

➤ 簡介

我感到十分榮幸能夠代表香港脊髓肌肉萎縮症慈善基金，出席二零一一年第十五屆國際脊髓肌肉萎縮症研究會議。今屆會議於 6 月 23 日至 6 月 25 日假美國佛羅里達州奧蘭多的華特迪士尼世界天鵝度假村舉行。當日有超過 11 個國家參加，總共不少於 200 名來自 70 間機構的代表出席。其中大多數與會者都是科學家，並約有 20 名醫生到場；而製藥公司亦有代表參與。

今次會議由一個特別的講題——「SMA 老鼠及人類的病變比較，及其在開發治療的含意」開始。其他講題包括：「臨床研究演講」、「SMA 動物模型和觀察表型」、「SMN 蛋白分子功能和 SMN 蛋白調控」和「治療發展演講」。另外，會議還設立兩個論文發表環節，以海報形式發表了 77 份涉及不同主題的論文。其後更有聚會時間，讓研究員與 SMA 患者和家屬見面。

今次的會議為期三天，涵蓋了各種與 SMA 有關的主題，從基礎科學、動物模型、臨床研究，以至新的治療方法，會議中都有提及。在這份報告中，我會概述相關基礎科學的發現和嶄新動物模型，然後較詳細地介紹臨床研究和新療法。

➤ 基礎科學和動物模型

會議中發表了一些關於 SMN 蛋白分子的報告，題目包括：

- 與 SMN 蛋白產生相互作用的細胞功能及其影響路徑。會上還討論到 HuD 蛋白、絲束蛋白 3 (PLS3)、E3 泛素連接酶與 SMN 蛋白的關連。
- SMN 蛋白在胰腺發育的角色
- SMN 蛋白的結構

有關 SMA 患者的解剖及生理變化的主題包括：

- 運動神經元、中間神經元、神經肌肉接點和肌肉在 SMA 發病時的角色
- 神經肌肉接點和微血管的結構，及 SMA 患者的病理變化

會議中值得注意的地方是，膽鹼能的中間神經元首次被考慮為對 SMA 有致病作用。最近的 SMA 動物模型研究顯示，肌肉神經突觸的前突觸部分先有功能不全，及脊髓中間神經元對突觸減少輸入之後，運動神經元才在相對較遲的時間死亡。基於這種認識，Dr. Swoboda 研究小組展開了試驗性研究，對第三型 SMA 患者使用 3,4 二氨基吡啶 (DP)。二氨基吡啶是鉀通道抑製劑，用來增加中樞和周邊神經突觸的膽鹼釋放。理論上，這可改善中間神經元的生化概況。

在動物模型的研發方面，密蘇里大學的 Dr. Lorson 研究小組創造了一個嶄新的 SMA 豬模型。換言之，現在除了老鼠外，還可以利用患有 SMA 的小豬來進行研究。

➤ 臨床研究

有關臨床研究的會議長達半天，主題包括：

- 先天性心臟病與 SMA
- 以電阻抗肌動描記法為 SMA 研究的生物標誌
- 在家中監察第二型 SMA 患者的肺功能變化

會議中還發表了關於丙戊醯酸 (valproic acid) 和沙丁胺醇 (salbutamol) 對 SMA 患者療效的報告。相關研究的一些研究成果在會議前已經發佈。VALIANT 試驗顯示使用丙戊醯酸對可行動的 SMA 成年患者沒有任何好處。Dr. Swoboda 等人在之前的 CARNIVAL 試驗中，也證明丙戊醯酸對不能行動的 SMA 兒科門診患者有類似的負面結果。至於由意大利研究團隊以隨機雙盲研究方法，對第三型 SMA 患者進行沙丁胺醇測試的第二階段研究結果則仍處於分析階段。

奧利索西 (TRO19622) 是一種神經保護化合物。歐洲國家已進行第二階段的臨床試驗。初步研究顯示，奧利索西的耐受性良好，並且沒有出現嚴重的副作用。其他藥物如羥基脲 (hydroxyurea) 和苯基丁酸 (phenylbutyrate) 的療效則沒有在會議中討論。

➤ 全新療法

治療發展會議討論了幹細胞、反義寡核苷酸 (ASO) 和基因療法。

幹細胞治療

在會議中，意大利米蘭大學的 Corti 等人和美國加州幹細胞公司 Keirstead 研究團隊報告了他們在幹細胞治療方面的工作。這兩個研究團隊都在老鼠模型中證明了幹細胞治療對身體機能產生功效。Keirstead 研究小組已經在 2010 年 11 月提交了研發新藥 (IND) 的申請。在研發新藥的申請提交後，並沒有新的重大發現。SMA 的幹細胞治療試驗目前處於臨床前階段。

反義寡核苷酸 (ASO)

在反義寡核苷酸治療方面，美國紐約冷泉港實驗室的 Dr. Krainer 研究團隊和美國埃瑟斯生物製藥公司討論到 ISIS396443 這種候選藥物。這種候選藥物是一種 MOE-type 反義寡核苷酸，可用作與 SMN2 基因第七個外顯子內的 ISS-N1 結合。在脊髓硬膜內注射藥物後，SMA 老鼠模型產生良好療效。而使用非人類的靈長類動物 (食蟹猴) 進行實驗，結果也顯示良好的中樞神經系統分佈和藥物濃度。目前，ISIS 396443 正進行臨床前毒理學研究的評估。初步預計，第一階段 SMA I 型反義寡核苷酸臨床試驗很可能會在 2011 年的第四季或 2012 年的第一季開始。美國俄亥俄州立大學 Dr. Burghes 研究團隊發表的論文顯示，在 SMA 老鼠脊髓硬膜內注射 morpholino type 反義寡核苷酸 (另一類型的反義寡核苷酸) 的藥物

後，情況得以改善。這兩個不同的研究團隊所做的研究成果顯示反義寡核苷酸有可能成爲一種治療 SMA 的有效療法，而且這個結果是經過反覆試驗的。

基因治療

Dr. Kasper 研究團隊在美國俄亥俄州全國兒童醫院使用 AAV9 進行 SMN1 轉染研究後，又對非人類的靈長類動物（食蟹猴）使用 AAV9- GFP 來進行進一步實驗，結果顯示在靜脈注射 AAV9- GFP 後，非人類的靈長類動物（食蟹猴）的基因系統出現大範圍的基因轉導。類似的正面成果也出現在俄亥俄州州立大學的豬模型中的實驗中。法國巴黎皮埃爾和瑪麗·居里大學的 Dr. Barkats 研究團隊在對老鼠進行 AAV9-GFP 肌肉注射後，亦顯示出類似的良好轉導結果。利用老鼠和猴子進行初步的毒理學研究則顯示出令人滿意的安全特性。Dr. Kasper 研究團隊在 2011 年 2 月與食物及藥品管理局展開了首個先期新藥研發會議。進一步的毒理學分析正在進行中，而正式的新藥研發很可能會在 2011 年底或翌年完成。

新「口服」藥物

會議中，美國新澤西州的 PTK 治療公司介紹了一類全新的口服藥物。這些藥物可穿透血腦屏障，並且對 SMA 老鼠產生良好療效。不過，這些藥物的性質和結構並沒有在會議中發佈。據悉，在脊髓硬膜內注射一次 PTC- SSN 和 PTC - SSQ 之後，再長期口服這類藥物，便可救活 SMA 老鼠。現在這些新化合物正在接受進一步評估。

➤ 摘要和建議

今次會議報告了在 SMA 不同領域（從基礎科學到全新療法）的研究上取得的最新進展。一些最有潛質成爲有效治療 SMA 的療法，諸如 ISIS 藥廠的反義寡核苷酸（ASO）治療以及 Dr. Kasper 研究團隊針對 SMN1 細胞使用 AAV9 的基因治療，均接近臨床測試階段。反義寡核苷酸治療將在 2011 年年底或翌年年初進入臨床試驗的階段。

SMA 患者獲得治療的機會是有時間限制的，我覺得香港的醫生和香港脊髓肌肉萎縮症慈善基金應對這些全新臨床試驗提高警覺，並尋求與海外中心的合作機會。這樣，病人就有可能及時得到治療，而香港也不會在 SMA 新療法方面落後於人。

此外，台灣在 SMA 研究方面表現得相當活躍和知名。他們在同行評審期刊中發表了具質素的文章，而在最近的會議上也見到他們的摘要和論文報告。在未來的日子裡，加強與他們醫學／病人自助組織的聯繫，將有助進行多機構合作的臨床試驗，包括上述的新療法試驗。

最後，我要感謝香港脊髓肌肉萎縮症慈善基金主席霍太、香港大學兒科學系黃珍妮教授、香港脊髓肌肉萎縮症慈善基金醫學顧問霍啓興醫生、香港脊髓肌肉萎縮症慈善基金執行

委員會各成員，嚴太、游家敏及所有其他香港脊髓肌肉萎縮症慈善基金的工作人員，感謝他們多年來花費了很多的努力來協助 SMA 患者。

葉焯麟醫生

內外全科醫學士；澳洲皇家病理科醫學院榮授院士；香港病理學專科學院院士；香港醫學專科學院院士(病理科)

香港脊髓肌肉萎縮症慈善基金醫學顧問

2011 年 7 月 11 日