆、甜菜、棉籽等原料中提取大豆寡糖的技术,主要采用膜法从植物原料中提取纯化,获得的棉子糖和水苏糖含量仅为30%左右,制约了大豆寡糖的功效及应用;而国外主要采用色谱分离制备方法,虽然产品纯度可以达到70%以上,但生产方式仍未摆脱植物种植提取模式。

“世界范围内的功能寡糖生产主要依赖于水解和提取,存在产率低、成本高且对环境不友好等问题,我们需要一种更高效持续的生产工艺。”孙媛霞说道。

生物合成高效环保

去年年底,在开展功能糖与天然活性物质研

究中,孙媛霞团队通过模拟植物体内合成大豆寡糖的化学反应机制,构建了一条新型多酶级联合生成大豆寡糖技术路线,挖掘了植物中大豆寡糖合成酶蛋白分子编码基因,以廉价的蔗糖为原料,重新设计出一条功能寡糖合成的技术路线,并在体外构建了多酶级联反应系统,实现了肌醇半乳糖苷、棉子糖和水苏糖三种功能寡糖纯生物合成。这一技术利用分步级联及辅因子循环转化策略,解决了多酶反应系统中酶稳定性差等普遍难题。

由于在合成过程中采用细胞破碎粗酶液作为反应介质,避免酶纯化步骤和添加昂贵的辅酶因子,还降低了生产成本。实验结果显示,通过多步级联与循环转化反应,肌醇半乳糖苷、棉子糖和水苏糖的产率得到很大提高。

日前,该研究成果已在国际顶级期刊《应用与环境微生物学》(AEM)上全文发表,并已申请中国发明专利。孙媛霞表示:“与传统植物提取工艺比,整个过程只需调节底物和酶催化剂即可实现不同寡糖的生物合成,且没有任何有害废弃物排放,可真正实现生产全过程的环境友好。”



扫一扫
欢迎关注
生物圈1号
微信公众号