基因治疗再陷困局：用于罕见脑部病的疗法被发现致癌

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/29795.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

基因治疗再陷困局：用于罕见脑部病的疗法被发现致癌。


ORIGINAL ARTICLE

Lentiviral Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy

Authors: Florian Eichler, M.D., Christine N. Duncan, M.D., Patricia L. Musolino, M.D., Ph.D., Troy C. Lund, M.D., Ashish O. Gupta, M.D., Satiro De Oliveira, M.D., Adrian J. Thrasher, M.D., +18, and David A. Williams, M.D. Author Info & Affiliations

Published October 9, 2024 | N Engl J Med 2024;391:1302-1312 | DOI: 10.1056/NEJMoa2400442 | VOL. 391 NO. 14

?


Hematologic Cancer after Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy

Authors: Christine N. Duncan, M.D., Jacob R. Bledsoe, M.D., Bartosz Grzywacz, M.D., Amy Beckman, M.D., Melissa Bonner, Ph.D., Florian S. Eichler, M.D., Jörn-Sven Kühl, M.D., +15, and David A. Williams, M.D. Author Info & Affiliations

Published October 9, 2024 | N Engl J Med 2024;391:1287-1301 | DOI: 10.1056/NEJMoa2405541 | VOL. 391 NO. 14

?

论文显示，接受Skysona治疗的67名患儿中，已有7名患儿不幸患上血癌，其中6名患儿被确诊为骨髓增生异常综合征，1名患儿被确诊为急性髓细胞白血病（AML）。研究人员推测，这些癌症病例可能与慢病毒载体有关。一种可能性是，添加到慢病毒中以驱动其携带的ABCD1高表达的强大“启动子增强子”DNA序列使载体更有可能在ALD中开启癌症基因。

2022年，美国食品药品监督管理局（FDA）批准基因治疗明星企业蓝鸟生物（Bluebird bio）的基因疗法Skysona上市，用于减缓4-17岁患有早期活动性脑肾上腺脑白质营养不良（cerebral ALD，cALD）的男孩的神经功能障碍进展。其说明书包含一个黑框警告：接受Skysona治疗的患者中已有人患血液系统恶性肿瘤，包括危及生命的骨髓增生异常综合征。这些癌症似乎是慢病毒载体整合到原癌基因中的结果。

当地时间2024年10月9日，发表于《新英格兰医学杂志》（NEJM）的一篇论文发现，使用Skysona

的男孩中有10%后来患上了血癌。

据《异基因造血干细胞移植治疗脑型肾上腺脑白质营养不良中国专家共识（2023）》，肾上腺脑白质营养不良（adrenoleukodystrophy，ALD）是一种X连锁隐性遗传病，发病率为1/20 000-1/10 000），ABCD1基因是唯一的致病基因，该基因位于X染色体上，因此大多数ALD患者是男孩。脑肾上腺脑白质营养不良是ALD中最严重的类型，常于儿童期隐匿起病，患者通常在发病5-10年内死亡。据《科学》（Science）报道，患者X染色体上的突变会导致脂肪堆积，从而破坏神经细胞周围的绝缘层，导致癫痫发作、失明，并经常在20岁之前死亡。

异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）是治疗cALD的有效方法。异基因造血干细胞移植后，cALD患者的长期总生存率为56%-90%。但是，只有20%的患者能找到匹配的供体。

Skysona的出现意味着cALD不再无药可治。然而对于患者家庭来说，治疗的选择仍然是艰难的——Skysona的价格高达300万美元。“这种疾病发展得非常快，必须停止进展。”美国斯坦福大学医学院（Stanford University）的儿科血液学家Ami
Shah说，“老实说，如果这是我自己的孩子，我不知道我会怎么做。”

Skysona是一款采用Lenti-D慢病毒载体的基因疗法，能够传递ABCD1基因导入患者的造血干细胞，灌输回患者体内，从而促进能够表达功能性ALDP蛋白的成熟单核细胞的产生。由波士顿儿童医院（BostonChildrensHospital）的David Williams和麻省总医院（MassGeneral Hospital）的Florian Eichler领导的一项随机试验显示，32名具有ABCD1突变的男孩中有26名在接受修饰细胞后平均6年没有严重残疾。

但2021年8月，Bluebird报告称，在一项试验中，一名男孩患上了骨髓增生异常综合征（MDS），有可能发展成白血病。2022年9月FDA批准Skysona时，又出现了两例MDS病例。据前述10月14日发表于NEJM的论文，接受Skysona治疗的67名患儿中，已有7名患儿不幸患上血癌，其中6名患儿被确诊为骨髓增生异常综合征，1名患儿被确诊为急性髓细胞白血病（AML）。目前5例MDS患儿接受了干细胞移植治疗，其中1名患儿因为移植物抗宿主疾病（GVHD）去世，另有1名患儿正在等待干细胞移植。目前AML患儿仍然生存，并对干细胞移植表现出良好的反应。这项试验由蓝鸟生物赞助。

蓝鸟生物发言人表示，安全监测委员会、FDA和患者组织之前就知道这些癌症病例，并反映在产品的黑框警告上。该公司在一份声明中表示，已经接受或正在考虑使用Skysona的患者的福祉“是我们的首要任务”。

研究人员推测，这些癌症病例可能与慢病毒载体有关。他们对6名患者进行了细胞分析，发现慢病毒将遗传物质传递到基因组中，这些基因位于两个癌症基因中或附近，以及其他可能共同驱动血细胞生长不受控制的基因中。“我们需要更好地了解生物学机制。”Williams说。一种可能性是，添加到慢病毒中以驱动其携带的ABCD1高表达的强大“启动子增强子”DNA 序列使载体更有可能在ALD中开启癌症基因。《科学》报道指出，类似的慢病毒载体已被用于相关脑部疾病、遗传性免疫缺陷病和镰状细胞病的基因治疗，而不会引起癌症。

另一个可能的因素是化疗类型。在其中6例癌症病例中，男孩们使用了氟达拉滨，而那些使用其他药物的人中只有一人患上了癌症。

美国国立卫生研究院（NIH）心脏、肺和血液研究所的基因治疗研究员辛西娅·邓巴（Cynthia Dunbar）说，这些风险可能会迫使一些家庭转而选择更传统的骨髓移植。骨髓移植比过去更安全，但有可能出现移植物抗宿主病或因服用免疫抑制药物而面临危及生命的感染。

Williams的团队希望为ALD开发一种更安全的基因疗法。他们正在考虑设计病毒载体，使其基因仅在小胶质细胞中表达，而不是在所有血细胞中表达。但Williams说，到目前为止，NIH拒绝为临床前研究提供资金。

作者：曹年润 来源：澎湃新闻

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发