

基因療法

突破性發展

蔡德康醫生

蔡德康醫生為香港柏金遜症基金董事及教育與培訓委員會成員。
現任東區尤德夫人那打素醫院腦神經科顧問醫生。

現時，仍然未有藥物能夠根治柏金遜症，只能改善症狀，不過，近年來基因治療的研究卻出現突破性的發展，逐步邁向根治柏金遜症的終極目標。

在第三期《柏友新知》的「基因治療在柏金遜症的應用」一文中，本人介紹過柏金遜症的基因治療在臨床研究上的三個主要方向：

1. 把可以製造「GAD」酶的基因注射到丘腦下核，大量生產抑制性的神經傳導物質「GABA」，壓抑丘腦下核不正常的過度活動，改善運動功能失調，並舒緩柏金遜症的症狀。
2. 把可以製造「AADC」酶的基因注射入腦內，幫助增加腦內的多巴胺，補充了足夠的多巴胺就可以改善病情。
3. 把可以刺激腦細胞生長的生長素「GDNF」注入腦內，幫助促進腦細胞健康的成長，去對抗細胞退化，有望減慢甚至還原病情的發展。

現時，上述的第一種研究方向取得了令人鼓舞的成果，三月號的Lancet Neurology學術期刊中刊登了一篇研究報告，證實了注射GAD酶的基因治療法的正面效用。

治療原理

研究人員利用病毒作為攜帶基因的介體，將GAD酶(glutamic acid decarboxylase)的基因注射到丘腦下核(subthalamic nucleus)的位置。丘腦下核不正常的過度活動導致柏金遜症患者運動功能失調，注射了GAD酶後，原本產生刺激性傳遞物質的丘腦下核就會變成產生抑制性的傳遞物質，減低其過度活動，從而改善運動功能失調，並舒緩柏金遜症的症狀，情況如進行深腦刺激術相似。這種基因治療法在動物實驗中已證明有效，而人體實驗則已進入第二階段的臨床測試，研究顯示安全，也獲得了一定的正面成效。

研究方法

這是個雙盲及隨機的臨床研究，由美國7間醫療及學術機構攜手負責，招募了66位30至75歲的柏金遜症患者作為研究對象，他們均對左旋多巴的治療具有良好的反應。患者被分成兩組，22人被安排接受腦微創手術把GAD酶的基因注射到丘腦下核，23人被安排接受相同的腦微創手術但沒有注射基因（假手術），其後以柏金遜症等級量表(UPDRS)來量度運動功能。不過，因為技術上的原因，最後只有21個接受假手術，和16個接受基因注射的患者被納入為研究對象。

研究結果

研究結果顯示，接受基因治療者在運動功能上進步了8點，而接受假手術者則進步了接近5點，前者的進步較明顯，但是，有趣的是，接受假手術者亦同樣有進步，顯示心理因素對病情也有一定影響。無論如何，研究證實，基因治療確實帶來更顯著的正面效果，患者的症狀減輕了。此外，方法的安全性也頗高，副作用極少，只有數個患者稱感到頭痛。

研究啟示

總括而言，GAD酶的基因注射療法可幫助減輕柏金遜症的症狀，效果跟深腦刺激術相似，能夠改變某些腦細胞的功能，並改善症狀，不過，此法仍然無法阻止腦細胞的死亡。話雖如此，這次正面的研究成果有望打開根治柏金遜症的大門，能夠將基因注射到腦細胞中，改變腦細胞的功能，已是一大突破，說不定在不久的將來，科學家或能將其他能夠減慢腦細胞退化、甚或刺激腦細胞重生的基因注射到腦部中，帶來根治性的療效呢。