

出國報告（出國類別：開會）

## MDS 動作障礙學會論壇

服務機關：臺中榮民總醫院 神經內科科

姓名/職稱：張鳴宏/專任教師兼神經醫學中心醫師

派赴國家/地區：夏威夷

出國期間：114年10月4日至114年10月10日

報告日期：114年10月23日

# 摘要

## 治療的進展

- 1) AAV as carriers for GDNF, SMN1 genes
- 2) clinical application of small molecules served as treatment for Huntington's disease and future for spinocerebellar atrophy (SCA)
- 3) pathogenesis of Parkinson's disease
- 4) diet and exercise for the PD

## 研究

- a) tissue biomarkers, for example, skin and submandibular gland
- b) blood biomarkers: alpha synuclein and neurofilament light chain (NFL)

關鍵字：帕金森氏症、動作障礙、小分子治療、AAV carrier, blood biomarkers

# 目次

一、目的.....	1
二、過程.....	1
三、心得.....	4
四、建議事項.....	5

## 一、 目的

自從 2018 疫情後，就沒有再次出國參與論壇，記得上次參與 MDS 大會的時間是 2016 的柏林世界大會，而這次的 MDS 大會也感謝醫院有給予經費，所以再次參加，中間相隔了 8 年，其中的進步與治療演變過程中當然是非常的重要，很多的遺傳疾病也因為醫療技術的進步，而獲得長足的進展，這次在大會論壇上，課程中描述有關治療成功幾位病患供大家參考。

## 二、 過程

### 治療的進展

#### 1) AAV as carriers

AAV 病毒當載體，攜帶含有 SMN1 基因的治療模式，對於 SMA type I 病人有非常顯著的意義，讓小朋友原先只能活到 2 歲的病人，到目前在台灣的治療已延續到 4 歲，而且非常成功，雖然走路不是非常的穩定，但是幾乎比較能正常的生活，因此 AAV 當載體的治療模式開始的被廣泛的應用於臨床治療，而此治療方式也使用在其他的疾病，這次會議提到台灣之光台大的胡務亮教授，所獲得專利，而由藥廠轉譯出來的 AAV-AADC 基因帶著含有 AADC 酶的基因用來治療 AADC deficiency 的小病人，而 AADC 缺乏的小病人，在臨床上最明顯的例子，會產生全身的 hypotonia and ocular crisis 典型的症狀，一般來說，病患出生都沒有辦法得到扶起頭或坐立的正常生活的模式，但由台灣研發出來的 AAV-AADC 載體的治療方式，直接將此帶有這份基因缺乏的病毒直接植入我們的中腦地區，讓細胞存活以後，就會自然的產生 AADC enzyme，那 AADC 又是產生 dopamine 最重要的酶，而此酶是將 tyrosin 轉化為 L-dopa 最重要的步驟，只要讓 AAV 可以持續的存活於人體，就可以讓病患終身的自己可以製造 dopamine。目前中國醫大準備運用於 sialidosis 的治療。

AAV 是一個非常好的人類可以攜帶疾病缺損的載體，AAV 第一個他不會產生明顯的免疫反應，使得人類不會去殺死這個病毒，另外 AAV 它的特性他不會轉殖進入我們的細胞核，不會導致細胞核產生一個錯誤的訊息，而 AAV 在人體裡面也可以順利繁殖，也可以永遠經由這樣的帶入病人缺乏的酶而自動的產生，所以 AAV 是一個非常有用的載體，目前大家都使用這個，包括這個 AADC 的 deficiency 病人，包括了帶入 GDNF。更成功的 AAV 帶入 SMN1 基因，使得 SMA type I 病患獲得非常有效的治療，因此 AAV 是非常有用的一個載體，讓我們將疾病的缺損，因為 AAV 帶著這個 enzyme 自動的產生蛋白質的缺陷，獲得一個明顯的改善，相信這方式的治療模式一定成為未來的一個顯學。

#### 2) small molecules

另外一個非常重要的就是小分子治療方式，目前已經引用於 phase II 的 Huntington's disease 病人治療，Huntington chorea，我們已經知道 Huntingtin 是一個不正常的蛋白質，而沉積於腦部的細胞，導致病患會產生 chorea 及智能的退化及精神狀況，更且這是一個 AD 的

遺傳性疾病，所以家族中有幾乎一半的家族成員都會有此疾病。因此影響非常的深遠，而此疾病目前知道是 CAG Repeat 超過 40 個以上的重複而導致這個產生不正常的 Huntingtin protein。那我們引進了 miRNA，讓我們來壓抑這些不正常蛋白的產生，但是目前我們並不完全清楚 function of Huntingtin protein, 也就是 Huntingtin 到底要壓制多少才會讓病人獲得一個比較好的結果，目前並沒有非常明顯的數據，目前一般認為 Huntingtin 40%以下的壓制，不會對人體產生有其他重要的影響。所以此模式，可以壓制 CAG Repeat 疾病，未來很有 potential 可以運用於治療小腦萎縮症，至於小腦萎縮症更是重大家庭病患遺傳性疾病，所以 Huntington's disease 初期成功案例，雖然不能根治，不像 AAV 帶有病毒的治療方式，但是至少可以讓病人獲得疾病的延緩，這也是目前小分子治療疾病初始的成功，我們相信這樣的治療模式一定可以擴大到目前所有的知名的神經退化性疾病，所以大家對於小分子治療覬覦非常大的厚望。

### PD 致病機轉的論戰

但是 2016 年至今 2025 年，對於帕金森氏症的治病機轉的瞭解還是非常的有限，這部分就不像其他遺傳性疾病獲得如此廣泛而且明顯的進步。A) 目前大家還是就只能聚焦於帕金森氏症可能是腸胃道引起的一個疾病，因為腸胃道裡面的細菌跟我們的纖毛產生了一些作用，而導致帕金森氏症的 Alpha-synuclein 變性後經由 vagus nerve 進入腦部，這是目前認為的第一個機轉，B) 第二個機轉，我們相信是由外在的環境而影響的，外在環境的影響，其實最重要的就是一些農藥，因為帕金森症目前為止在於鄉村的病人還是比城市的病人要來得多，所以我們一直認為說農藥可能是導致 Alpha-synuclein 變性的一個重大因素，另外環境的因素對於減少帕金森氏症它發生的比率，當然大家已經熟知的有第一個就是咖啡，因為咖啡因可以減少帕金森氏症發生的機率，那另外一個就是抽菸，但是抽菸對病人有其他的危害，所以鼓勵病人抽菸，我們並不贊成。C) 第三個是病人自己的基因上面或是他代謝上的問題，把基因上的 methylation 的表現產生了一些問題，也就是 epigenetic 的功能有問題，而導致病患比較容易有這個易感性，而容易產生帕金森氏症，所以目前跟 2016 年我們上次去開會所得到的結論其實都非常的類似。第一個就是腸胃道的因素，第二個是所謂的環境上的因素，第三個是病患基因上要把 DNA 甲基化出問題，這三個還是目前我們認為的比較重要的一些因素。

至於是如何致病的，因為  $\alpha$ -syn 的產生，而導致我們的 lysosome 無法順利的把  $\alpha$ -syn 代謝掉，把它清除掉。所以  $\alpha$ -syn 就像垃圾一樣的堆積在我們的黑質細胞，而導致形成了 Lewy Body, 目前認為 Lewy body 是一個有毒性的物質，導致我們黑質細胞的退化，另外我們也認為說，它除了對 Lysosome 有明顯的破壞作用之外，另外的就是會影響到其他的 Mitochondria, 導致粒線體的正常功能無法執行，所以使得病患代謝的功能，能量的產生，產生非常大的一個影響，而導致我們黑質細胞的退化，其實這一部分也是 2016 年的時候，我們都已經知道的。

除藥物治療外，此次更強調運動及飲食。

Exercise should be an integral part of treatment for people with PD: improves symptoms, likely attenuates the disease, start early after diagnosis - but still beneficial later!

Exercise is like medicine, individual prescription from an exercise health professional ongoing monitoring and adjustments. Use technology to support engagement with regular exercise

### The role of diet in PD: summary

Human evidence of benefits of Mediterranean diet, Coenzyme Q10 and fish oil supplements in reducing PD progression using PRO measures. Growing evidence that PD risk is reduced by the Mediterranean and Healthier diets. Particularly beneficial foods reducing prodromal PD symptoms include: fruit, vegetables, nuts & moderate alcohol

### 組織及血液標記

#### Diagnostic tissue biomarkers for PD vs. healthy controls

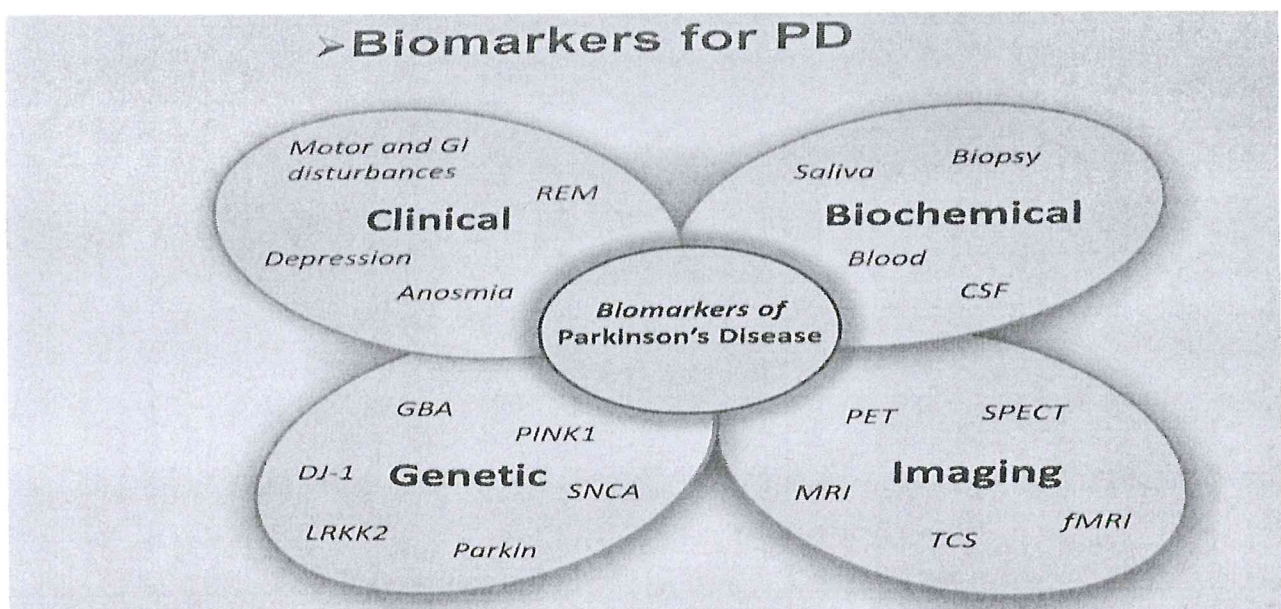
- Skin has shown a promising accuracy in distinguishing PD from healthy and controls using immunostaining or seed amplification assay (SAA)
- The submandibular gland and upper GI tract may hold potential served as pathology-based biomarkers in the future.
- **Tissue biomarkers for distinguishing PD from Parkinson plus syndromes**

Differentiation from tauopathies can be supported by tissue biomarkers.

However, distinguishing PD from other synucleinopathies (DLB, MSA) remains challenging.

#### Biological Classification of Blood Biomarkers

1. a-Synuclein pathology
2. Neurodegeneration: neurofilament light chain (NfL)



### ***Blood biomarkers:***

PD diagnosis is made clinically and can only be made definitively with post-mortem brain examination. The use of biomarkers will decrease the subjectivity in diagnosis and in prediction of clinical deterioration. Potentially, a specific biomarker may be able to narrow a differential diagnosis.

儘管目前尚無針對帕金森氏症的疾病修飾療法，但生物標記的使用可以促進治療方案的開發，因為生物標記可以在患者出現症狀之前幫助識別患者。

#### **a) Neurofilament light chain (NfL)**

NfL is a structural protein highly expressed in axons and released upon neuronal damage, rendering it a robust marker for neuronal injury. NfL concentrations in blood and CSF strongly correlate in measurement. Blood NfL is a promising biomarker for neurodegeneration including PD and NfL is higher in atypical parkinsonian syndromes (APS), such as multiple system atrophy (MSA), progressive supranuclear palsy (PSP), and corticobasal syndrome (CBS) compared to PD and blood NfL seems to be higher in more advanced PD patients compared to controls. Cross-sectional studies showed higher blood NfL levels are associated with more severe motor impairment in the long-term disease course. In de novo PD patients, higher baseline serum NfL was associated with greater increases of UPDRS III and total UPDRS scores, with greater worsening of postural instability and gait disorder (PIGD) scores, but not tremor scores, over time and NfL was also associated with worse global cognition. Overall, there are increasing data suggesting blood NfL as a biomarker for disease severity and predictor for cognitive decline.

#### **b) $\alpha$ -syn**

A biomarker that is able to validate the diagnosis of PD could be helpful and such a diagnostic marker should be able to differentiate between PD and other Parkinsonian syndromes (PS) and secondary PS. Biomarkers could also facilitate clinical trials as surrogates for disease progression.

在臨床實踐中，疾病進展主要透過症狀嚴重程度評分的增加以及應用臨床類型的生物標記（例如 MDS-UPDRS 或 PDQ-39）來量化。基於實驗室的生物標記，能夠獨立於臨床症狀指示疾病進展，可能非常有用，尤其是在疾病修飾藥物的臨床試驗中。

最後生物標記可以促進具有相似臨床表現，但病因不同的患者的亞型識別。即使在前驅期，帕金森氏症也是一種異質性疾病，而能夠識別特定分子亞群的生物標記物，可以為臨床試驗選擇臨床亞組，為個人化治療鋪平道路。

### **三、心得**

所以在帕金森的致病機轉，雖然經過了 8 年的努力，目前好像還是瞎子摸象，你摸到的是鼻子，就認為是這一部分，摸到了腳，你又認為是另外的一部分。所以這個的進步可能非常的緩慢，因為它不像是遺傳性的疾病，我們已經很明顯知道它基因的錯誤是在哪裡，就只要想辦法去利用基因工程的原理，去修補或是調節不正常的基因產生的蛋白質，就可以獲得比較正常的生活。但是帕金森氏症，我們並不知道它真正的基因的錯誤在哪裡，所以它的治疗機轉比較模糊，可能有這三種理論的存在。由於不知道，所以我們目前也就只能僅止於一個所謂的症狀治療，我們目前還是圍繞在利用 L-dopa converting to dopamine 的一個治療的

模式。

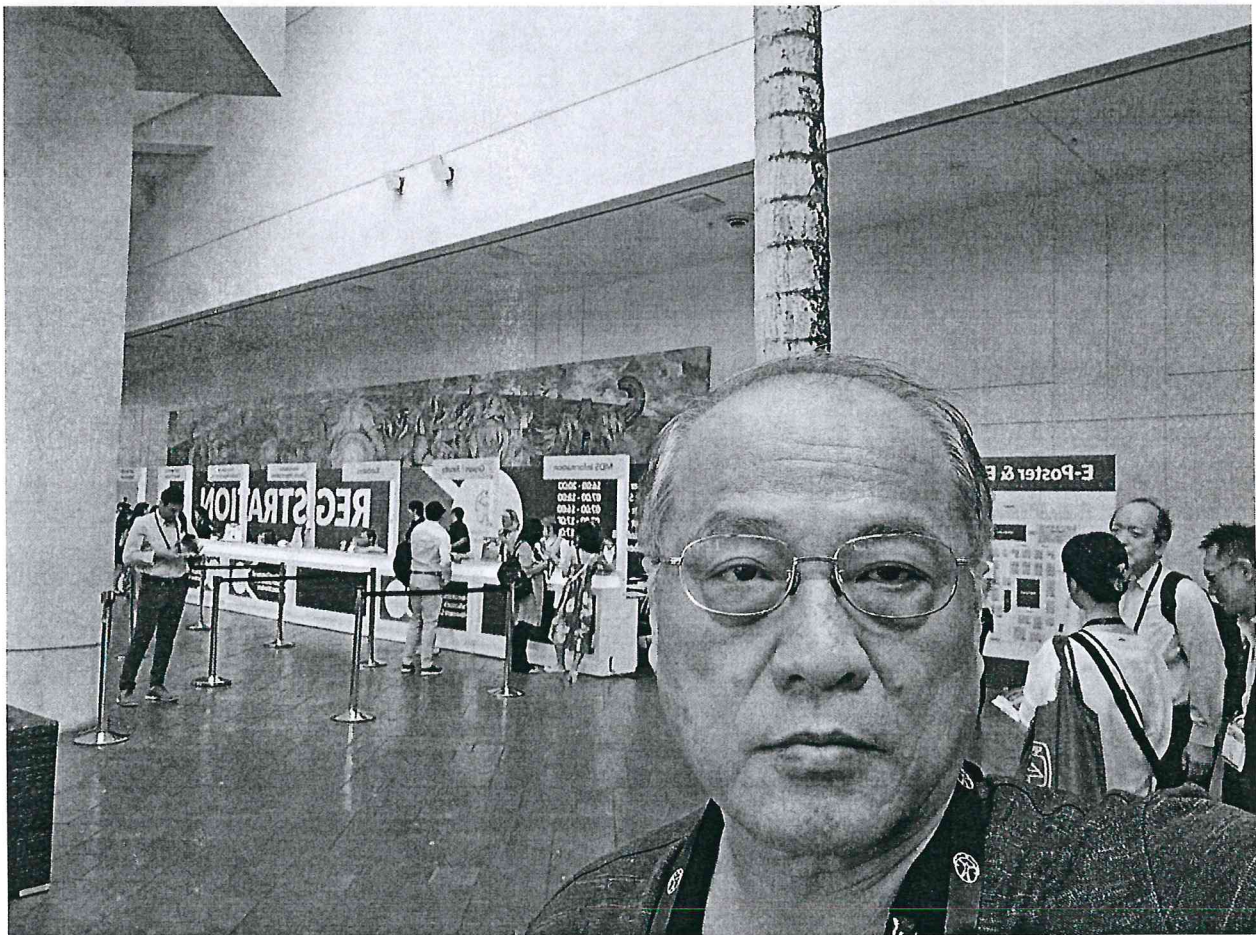
但治療也並非一無是處，其實在 2004 年的時候，大家就認為 GDNF 是讓神經細胞獲得生存的一個非常重要的一個蛋白質，所以 GDNF 的植入腦部，會不會導致我們的黑質細胞的退化或是死亡能夠獲得減緩的一個程度，在 2004 年就開始了 Intraventricular injection of AAV-GDNF 注射，但是結果非常令人失望我們大家都一致的認為，因為 Intraventricular 的注射讓我們的黑質能獲得 GDNF 的保護其實非常的有限，因此科學家就開始想要說我們也用 AAV-GDNF 直接注射到我們的基底核，這個理論應該是可行的，且在動物實驗已經獲得了一個比較好結果，此次生技公司提出了一些他們的想，目前準備進入第二期的人類的實驗我們非常的期待，如果這樣子有一個很好的結果讓帕金森氏症不要變成一個每年永遠都是有 6% 左右進行性的退化性，導致帕金森氏症的病人只有 15 到 18 年的自主生活，之後大部分 87% 都要住進療養院的命運。如果 GDNF-AAV 的這個治療方式能獲得一個圓滿的成功，我相信對帕金森氏症的疾病延緩是有一個非常非常明顯的進步，我們大家都非常期待這個治療模式能夠順利的達成。

結語：基因工程的進步已展現於臨床治療病人的成果上，但針對於退化性疾病的進展還是很有限，最後期待我和中興大學林教授發展晶片 biomarkers 可以發展順利，最後  
2025/10/08 3:00pm 終於講述我近期想進行的研究 Biomarkers。

#### 四、建議事項

- (一) 跟隨世界的腳步，加入小分子用於臨床上的治療。
- (二) 全力發展研究於血液標記的臨床運用。
- (三) 能與更多的部門跨領域合作，未來可加強帕金森氏症病患的復健與職能治療，增加生活自主及工作能力的維持。
- (四) 嘗試參與創新團隊，加入動作障礙疾病的臨床試驗並能擴展個人的視野。

MDS 論壇會場 夏威夷會議中心



MDS 動作評估障礙論壇