

基因治疗前景广阔

●孟建华 (中国科学院文献情报中心 副研究馆员)

在蓬勃发展的生物工程领域,出现了一种崭新的医治疾病的方法,这就是基因治疗。它被认为是21世纪医疗革命的突破口。

从理论上说,基因治疗就是用基因修饰的方法增加或删除缺损基因中的某些成分;用制备的正常基因代替病人的遗传性的或病衰性的缺损基因。目前人类的许多严重疾病,如遗传病、恶性肿瘤、心血管病、糖尿病等,尚无理想的防治手段,而这些疾病的起因都离不开基因突变、缺失和异常表达,因此,只有采用基因治疗才能从根本上解决问题。例如,有的孩子刚出生时很正常,长到一定年龄眼睛就开始失明,或者到40岁以后双手开始哆嗦,尔后症状慢慢加重,变得衰弱不堪,直到病死。专家们认为,这是因为孩子的母亲患有罕见的基因缺损,并将缺损的基因遗传给了孩子。在她妊娠时,孩子也可能是健康的。可是孩子出生后,血液中就开始有变化,症状逐渐加剧,最后不治而死。医生往往努力用药物防止病人的病症加剧,但都不奏效,因为没有抓住根本。

鉴于基因治疗所需各项

技术已基本具备,美国、中国、法国、意大利、荷兰、英国、日本等国都先后投入大量人力、物力,开展基因治疗的研究和试验。美国自1986年就开始对两三种遗传性疾病进行基因治疗的临床性研究。我国从1987年起把基因治疗研究列入“863计划”。日本动手较晚,但起步稳健。日本科学委员会于1994年2月初批准在教育部管辖范围内,由大学和研究所开展基因治疗研究。

90年代以来,一批基因治疗项目进入了临床试验。仅就美国而言,至1993年9月,美国国立卫生研究院(NIH)就批准基因治疗方案达46个。1992年以前,全世界共有54人接受基因治疗的临床试验,1993年受试病人已超过140人。在这些临床性的试验中,已经出现了一些成功的范例。

世界上第一个基因治疗的成功范例出自美国的NIH。1990年9月,NIH的研究人员将腺苷脱氨酶基因(ADA)转移到一个四岁小女孩的淋巴细胞内。这位小女孩体内缺少一种关键基因,以致不能产生腺苷脱氨酶(ADA),患有先天性的ADA基因遗传缺陷症。如果不加以有效治

疗,该女孩将因缺乏抗感染能力而在短期内死亡。科学家从小女孩病体中取出细胞,再把新的正常的基因插入到病体细胞中,使其增殖数百个,然后再把这些含有修饰过的正常基因的细胞注入到病体淋巴细胞。数周后,小女孩产生了正常的免疫效果。但是,由于淋巴细胞生活周期有限,带有ADA的淋巴细胞必须每六个月注射一次。为此,科学家计划将ADA基因引入该女孩的生血干细胞,用以观察ADA-干细胞能否再植于骨髓进而彻底治愈该疾病。

然而,这又一里程碑性的荣誉却被洛杉矶儿童医院的医生摘取了。他们从出生刚刚五天的免疫缺陷患儿母亲胎盘的脐带中收集到带有ADA基因的生血干细胞,然后将此干细胞注入患儿体内,取得满意的治疗效果,抢先完成了这一试验。

遗传病是给人类带来较大威胁的疾病。近40年来,科学家几乎每周都发现一种新的遗传病,其种类已超过4700种。据欧、美、澳、日、加等国和地区的统计,遗传病患者的人数超过60万,加上亚非各国,患者总数不下数百万人。过去

人们认为遗传病无法医治，美国科学家成功的试验说明，基因治疗是治疗遗传病的一种崭新手段。因此，我国生物工程界在开展基因治疗研究时，也把攻关的突破口放在遗传病的基因治疗方面。早在1987年，复旦大学遗传研究所的薛京伦、邱信芳两位教授，在国家“863”高技术发展项目的资助下就开展了对遗传病之一的血友病B的基因治疗研究。血友病B的病因是X染色体上缺乏凝血IX因子基因。基因治疗的方法是将凝血IX因子基因移进人体，通过基因的不断复制来治疗出血症状。他们将生长IX因子cDNA插入反转录病毒载体中，用于体外及动物实验，效果明显。此方法克服了药物治疗带毒性的缺陷，具有无毒、安全、效力持久的特点。1991年12月，他们与第二军医大学附属长海医院合作，临床治疗两例血友病B病例，其出血症状均得到明显改善。最近，国家卫生部药政管理局正式批准，同意将此技术扩大，再做3~5例血友病的基因治疗临床研究。据悉，这是世界上开展该项病基因治疗临床试验成功的首例，也是我国第一项获得国家认可的基因治疗技术。

基因治疗遗传病取得较好疗效的第三个病例出自美国宾夕法尼亚大学威斯塔研究所。科学家采用将基因重

组的肝细胞注射进病人体内的方法，治疗一位患有家族遗传性高胆固醇血症(FH)的30岁的加拿大妇女。该患者16岁时便患了心脏病，低密度脂蛋白(LDL)指标曾达到700。没用任何药物，仅接受基因疗法，病人体内的胆固醇便减少了20%。目前，这一效果已持续两年，如果没有这种疗法，她今天可能已不在人世了。

以上三例都是治疗遗传病的，这些成功的范例展示出基因治疗的广阔前景。基因治疗其他病症，诸如艾滋病、癌症、肝炎、老年痴呆病、中央神经系统病的临床试验也在进行。不过，对于这些疾病的治疗至今未见成功的报道。这一事实说明基因治疗研究同其他新科技的创造发明一样，决不可能一帆风顺。

尽管如此，基因治疗的前景依然广阔。不说在遗传病方面基因治疗已获得一定的成功，就是在癌症、艾滋病等治疗研究方面，它也不是徒费精力、无所作为的。例如，据美国密执安大学的科学家报告，将具有使肿瘤细胞衰败功能的基因直接注入肿瘤细胞，使之受到免疫性摧毁，方法确有成效。他们使用该法治疗了五位晚期(IV期)黑色素瘤患者，显示出有希望的治疗潜力。其中一位病人的五个远端肿瘤完全消退，这说明这种基因直接

注入疗法对距处理位点远端的癌肿位点也有疗效。又如，美国加州UCSF外科医疗组采用实验基因疗法进行的首例最危险类型的脑癌治疗手术也获得一定疗效。他们只用了一剂产病毒小鼠的细胞，已使一些癌细胞萎缩或显示濒临死亡的迹象。再如，美国加利福尼亚大学生物工程学教授伯哈德帕尔松领导的研究小组，采用一种直流式移植的方法，成功地将植入目标细胞的基因数目至少增加9倍。这项成果意味着人类将可能克服基因治疗方面的一个重要障碍，即如何使治疗基因植入病人足够多的细胞中。在圣迭戈地区癌症中心主办的第二届国际癌症基因治疗会议上，许多生物技术公司透露，以病毒和脂质体作治疗性基因运载体有基础的疫苗已显示出抗癌活性。他们认为，癌症患者或许将是首先获益于基因治疗的大批人群。

基因治疗研究的初步成功及显示出来的巨大应用潜力，使科学家们对其发展前景充满了信心。一些科学家甚至断言：随着人类基因组计划(通过破译人体10万个基因的全部核苷酸序列及搞清其结构与功能)的实施和大批新基因的发现以及新技术的发展，基因治疗在下世纪初的10年~20年内将会有重大突破，成为一种常规的治疗手段。(责任编辑：商小萍)