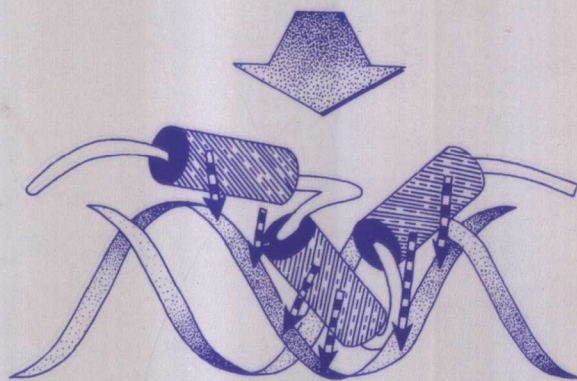




华夏英才基金学术文库

齐建国 主编

中枢神经系统 疾病的基因治疗



科学出版社

www.sciencep.com



华夏英才基金学术文库

中枢神经系统疾病的 基因治疗

主 编 齐建国

副主编 刘柏林

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书全面系统地介绍了国内外中枢神经系统疾病基因治疗的最新研究进展。全书共两篇 28 章,绪论部分简要介绍了基因治疗的基本原理以及在神经系统疾病中的应用和治疗研究现状。第一篇详细介绍了 HSV-1 重组病毒载体、反转录病毒载体等病毒生物学特点、载体的结构和类型、包装和制备以及应用。第二篇介绍了帕金森病、阿尔茨海默病、脊髓损伤、缺血性脑卒中等中枢神经系统常见疾病的临床表现、诊断、治疗,重点介绍了这些疾病的分子遗传学基础和基因治疗研究进展。本书内容系统、广泛、深入、丰富,具有很强的指导性和实用性。

本书可供临床科研工作者及生物研究人员使用。

图书在版编目(CIP)数据

中枢神经系统疾病的基因治疗/齐建国 主编. —北京:科学出版社,2005.2

ISBN 7-03-013204-1

I. 中… II. 齐… III. 中枢神经系统疾病—基因治疗
IV. R741.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 037977 号

责任编辑:农 芳 黄 敏 / 责任校对:包志虹

责任印制:刘士平 / 封面设计:卢秋红

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新 蕾 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005 年 2 月 第 一 版 开本:720×1000 B5

2005 年 2 月第一次印刷 印张:30 1/4

印数:1—1 500 字数:586 000

定价:98.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

《中枢神经系统疾病的基因治疗》

编写人员名单

主 编 齐建国

副 主 编 刘柏林

编写人员 (按章节出现先后排序)

齐建国 四川大学华西基础医学与法医学院组织胚胎学与神经生物学教研室

李 虹 四川大学华西基础医学与法医学院微生物学教研室

蔡博文 四川大学华西临床医学院华西医院神经外科

侯 敏 四川大学华西临床医学院华西医院神经外科

游 潮 四川大学华西临床医学院华西医院神经外科

廖维宏 第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所

张正丰 第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所

覃 扬 四川大学华西基础医学与法医学院生物化学教研室分子生物学开放实验室

关武祥 华中科技大学同济医学院微生物学教研室

黄汉菊 华中科技大学同济医学院微生物学教研室

徐国民 北京大学医学部微生物学系

庄 辉 北京大学医学部微生物学系

王娅明 美国哈佛大学医学院附属儿童医院基因治疗实验室

- 宋春杰 解放军总医院神经病学研究所
- 翁伟宇 复旦大学药学院药剂学教研室
- 刘新平 第四军医大学生物化学教研室
- 张思源 四川大学华西基础医学与法医学院组织胚胎学与神经生物学教研室
- 章 为 四川大学华西基础医学与法医学院组织胚胎学与神经生物学教研室
- 陈昌辉 四川省医学科学院·四川省人民医院儿科
- 姚伟萍 新西兰奥克兰大学医学院分子医学系
- 周 雪 四川大学华西基础医学与法医学院组织胚胎学与神经生物学教研室
- 张 斌 美国宾夕法尼亚大学神经变性疾病研究中心
- 李 峰 中山大学医学院解剖学教研室
- 江 泓 中南大学湘雅医学院附属湘雅医院神经内科
- 肖 波 中南大学湘雅医学院附属湘雅医院神经内科
- 陈康宁 第三军医大学西南医院神经内科
- 宋伟峰 中国医科大学第一附属医院神经外科
- 王利强 成都市第三人民医院脑外科
- 何 毅 美国贝勒医学院神经科
- 徐 静 美国贝勒医学院分子与细胞生物学系
- 王海军 中山大学第一附属医院脑外科
- 杨 超 中山大学第一附属医院脑外科

王涤宇 中山大学第一附属医院脑外科

屈 艺 四川大学华西基础医学与法医学院生物化学教研室分
子生物学开放实验室

刘柏林 四川大学华西基础医学与法医学院生物化学教研室分
子生物学开放实验室

刘洪汎 中国医学科学院协和医院基本外科

高 山 四川大学华西临床医学院华西医院神经外科

前 言

目前,医学研究的总趋势仍然是不断地向微观深入。在分子水平研究疾病的发病机制的最终目的,是在分子水平进行治疗。基因治疗的概念和研究实践始自20世纪90年代初,其背景和动力是分子生物学、基因工程学等学科的迅猛发展,让人们看到了在分子水平纠正病人体内分子异常的希望。例如,研究发现越来越多的疾病(包括肿瘤和许多神经系统、心血管系统的疾病)与基因缺陷、基因异常有关。随着研究的深入,各种疾病的致病基因不断被发现。基因治疗是指通过各种载体,将正常基因或治疗基因特异性地、有效地转移到病人的病变细胞内,并能高效可调地表达,从而减轻症状或治愈疾病。基因治疗对技术要求高,涉及的环节较多,过程较复杂。特别是神经系统的疾病,由于神经系统本身结构和功能的重要性、复杂性和敏感性,其基因治疗就更为复杂,更为困难。

总的来说,基因治疗研究目前仍处于实验室阶段,虽有进入Ⅰ期或Ⅱ期临床试验的报道,甚至有用基因疗法治愈疾病的报道,但并不多见。尽管如此,在发达国家尤其是美国,基因治疗实验室在大学或一些私人机构仍然在不断建立,病种涉及广泛,政府和私人机构投入巨大,并且这几年还在不断增加投入。笔者曾在美国从事基因治疗研究工作三年,曾两次参加全美基因治疗学会年会(1999年,华盛顿;2000年,丹佛),深深感受到各大学或研究机构实验室之间的激烈竞争气氛,并且每年会议上都有许多新进展、新成果报告。国际科学界、企业界之所以如此重视基因治疗的研究,是因为他们看到了基因治疗的广阔发展前景。一方面,基因治疗是从纠正病人发病的内因入手,潜在地能解决疾病的根本问题;另一方面,载体研究和载体应用需要高技术,在这一过程中会产生附加产品,因此基因治疗研究会推动生物高技术及其相关产业的发展。就如同“登月计划”、“星球大战计划”对美国科学技术和相关产业的巨大推动作用一样。此外,他们还看到经费投入有效益,研究在不断进展,如目前病毒载体的毒性和免疫原性已大大减弱,有的载体能使治疗基因长期表达,以及杂合载体的出现和迅速发展等。

我国基因治疗研究相对落后,在世界生物医学突飞猛进、国家强调科技兴国的今天,必须迎头赶上。追赶或竞争必须知己知彼,必须知道最新的研究进展,必须方向明确。在知识爆炸的今天,相关研究文献浩如烟海,必须组织比较有经验的专业研究人员扼要加以介绍。神经系统疾病严重危害人类的健康,给病人及其家庭、社会带来巨大的痛苦和负担,因此是目前基因治疗研究的主要领域。笔者在美国也是着重研究一种神经系统疾病的基因治疗,对这一领域较为熟悉,因此本书将神

神经系统疾病的基因治疗作为介绍基因治疗的切入点。

本书着重介绍神经系统疾病基因治疗的基本策略、技术路线、基因运载工具和各种神经系统疾病基因治疗的最新研究进展和发展前景,同时使读者有机会从此一点以“窥视”基因治疗之全貌。希望通过本书使基因治疗获得政府决策部门的进一步重视,促使国家在这一研究领域加大投入,促进基因治疗,特别是神经系统疾病基因治疗的研究和应用。

以上就是笔者组织编写这本书的初衷和指导思想。

关于这本书的结构和内容,本书分为两个部分,即“中枢神经系统基因转移的工具”篇、“基因转移在中枢神经系统的应用”篇。在社会生活节奏很快的今天,已很难把一本专业科学书籍通读一遍(有时也没必要),读者可以根据需要选择某部分或某些章节阅读参考。

绪论部分首先简要介绍了基因治疗的基本原理,然后概述了中枢神经系统基因转移的工具,将基因引入脑的径路,中枢神经系统基因转移的目标和基本策略,最后扼要介绍了中枢神经系统疾病基因治疗研究的现状、主要困难及挑战,并对其前景做了展望。

基因治疗研究主要分两大领域,一是不断改善载体的质量,二是在具体的疾病应用载体以转移相关的治疗基因。不言而喻,好的载体是决定性的。“中枢神经系统基因转移的工具”篇详细介绍了 HSV-1 重组病毒载体、HSV-1 扩增子载体、腺相关病毒载体、腺病毒载体、反转录病毒载体、慢病毒载体、EB 病毒载体的病毒生物学特点,载体的结构、类型、包装和制备,以及在神经系统疾病基因治疗中的应用,重点介绍了杂合载体和神经干细胞。

由于基因转移效率高,病毒载体目前仍然是基因转移的常用载体,但是到目前为止尚未开发出比较完美的高质量病毒载体。各种不同类型的载体都有优点,也同时都有缺点。杂合载体本质上是以一种病毒载体为主干,结合上来自其他种类的病毒的优点 DNA 元件或其他来源的 DNA 序列元件,以增加优点,减弱或去除原来病毒载体的缺点。因此,研制各种杂合载体是目前载体研究的一个十分重要的方面。本书第九章对杂合载体研究的最新进展做了详细的介绍。将神经干细胞移植到神经系统的病损区域,会产生一定的治疗作用,这方面已有广泛的报道。同时,神经干细胞本身还可以作为治疗基因的载体。因其具有能迁移的特点,可运载基因到广泛的脑区,加之其存活时间较长,能使转移基因表达时间延长,这些都是其突出的优点。第十三章详细介绍了神经干细胞在神经系统基因转移中的应用。

在“基因转移在中枢神经系统的应用”篇,介绍了帕金森病、亨廷顿病、阿尔茨海默病、脊髓损伤、肌萎缩侧索硬化、缺血性脑卒中、共济失调毛细血管扩张症、神经纤维瘤、溶酶体储存障碍、脑肿瘤等神经系统常见疾病的病因、发病机制、分子遗传学基础,以及基因治疗研究现状,着重介绍了脑肿瘤的肿瘤抑制基因治疗和细胞

因子基因治疗,介绍了反义核酸和核酶技术的原理及其在中枢神经系统疾病的应用,以及治疗基因向脑内和脑肿瘤内的递送。

在本书的末尾,提供了与本领域有关的“常用英文词汇”,重在新而实用。既有基本词汇,又有最新词汇,以便为初涉本领域者阅读英文文献时提供方便。

关于本书的编写,笔者首先为各位参编者提供了编写的基本要求和框架,同时也允许保留各自的写作风格。笔者收到初稿后,首先进行了全书通审。对问题较多者,寄回修改,有的几经修改。对问题较少的,或文字、文法上的问题,笔者直接进行了修改。对部分章节,还与就近的参编者进行了交叉审阅、修改。对常用英文词汇部分,各位参编者先提供与各自章节内容有关的词汇,由笔者汇总,然后再由笔者在审阅、修改各章的过程中不断添加。

本书是国内第一本系统介绍中枢神经系统疾病基因治疗研究最新进展的专题书籍。其内容应能为对本领域感兴趣者提供一个较高的知识和技术平台,使其对我国基因治疗研究,尤其是神经系统疾病基因治疗研究,对于相关学科和技术的发展能有所助益。

由于各位编者分散各地,工作繁忙,编写时间仓促,加之知识和写作水平参差不齐,特别是笔者本人水平有限,错误和疏漏之处在所难免,诚请读者批评指正。

齐建国

2004年10月8日

目 录

前言

第一篇 中枢神经系统基因转移的工具

第一章 绪论	3
第一节 基因治疗基本原理简介	3
第二节 中枢神经系统基因转移的工具	5
第三节 将基因引入脑的径路	8
第四节 中枢神经系统基因转移的目标和基本策略	10
第五节 中枢神经系统疾病基因治疗:现状、挑战与希望	12
第二章 HSV-1 重组病毒载体	17
第一节 HSV-1 的分子生物学	17
第二节 HSV-1 的潜伏感染	19
第三节 重组型 HSV-1 载体的构建	19
第四节 HSV-1 重组载体在神经系统中表达的研究	22
第五节 HSV-1 重组载体的应用	23
第三章 HSV-1 扩增子载体	26
第一节 HSV-1 扩增子载体的由来	26
第二节 HSV-1 扩增子载体的组成	29
第三节 HSV-1 扩增子载体的设计与改进	31
第四节 HSV-1 扩增子载体的包装与辅助病毒	35
第五节 HSV-1 扩增子载体包装系统的改进	37
第六节 HSV-1 扩增子载体的应用	39
第七节 目前 HSV-1 扩增子载体的研究重点	42
第四章 腺相关病毒载体	48
第一节 腺相关病毒的生物学特性	48
第二节 AAV 载体的构建和包装	49
第三节 AAV 载体的整合	51
第四节 AAV 载体在非分裂细胞中的表达	51

第五节 AAV 载体在中枢神经系统基因转移中的应用	53
第五章 腺病毒载体	58
第一节 腺病毒生物学特点	58
第二节 腺病毒载体的构建和制备	60
第三节 腺病毒载体与宿主免疫反应	64
第四节 第一代腺病毒载体	64
第五节 第二代腺病毒载体	66
第六节 辅助依赖性腺病毒载体	67
第七节 腺病毒杂合载体	69
第八节 靶向性腺病毒载体	69
第九节 腺病毒载体在中枢神经系统基因转移中的应用	71
第六章 反转录病毒载体	74
第一节 反转录病毒生物学特点	74
第二节 反转录病毒载体的结构和类型	77
第三节 反转录病毒载体的包装和制备	82
第四节 转移基因的调控	84
第五节 反转录病毒载体临床应用前景展望	91
第七章 慢病毒载体	95
第一节 HIV-1 的分子生物学	95
第二节 慢病毒载体的构建	97
第三节 慢病毒载体的特点	101
第四节 在中枢神经系统疾病基因治疗方面的特点和潜力	102
第五节 慢病毒载体的应用前景	103
第八章 EB 病毒载体	106
第一节 原发性中枢神经系统淋巴瘤与 EB 病毒的关系	106
第二节 原发性中枢神经系统淋巴瘤致病的病因学因素	109
第三节 EBV 可作为原发性中枢神经系统淋巴瘤治疗载体	111
第九章 杂合载体	121
第一节 为什么要研制杂合载体	121
第二节 促进病毒载体靶向进入细胞的元件	123
第三节 促进转基因保存的元件	125
第四节 促进转基因表达的元件	127
第五节 其他决定转基因命运的元件	131
第六节 各种杂合载体实例	132

第十章 机体对病毒载体的免疫反应	139
第一节 病毒载体在脑内引起的免疫反应.....	139
第二节 机体对病毒载体免疫反应的特征.....	141
第三节 调整免疫反应的策略.....	143
第十一章 非病毒介导的转基因系统	149
第一节 非病毒介导的基本概念.....	149
第二节 常用非病毒介导方式.....	151
第三节 非病毒介导的优化策略.....	157
第四节 非病毒介导系统在中枢神经系统基因治疗研究中的应用.....	159
第十二章 基因产物表达的启动子	162
第一节 基因表达调控的基本概念.....	162
第二节 真核生物基因结构及顺式作用元件.....	165
第三节 真核生物基因转录起始是基因表达的重要环节.....	169
第四节 脑组织中的转录调节.....	176
第十三章 神经干细胞与基因治疗	188
第一节 干细胞的生物学特性.....	188
第二节 神经干细胞在脑内的定位与来源.....	189
第三节 神经干细胞的生物学特性及其影响因素.....	192
第四节 神经干细胞的体外扩增与永生化.....	195
第五节 胚胎脑移植与神经干细胞移植.....	196
第六节 神经干细胞作为脑内基因转移的载体.....	198
第二篇 基因转移在中枢神经系统的应用	
第十四章 帕金森病	207
第一节 概述.....	207
第二节 病因和发病机制.....	208
第三节 动物模型.....	209
第四节 现行治疗方法.....	210
第五节 基因治疗.....	211
第十五章 亨廷顿病	219
第一节 流行病学和病因学.....	219
第二节 分子遗传学基础.....	220
第三节 发病机制.....	223
第四节 病理改变和临床表现.....	226
第五节 诊断与一般治疗.....	228

第六节	阻止病程进展的治疗策略·····	229
第七节	基因治疗展望·····	232
第十六章	阿尔茨海默病·····	238
第一节	流行病学与分类·····	238
第二节	病因及发病机制·····	239
第三节	分子遗传学基础·····	241
第四节	临床表现与诊断·····	245
第五节	一般治疗·····	247
第六节	基因治疗·····	249
第十七章	脊髓损伤·····	254
第一节	原因及分类·····	254
第二节	病理改变·····	255
第三节	损伤脊髓的可塑性·····	256
第四节	常规临床治疗·····	260
第五节	促进脊髓可塑性的实验研究·····	261
第六节	基因治疗·····	264
第十八章	肌萎缩侧索硬化·····	271
第一节	流行病学与分类·····	271
第二节	病因及发病机制·····	272
第三节	分子遗传学基础·····	273
第四节	临床表现与诊断·····	274
第五节	一般治疗·····	276
第六节	基因治疗研究·····	278
第十九章	缺血性脑卒中·····	285
第一节	概述·····	285
第二节	基因治疗的策略·····	286
第三节	目的基因的选择·····	287
第四节	基因转移的载体·····	290
第五节	基因递送的途径·····	293
第二十章	共济失调毛细血管扩张症·····	296
第一节	ATM 基因的定位和功能·····	296
第二节	ATM 基因与肿瘤发生的关系·····	299
第三节	ATM 蛋白的结构和功能·····	302
第四节	发病机制·····	303
第五节	动物模型·····	307

第六节 临床特征与诊断	307
第七节 常规治疗	311
第八节 基因治疗研究现状	311
第二十一章 神经纤维瘤病	315
第一节 分类及流行病学	315
第二节 NF1 基因的分子生物学特点	317
第三节 NF2 基因的分子生物学特点	319
第四节 临床表现	322
第五节 组织病理学	324
第六节 诊断及一般治疗	325
第七节 基因治疗研究进展	326
第二十二章 溶酶体储存障碍	330
第一节 概述	330
第二节 全身治疗方法	333
第三节 骨髓移植疗法	334
第四节 体外基因治疗研究	335
第五节 基因治疗在体实验方案	337
第六节 临床基因治疗展望	340
第二十三章 脑肿瘤的基本治疗手段及基因治疗	344
第一节 脑肿瘤的手术治疗	344
第二节 脑肿瘤的放射治疗	347
第三节 脑肿瘤的化学治疗	350
第四节 脑肿瘤基因治疗研究的历史	352
第五节 使用抗癌基因的肿瘤基因治疗	353
第六节 脑肿瘤基因治疗的初步临床试验与前景	357
第二十四章 脑肿瘤的肿瘤抑制基因治疗	362
第一节 肿瘤抑制基因的概念	362
第二节 野生型 p53 基因转导胶质细胞瘤	363
第三节 p16 基因的表达改变了胶质瘤细胞的肿瘤表型	365
第四节 Rb 基因向胶质瘤细胞的转导及表达	367
第五节 第 10 号染色体向胶质瘤细胞的导入	369
第六节 转移肿瘤抑制基因治疗脑肿瘤的发展方向	370
第二十五章 脑肿瘤的细胞因子基因治疗	375
第一节 细胞因子的一般特性与分类	375
第二节 细胞因子抗肿瘤的作用机制	378

第三节 脑肿瘤动物模型·····	378
第四节 脑肿瘤免疫治疗的几个特点·····	381
第五节 直接应用细胞因子的免疫治疗·····	386
第六节 细胞因子基因治疗·····	388
第二十六章 反义基因疗法及其在中枢神经系统疾病的应用·····	402
第一节 反义 RNA ·····	402
第二节 反义 DNA ·····	404
第三节 反基因技术·····	409
第四节 RNA 干涉技术 ·····	412
第五节 反义技术的优缺点·····	415
第六节 反义基因疗法在中枢神经系统疾病的应用·····	416
第二十七章 核酶技术及其应用·····	421
第一节 核酶的发现·····	421
第二节 核酶类型及作用机制·····	423
第三节 人工核酶设计要点·····	427
第四节 脱氧核酶·····	428
第五节 核酶的应用研究·····	429
第二十八章 治疗基因向脑及脑肿瘤内的递送·····	434
第一节 血-脑屏障及血-瘤屏障 ·····	434
第二节 物质通过血-脑屏障的方式和途径 ·····	437
第三节 治疗基因向脑及脑肿瘤内的递送·····	439
第四节 开放血-脑及血-瘤屏障促进递送 ·····	441
常用英文词汇·····	447

第一篇 中枢神经系统基因 转移的工具

