

# 基因治療－從首例致命事件談起

(The first fatal gene therapy: The story of Jesse Gelsinger)

臺北榮民總醫院 IRB 行政中心 鄧邦儀

## 基因、基因體與基因治療 (gene therapy)

**基因** (gene) 源自自希臘文，意義為「生」。是指控制生物性狀的遺傳信息，通常由一段具有功能性的 DNA 或 RNA 序列組成的基本遺傳單位。個體當中所有的基因總和稱為基因體 (genome 或譯為基因組)。一個物種 (species) 中所有對偶基因 (allele 或譯為等位基因、對位基因) 的總合稱為基因庫 (gene pool 或譯為基因池)。在大多數真核生物 (Eukaryota) 中，基因分為細胞核基因及粒線體基因，綠色植物的葉綠體也含有獨立於細胞核的葉綠體基因組。人類約有一萬九千至兩萬兩千個基因。

**基因體** (genome)：1920 年，德國漢堡大學植物學教授漢斯·溫克勒 (Hans Winkler 1877-1945) 首次使用基因體這一名詞。在生物學中，一個生物體的基因體是指包含在該生物的 DNA (部分病毒是 RNA) 中的全部遺傳信息，稱基因體 (genome)。基因體包括基因和非編碼 DNA。

**基因治療** (gene therapy)：利用分子生物學方法將目的基因導入患者體內，使之達成目的基因產物，從而使疾病得到緩解或醫治，為分子生物學和現代醫學相結合誕生的新醫療技術。基因治療作為疾病治療的新手段，已有一些成功的應用實例，未來越來越多科學的突破，將繼續不斷推動基因治療向主流醫療發展<sup>1</sup>。

**首例基因治療**：1980 年代末期，美國國家衛生研究院 (NIH) 的布里茲 (Michael Blaese)、安德生 (William French Anderson 1936-) 與羅森堡 (Steven Rosenberg) 等人，針對治療一種罕見遺傳疾病－重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency disease, SCID)，提出了基因治療的臨床試驗申請。1990 年在安德生的指導下對兩名患者進行基因治療，成為第一個批准的基因治療臨床試驗，他們將正常的 ADA (adenosine deaminase) 基因植入病人的淋巴球，完成基因治療的首例。安德生等人的試驗證明基因治療是可行的做法，因此之後有許多基因治療的臨床試驗陸續展開，目前試驗目標多以單一基因缺陷所造成的遺傳疾病為主<sup>2</sup>。

## 鳥胺酸氨甲醯基轉移酶缺乏症 (OTC deficiency)

鳥胺酸氨甲醯基轉移酶 (Ornithine transcarbamylase OTC) 是人體肝臟進行尿素循環很重要的一個酵素，能將我們日常生活所攝取的蛋白質、肉類經消化代謝後所產生

的氨(ammonia)轉換成尿素排出人體。OTC 位於 X 染色體(Xp21.1)，基因全長超過 73 kb，共有 10 個外顯子 (exon)，基因發生突變會導致鳥胺酸氨甲基移轉酶缺乏，其中約 70 % 是經遺傳而來，另 30 % 患者則為新發生突變所造成；約 85% 的 OTC 基因突變屬於單點突變(point mutation)，而影響尿素之生化代謝循環。因為人類的 OTC 基因位於 X 染色體上，因此大部分患者為男性，約 62000 到 77000 人中會有一名患有此病症，屬於罕見的遺傳性疾病。

OTC 缺乏症即是 OTC 基因產生突變，使得肝臟缺乏此酵素作用，無法將氨轉換成尿素，而使大量的氨累積在血液中，造成高血氨症。由於氨對人體的毒性作用，高血氨症會造成神經的傷害，嚴重者會昏迷甚至死亡。臨床表現主要可分成：(1)新生兒型及(2)晚發型。新生兒型患者大多出現在男嬰，是由於 OTC 基因大片段的突變，導致完全缺乏 OTC 酵素活性或者無法製造 OTC 蛋白，使得新生兒在出生 72 小時內陷入昏迷；一半的新生兒在出生後一個月死亡，另一半則很少存活至 5 歲。晚發型則同時可發生於男性及女性，晚發型 OTC 缺乏症患者仍具有少部分的 OTC 酵素活性，因此患者的症狀較輕微，甚至一生都不會發病；若發病，其症狀可能會出現精神狀態改變、頭痛、嘔吐、對蛋白質食物感到厭食以及癲癇等症狀。

### **鳥胺酸氨甲醯基轉移酶缺乏症的治療方法**

OTC 缺乏症的治療除了透過藥物或低蛋白飲食控制外，還可藉由基因治療改善病人缺陷及生活品質。所謂的基因治療，是利用一個載體攜帶一個或一些正常的基因進入人體內，使原本缺乏功能的基因能夠正常運作。攜帶基因的載體可以分成兩大類，病毒載體及非病毒載體。以病毒載體為例，基因治療的方式可以分成將帶有正常基因的病毒載體直接注射到病患的目標器官；或者將患者體內的細胞取出，在體外利用病毒載體感染細胞，經過培養放大細胞數後再將受感染的細胞送回患者體內。

### **基爾辛格案**

傑西·基爾辛格(Jesse Gelsinger, 1981~1999)於 1981 生於美國亞利桑那州，三歲時診斷出患有部分的鳥胺酸氨甲醯基轉移酶(OTC)缺乏症。1998 年傑西病情開始惡化，藥物已無法控制，此時得知賓州大學基因治療的臨床試驗可能改善病況。1999 年傑西 18 歲，因為剛好有人退出而得以替代 (substitute) 方式進入基因治療臨床試驗。此基因治療臨床試驗於 1997 年由美國賓州大學教授威爾森(James Wilson)領導，該試驗是以腺病毒 (adenovirus) 作為載體 (vector)，將帶有正常 OTC 基因片段的腺病毒載體直接注射到肝臟中。在傑西加入試驗前已經有 17 位 OTC 缺乏症患者參與臨床試驗。1999

年 9 月 13 日，傑西正式接受基因治療，但在注射後隨即引發嚴重的免疫反應，導致多重器官衰竭，在注射 98 小時後死亡<sup>3</sup>。

### **FDA 調查—威爾森教授的缺失**

事件發生後 FDA 即展開調查，釐清發生致命的原因，調查發現，試驗負責人威爾森教授有三大缺失。(1) 不符納入條件：計畫之試驗受試者納入條件為血漿中的氫濃度範圍在 50~70  $\mu\text{M}$ ，但是傑西的氫濃度為 382  $\mu\text{M}$ ，已遠遠超過納入條件，不應該被納入試驗。並且傑西所注射的病毒量是所有試驗受試者中劑量最高的；(2) 知情同意：威爾森教授未將試驗可能帶來的風險完全告知試驗受試者，包括部分試驗受試者曾出現嚴重的副作用、三隻猴子在進行相同注射程序的動物實驗時死亡、沒有告知可能會有凝血障礙以及肝炎的風險。(3) 利益衝突：威爾森教授握有 Genovo 這間公司的股份，而 Genovo 提供基因治療臨床試驗所需的經費，但威爾森教授並沒有揭露自己財務利益的衝突<sup>4</sup>。

### **後續影響**

**禁止臨床試驗：**除了威爾森教授五年內禁止參與任何臨床試驗的處分外，也影響了賓州大學甚至全美國臨床試驗的進度。

**加強稽核：**所有基因治療相關的臨床試驗均需接受 FDA 的稽核，FDA 也針對基因治療臨床試驗提出更嚴謹的方案：(1) 密集報告：必須設立基因治療臨床試驗監督計畫 (Gene Therapy Clinical Trial Monitoring Plan)，基因治療試驗團隊更密集的向 FDA 報告試驗進度及相關風險；(2) 交流平台：成立基因轉殖安全研討會 (Gene Transfer Safety Symposia)，讓基因治療研究者能夠彼此交流基因轉殖的實驗結果。FDA 希望藉由這兩個機制能使試驗受試者有更高的保障，減少悲劇發生的機會。

**庭外和解：**對於失去傑西的父親而言，認為 FDA 提出的方案並不足以改善，因此另外還對威爾森教授等人提出訴訟。這場官司最後以庭外和解。

**分享研究：**威爾森向傑西的父親保證一定會致力於開發更安全的基因轉殖載體，避免發生同樣的憾事。後來威爾森研究團隊陸續研發出 120 種新的腺病毒相關病毒 (adenovirus-associated virus)，能夠更容易地進入免疫系統，並提供風險較低的基因療法，並且威爾森已將這些病毒傳遞給世界各地的 700 名研究人員做一步研究。

### **心得**

**風險觀念：**回顧傑西·基爾辛格事件，難道就只有上述這些因素導致基因治療臨床試驗的案例死亡嗎？上述答案只是其中較大者，傑西·基爾辛格案確實值得我們省思的，不管基因治療或是其他的臨床試驗，一定都會有它的風險與非預期的事件發生。即使臨

床前試驗做的再怎麼精細、期待再怎麼完美，並不等於臨床試驗結果會照著理想，試驗過程與風險觀念不能忽略。

**過程記錄與通報：**避免試驗風險與憾事發生，試驗過程記錄與自覺通報十分重要，威爾森教授在 2009 年在 *Molecular Genetics and Metabolism* 期刊發表文章，裡面提到一句話「*If you think about reporting - then do so!* (如果您想過要通報，那就這麼做吧!)」。這句話是不單是基因治療，對於其他臨床試驗也是重要的，每個臨床試驗團隊的一份子都必須有**風險觀念**的共識，應該通報的事件就立即通報，該告知受試者的也要立即告知，勿抱持僥倖。做好知情同意的程序除了能保護受試者權益之外，對於研究者也是一種保障。每個臨床試驗的最終理想即是：「沒有最安全，盡力做到更安全<sup>5</sup>」(Trying to make it safer! )

#### 參考文獻

1. 生田哲著/陳朕疆譯：3 小時讀通遺傳基因。新北市，世茂，2016。
2. Blaese RM (1990) Treatment of severe combined immune deficiency (SCID) due to adenosine deaminase (ADA) deficiency with autologous lymphocytes transduced with the human ADA gene. Office of Recombinant DNA Activities, protocol 9007-002.
3. [https://en.wikipedia.org/wiki/Jesse\\_Gelsinger](https://en.wikipedia.org/wiki/Jesse_Gelsinger) 2018-4-3 visited.
4. Wilson JM : A History Lesson for Stem Cells. *Science* ; 2009 ; 324 : 727-728.
5. Wilson JM : Lessons learned from the gene therapy trial for ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2009 : 96 : 151-157.