

做好准备迎接 Duchenne 型肌营养不良症基因治疗时代的到来

张成

【摘要】 近年来国外关于 Duchenne 型肌营养不良症基因治疗的临床试验取得了一定成果,疗效和安全性良好。我国 Duchenne 型肌营养不良症病例数较多,目前已纳入首批罕见病目录,可以预测基因治疗将很快进入我国。临床医师、患儿及其家属、政府相关部门、慈善基金会、媒体均应做好相应的准备,这将使我国 Duchenne 型肌营养不良症患儿获益。

【关键词】 肌营养不良症,杜氏; 基因治疗; 综述

Prepare for the era of gene therapy for Duchenne muscular dystrophy

ZHANG Cheng

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China (Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

【Abstract】 In recent years, the clinical trials of Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene therapy in foreign countries have proved to be of certain curative effect and good safety. In China, DMD, with a large number of patients, has been introduced into the first rare diseases catalog, indicating that gene therapy will soon enter our country. It is a revolutionary treatment for DMD, and thus clinicians, patients and their families, relevant government departments, charity foundations and media shall prepare for the era of DMD gene therapy, which will benefit for DMD patients.

【Key words】 Muscular dystrophy, Duchenne; Genetic therapy; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81471280, 81771359), the National Natural Science Foundation for Young Scientists of China (No. 81601087), and 2015 Production, Study and Research Special Project of Guangzhou, Guangdong Province, China (No. 1561000153).

Conflicts of interest: none declared

基因治疗系指采用 DNA 重组技术,通过载体介导的方法将外源性 DNA 转染至靶细胞,修复缺陷基因,使细胞恢复正常功能,也是针对遗传性疾病病因的根本治疗方法^[1]。目前,基于细胞核酸水平的常用治疗策略包括基因修复(gene correction)、基因失活(gene inactivation)和基因增强(gene augmentation)。Duchenne 型肌营养不良症(DMD)的基因治疗一直是分子遗传学家、药物学家和临床

医师的关注焦点,经过 20 余年的努力,经历治疗失败痛苦和治疗过程的迷茫,不断地攻克技术难关,终于迎来了曙光。2014 年无义突变通读治疗药物 Ataluren 经欧洲药物管理局(EMA)批准有条件上市^[2],2016 年反义寡核苷酸(ASO)外显子跳跃治疗药物 Eteplirsen 经美国食品与药品管理局(FDA)批准有条件上市^[3],经数年临床实践业已证实这两种药物安全性良好。目前有多项腺相关病毒(AAV)介导的微小基因替代治疗研究正在进行临床试验,初步结果令人鼓舞;成簇的规律间隔的短回文重复序列(CRISPR)/Cas9 系统基因编辑治疗亦称基因剪刀,可修复各种类型的 DMD 基因突变,动物实验已显示出良好的治疗效果。上述研究均表明,Duchenne 型肌营养不良症的基因治疗时代已经来临,这将是划时代的革命性治疗方法。我国

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.05.002

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81471280);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771359);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81601087);广东省广州市 2015 年产学研专项项目(项目编号:1561000153)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院神经内科, Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn

Duchenne型肌营养不良症病例数较多,目前已纳入首批罕见病目录,可以预测基因治疗将很快进入我国市场。临床医师、患儿及其家属、政府相关部门、慈善基金会、媒体如何应对?笔者认为应该从以下几方面做好准备:

1. 相关知识储备 临床医师应学习和掌握Duchenne型肌营养不良症的基因治疗原理、方法、突变类型,以及国外临床治疗进展和存在的问题。例如,腺相关病毒介导的微小基因替代治疗是通过腺相关病毒载体将具有一定功能的微小抗肌萎缩蛋白(*micro-dystrophin*)基因转染至患者骨骼肌和心肌细胞,产生具有一定功能的截短抗肌萎缩蛋白(*dystrophin*),上调肌细胞*dystrophin*蛋白表达水平,进而改善患者肌力,单次静脉注射即可获得较好疗效,适用于各种类型的DMD基因突变(包括缺失突变、重复突变、无义突变、移码突变等),目前正在进行Ⅲ期临床试验以评价其远期疗效和不良反应。PTC124是已经欧洲药物管理局批准有条件上市的无义突变通读治疗药物,仅适用于DMD基因无义突变,此类患儿约占所有DMD基因突变类型的13%以上^[4-5],需终身服药,其长期疗效和不良反应尚待进一步观察。

2. 明确基因突变类型 Duchenne型肌营养不良症患儿在接受基因治疗之前应首先明确其基因突变类型,如外显子缺失突变、重复突变、剪接位点突变、错义突变、无义突变等。不同突变类型选择不同的基因治疗方法,例如,外显子跳跃治疗主要适用于移码突变,将移码突变转变为整码突变,从而将较严重的Duchenne型肌营养不良症转变为较轻微的Becker型肌营养不良症。

3. 运动功能储备 Duchenne型肌营养不良症患儿应接受积极地康复训练,尽量维持其行走能力,积极治疗其关节挛缩、脊柱侧弯和腰椎前凸等损害。然而,基因治疗对尚能行走患儿的治疗效果较好,可以显著改善患儿运动功能,但对肌萎缩严重、无法行走、脊柱畸形明显者效果欠佳。

4. 政府相关部门应制定相应政策 尽管Duchenne型肌营养不良症目前已纳入我国首批罕见病目录,并引起政府相关部门的重视,但基因治疗的费用仍十分昂贵,应制定相应的医保政策,使患儿家庭能够负担得起基本治疗费用,否则药物研

发将失去意义。希望通过医保适当报销、社会慈善基金资助、药物研发公司降价和患儿家庭共同承担的综合措施,使得基因治疗能够使Duchenne型肌营养不良患儿真正获益。

5. 基因治疗效果的期许 临床医师、患儿及其家属、社会媒体均应清楚地认识到,目前临床上应用的无义突变通读治疗、反义寡核苷酸外显子跳跃治疗、腺相关病毒介导的微小基因替代治疗等方法,均是将重症患儿转变为轻症患儿,并不能完全治愈,其不良反应仍有待长期观察。

本期“神经肌肉病”专题中有关《Duchenne型肌营养不良症基因治疗进展及思考》^[6]一文,从基因治疗适应对象、给药途径、治疗效果、不良反应,以及各种药物优缺点和如何选择药物等方面,详细阐述了近年有关无义突变通读治疗、反义寡核苷酸外显子跳跃治疗、腺相关病毒介导的微小基因替代治疗和CRISPR/Cas9系统基因编辑治疗的最新研究进展,并附有重要参考文献,有助于读者了解Duchenne型肌营养不良症的基因治疗进展。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Liu ZL, Liang XL, Zhang C. Neurogenetic diseases[M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 22-55. [刘焯霖, 梁秀龄, 张成. 神经遗传病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 22-55.]
- [2] Pibiri I, Lentini L, Tutone M, Melfi R, Pace A, Di Leonardo A. Exploring the readthrough of nonsense mutations by non-acidic Ataluren analogues selected by ligand-based virtual screening [J]. Eur J Med Chem, 2016, 122:429-435.
- [3] Komaki H, Nagata T, Saito T, Masuda S, Takeshita E, Sasaki M, Tachimori H, Nakamura H, Aoki Y, Takeda S. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy[J]. Sci Transl Med, 2018, 10:ID0713.
- [4] Li X, Zhao L, Zhou S, Hu C, Shi Y, Shi W, Li H, Liu F, Wu B, Wang Y. A comprehensive database of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients (0-18 years old) in East China[J]. Orphanet J Rare Dis, 2015, 10:5.
- [5] Wang L, Xu M, Li H, He R, Lin J, Zhang C, Zhu Y. Genotypes and phenotypes of DMD small mutations in Chinese patients with dystrophinopathies[J]. Front Genet, 2019, 10:114.
- [6] Zhang C, Lin JF, Liao ZY. Advance and cogitation of gene therapy for Duchenne muscular dystrophy [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2019, 19:312-319. [张成, 林金福, 廖子钰. Duchenne型肌营养不良症基因治疗进展及思考[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19:312-319.]

(收稿日期:2019-05-03)