



中国血友病 B 生物基因治疗研究状况

陈金中, 薛京伦

复旦大学生命科学学院, 遗传学研究所, 遗传工程国家重点实验室, 上海 200433

E-mail: kingbellchen@fudan.edu.cn

2009-07-15 收稿, 2009-08-27 接受

摘要 血友病 B 为一种严格的 X 连锁隐性遗传病, 由于其单纯的分子遗传基础和明确的临床表现, 容易观察疾病治疗的效果; hF 较小的基因规模可以适用于几乎所有的常用基因载体系统. 在多种细胞均可以获得有效的表达使得基因治疗时可以有广泛的细胞选择范围, 同时也为生物工程制备重组蛋白药物提供了便利. 而且, 血友病 B 有天然和基因操作形成的动物模型便于治疗的临床前实验研究. 基于上述理由, 血友病 B 一直是遗传病基因生物治疗和重组蛋白药物制备的重要模型. 我国在 20 世纪 90 年代成功完成了基因治疗血友病 B 的临床试验, 对推进我国的基因治疗起到重要作用. 本文简述我国在血友病 B 的生物基因治疗方面的研究情况与发展方向, 希望为基因治疗和重组蛋白药物研究人员提供参考.

关键词
血友病 B
基因治疗
生物治疗
疾病模型

血友病 B 较早的名字是 Christmas Disease. 该命名的来源有两个: 首先是第一个病人的名字是 Stephen Christmas, 他被发现有血友病症状而不缺乏 F 因子, 对应的他缺乏的因子被命名为 Christmas 因子; 其次报道该发现的论文发表于 1952 年 *Br Med J* 的 Christmas 版^[1]. Stephen Christmas 从疾病确诊开始就接受输血和输血浆的治疗, 一直可以正常地学习工作. 但是在 1993 年被发现感染 HIV, 同年死于 AIDS. Stephen Christmas 对血友病 B 来讲, 不仅仅是使其有一个特别的名字, 也确切反映了血友病 B 的特点以及所面临的临床问题.

血友病 B 是一个较晚发现的血友病类型. 与经典的血友病 A 比, 血友病 B 发病率更低(1/50000 男性). 通常来讲症状也较轻一些. 它是由于缺乏凝血因子 F 所导致的. F 基因位于人类染色体 Xq27.1-q27.2, 疾病为 X 连锁的隐性遗传病. F 因子比 F 因子稳定, 所以通常是用鲜血和新鲜血浆可以达到有效的治疗效果, 并且用药的次数也较少. 和有使用血液制品的治疗方法一样, 血友病 B 的临床

治疗所面临的最大问题是血液制品污染问题和长期使用的抗性问题. 事实上, 在获得较为充分治疗的条件下, 80% 以上的成年病人 HIV 阳性. AIDS 已经成为血友病 B 的主要死因^[2]. 而第一个血友病 B 病人也正是死于 AIDS. 如何安全地提供凝血因子 (F) 是目前疾病治疗中最为关键的问题. 使用基因治疗和重组蛋白制剂可能是一个有希望的解决方案.

1 血友病 B 的分子医学基础

1982 年以来, 研究人员成功克隆了 hF 的 cDNA 和基因组, 为血友病的基因治疗研究奠定了基础. 完整 hF 基因长约 48 kb, 由 8 个外显子及 7 个内含子组成, cDNA 编码区长约 1.4 kb. 该 cDNA 规模几乎可以使用于目前常用的所有基因载体, 为基因治疗和基因工程操作提供了广泛的可操作性.

在生理情况下, hF 在肝细胞中表达并分泌到血液中, 成熟的 hF 蛋白由 415 个氨基酸残基组成, 经过一系列翻译后修饰, 尤其是其中 Glu 残基的羧基化, 为凝血活性所必需. 自 1987 年以来, 凝血因子已在

引用格式: 陈金中, 薛京伦. 中国血友病 B 生物基因治疗研究状况. 科学通报, 2009, 54: 2766~2770

Chen J Z, Xue J L. The biotherapy and gene-therapy of hemophilia B in China (in Chinese). *Chinese Sci Bull (Chinese Ver)*, 2009, 54: 2766-2770 doi: 10.1360/972009-1566

皮肤成纤维细胞、肝细胞和乳腺上皮细胞等多种靶细胞中得到表达, 但该基因也能在肌肉组织、血液组织和乳腺组织细胞中表达, 且具有凝血活性, 这为血友病 B 的基因治疗提供了广泛的靶细胞, 同时也为重组 hF 的研制提供了可行性。

F 分泌后很容易进入血液系统并发挥作用。人体 F 的正常水平为 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。通常来说, 血浆 F 浓度达到正常 1% 就可以减轻症状, 达到 5% 就可以基本防止日常生活中的出血现象, 而达到 25% 则可以完全恢复正常活动。

作为一种出血性疾病, 天然的动物模型狗血友病 B 模型提供了动物实验的可能, 而随后血友病 B 小鼠使得动物实验的成本大大降低。而基因组计划则揭示猴 FIX 与人类高度同源也提供了一个更为理想的研究模型。

2 重组 hFIX 蛋白生产与蛋白药物

在认识血友病的基因本质前, 已经发现血液或血液制品是治疗血友病 B 的有效方法。但是由于 HIV、HBV 等病毒污染以及长期使用血液制品的免疫学问题, 从 20 世纪 80 年代成功克隆 hF 的 cDNA 开始^[3], 用基因工程手段表达生产 hF 的研究就一直没有停止过。

2.1 低等生物表达系统

从 20 世纪 90 年代开始, 我国以复旦大学基因治疗课题组为中心, 开展了重组 hF 的生产研究。作为一个重组蛋白质药物, 首先要考虑的是有效性问题。在细菌和酵母的表达研究中发现, 尽管可以获得 hF 蛋白, 但是其不具备生物活性, 仅仅可以作为抗原和标准蛋白使用^[4]。由于细菌和酵母缺乏 hF 修饰的酶系, 蛋白无法获得生物活性, 而将这些蛋白体外进行修饰又将大大加大生产成本以及产品的不确定性。幸运的是, 多种动植物细胞中都可以表达具有生物活性的 hF。

2.2 乳腺生物反应器和植物工厂研究

乳腺生物反应器是最早考虑的方法, 尽管在细胞水平和转基因动物都获得了有效的表达, 但是显然乳腺生物反应器并没有预期的产业化优势, 其低水平的表达以及纯化的困难使得产业化受到局限, 而随着近年来发现的疯牛病和 SARS 等病毒性疾病的危害性的增加, 使用乳腺生物反应器更有了安全性的困惑^[5-12]。在

目前对药品 BSA 残留都需要严格控制的条件下, 使用乳腺生物反应器制备血液循环用药具有巨大的风险控制问题。植物表达体系也作为一个重要的候选方案, 但是其低表达水平在目前还看不到产业化的前景^[13]。

2.3 细胞生产重组蛋白研究

由于面临转基因动物和生物乳腺反应器成本与安全性问题的困惑, 用细胞表达重组 hF 成为一种可行的选择。使用动物细胞表达 hF 多采用转基因稳定细胞系表达与免疫亲和纯化, 但都需要较高的成本, 如何提高转基因细胞的稳定表达成为一个急需解决的问题。同时如何避免生产过程中动物血液制品污染也是一个需要解决的问题。

如前所述, 已经证明 hF 转基因多种细胞均可以表达有活性的蛋白, 并且由于 hF 比 F 有较高的稳定性, 其生产方面有一定优势。为了提高细胞表达 hF 水平, 研究人员对表达框架、编码序列和调节元件的改建一直没有停止, 到目前为止, 在多种表达体系中都可以达到上清中 hF 含量 500 ng/mL 的产业化临界水平。20 世纪 90 年代开始我们已经在离体细胞中表达 hF^[12,14]。随后, hF 在多种表达体系和细胞都得到了有效表达, 并且发现使用人源元件和含有人工假内含子的 mini 基因表达框架可以提高 hF 的表达, 这不仅为细胞生产体系提供了依据, 也为基因治疗载体结构的改进提供了依据^[15-22]。由于动物源性疾病的顾虑以及 rhF 成功的经验, 目前国内也开展了无血清细胞培养生产 hF 的研究, 但是考虑到生产工艺知识产权与保密性问题, 并没有有关文献报道。

3 血友病 B 基因治疗在中国

血友病 B 是继 ADA 基因治疗成功后第二种获得成功基因治疗的病种。1992 年我国的血友病基因治疗临床实践奠定了我国遗传病基因治疗地位。血友病 B 对病人、家庭和国家都是巨大的负担, 而对基因治疗的研究来讲, 确实是一个理想的模型, 所以血友病 B 的基因治疗研究具有两方面的意义: 首先是治疗疾病本身的意义, 其次可以开发检验基因治疗系统的有效性的体系。血友病需要终身用药, 血液制品的安全性问题和用药的局限性等因素也支持血友病需要采用基因治疗的方法。

反转录病毒载体目前最为有效的载体系统,也是我国血友病 B 治疗选用的载体系统,在经历细胞和动物实验研究后,采用基因修饰自体皮肤成纤维细胞为靶细胞,自体移植获得了成功^[23~31]。这是我国第一个成功的基因治疗临床实验,也是到目前为止有限的几个基因治疗成功的方案之一,4例病人1年的有效缓解期后,病人至今已经随访17年没有发现肿瘤和免疫异常等病理情况,其长期的安全性随访也是一份宝贵的资料。但是反转录病毒载体潜在的遗传毒性因素以及两次手术操作使得该方案临床推广受到限制,如何将基因治疗变得简便安全有效确实需要进一步研究^[32~34]。

在比较探索多种基因载体系统的应用后,AAV载体以较高的安全性、较低的免疫源性和动物实验确切有效等优势而成为第二代血友病 B 基因治疗载体,其可以直接注射于机体,可有多个使用机会以及良好的动物实验数据^[35~38]。复旦大学和本原正阳公司2003年联合获得了肌肉注射 AAV2-hFIX 治疗血友病 B 的临床实验批文^[39~42]。已经完成的低剂量实验提示在该剂量水平没有安全性问题,但是也没有监测到 hF 表达。同期国外的研究和我们的实验结果基本类似^[43~45]。目前,中大剂量实验有望得出有效性的数据。但主流观点是,由于人类较高的感染水平以及较低的组织特异性,AAV2可能并不是最好的载体体系。最近使用新 AAV 亚型作为基因治疗载体显现出一定优势,如 AAV8 对肝细胞具有较好的亲合力特性,AAV1 用于肌肉组织转基因表达效果较好^[46~48]。

在使用病毒载体的研究中,血友病治疗研究方面的几乎所有载体和改进方法国内都有所涉及,但只有反转录病毒和 AAV 病毒有机会进入临床实验^[49~52]。就病毒载体而言,遗传安全性为主要的考虑因素,这也是放弃反转录基因载体的主要原因;而免疫原性为影响效果的最主要因素,腺病毒、单纯疱疹病毒基因载体没有被成功应用于血友病基因治疗原因在此。尽管

基因治疗一般时间持续较长,但免疫原性使得病毒性载体只是一次性药物;而对于非病毒载体,达到有效缓解有困难。这些困难依然是基因治疗有待解决课题。

4 血友病 B 生物基因治疗发展方向

由于基因治疗药物所面临法律和管理的问题要远远多于蛋白质药物,在可以预期的将来,血友病 B 的治疗将主要是蛋白质药物的市场。目前的蛋白质药物主要是重组蛋白质药物,并且大部分临床使用的蛋白质药物都是细胞培养生产的蛋白质药物。尽管原核生物可以将生产成本大大降低,但是由于蛋白质修饰等方面的原因,凝血因子 F 的表达目前不大可能是用低等生物细胞系统。这也使得蛋白质药物的成本居高不下。目前 hF 体外表达的浓度可以达到 500~1000 ng/mL。按正常人 7000~8000 mL 血液,以到达 5% 浓度约 250 ng/mL 的有效标准,需要的培养物体积达到 3000 mL,这造成成年人使用一次有效剂量成本难于下降到 1000 元以内。如何提高 rhF 表达水平是目前需要解决的首要问题。而以前被寄予厚望的乳腺生物反应器和植物反应器则无论在经济方面还是安全性方面均还没有表现出产业化的可能。

血友病基因治疗如果成功将大大提高治疗的方便性和降低成本。但是目前主要的是安全性问题,插入突变尽管是小概率事件,大部分实验也提示,对成人的个体来说,即便是用反转录病毒,其安全性也是有保障的,但是探索更加安全的转基因方法依然是我们的奋斗目标。国家从 2004 年开始设立基因治疗“国家重点基础研究发展计划”研究课题,其基本出发点就是如何保证治疗用转基因的安全性。课题包括使用人工染色体、定点整合系统等技术,并且获得了初步的成果^[53~57]。这些技术如果结合转基因载体材料方法或结合转基因细胞扩增和移植技术,则有可能推动安全有效的基因治疗方法的产生和应用。其前景是乐观的。

参考文献

- 1 Biggs R A, Douglas A S, MacFarlane R G, et al. Christmas disease: A condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J*, 1952, 2: 1378—1382[[doi](#)]
- 2 Ghirardini A, Chiarotti F, Puopolo M, et al. Progression to AIDS among HIV-positive hemophiliacs. The Italian Group of Congenital Coagulopathies (GICC). *International Conference on AIDS*, 1994, 10: 51
- 3 Yoshitake S, Schach B G, Foster D C, et al. Nucleotide sequence of the gene for human factor IX (antihemophilic factor B). *Bio-*

- chemistry, 1985, 24: 3736—3750[doi]
- 4 谭俊, 张帆, 薛京伦, 等. 人凝血因子 IX 基因 cDNA 在大肠杆菌中的表达的初步报告. 免疫学杂志, 1991, 7: 237—239
 - 5 张克忠, 陈立, 卢大儒, 等. 牛 β -酪蛋白基因控制的人凝血 IX 因子基因在小鼠乳腺组织中的表达调控. 中国科学 C 辑: 生命科学, 1998, 28: 463—469
 - 6 张克忠, 包云, 卢大儒, 等. 反转录病毒介导的人凝血因子 IX 小基因在奶山羊乳腺中的分泌表达. 科学通报, 1997, 42: 1333—1337
 - 7 郑信芳, 张克忠, 卢大儒, 等. 人凝血因子 9 乳腺生物反应器的研制. 复旦学报(自然科学版), 1998, 37: 365—371
 - 8 黄淑楨, 张克中, 黄英, 等. 乳汁中分泌有活性的人凝血因子 IX 的转基因羊的研制. 科学通报, 1998, 43: 783—784
 - 9 黄英, 张克忠, 黄文英, 等. 乳腺表达人凝血因子 IX 的转基因小鼠的研究. 科学通报, 1998, 43: 732—736
 - 10 黄赞, 颜景斌, 黄纓, 等. 山羊 β -酪蛋白基因启动子指导的转基因小鼠乳汁高效表达人凝血因子 IX. 遗传学报, 2002, 29: 206—211
 - 11 王宁, 陈晓光, 姚纪花, 等. 利用精原干细胞建立人凝血因子 IX 转基因小鼠. 科学通报, 2003, 48: 1848—1850
 - 12 戴一凡, 刘坚, 邱信芳, 等. 人凝血因子 IX 基因在中国仓鼠卵巢细胞中的转移及表达. 科学通报, 1989, 34: 932—932
 - 13 赵凌侠, 张凌, 魏捷, 等. 利用烟草表达人凝血 IX 因子(hFIX)的研究. 中国生物工程杂志, 2006, 3: 11—16
 - 14 王平, 戴一凡, 邱信芳, 等. 人类巨细胞病毒启动子控制的人 IX 因子 cDNA 在人体细胞中的高效表达. 科学通报, 1991, 36: 1021—1021
 - 15 戴一凡, 邱信芳, 薛京伦, 等. 带有人 IX 因子 cDNA 的反转录病毒载体的构建及其在血友病 B 患者皮肤成纤维细胞中的高效转移和表达. 中国科学 B 辑, 1990, 20: 1284—1284
 - 16 周洁民, 侯国英, 胡以平, 等. IX 因子重组质粒的构建及其转化细胞移植在小鼠体内的表达. 科学通报, 1992, 37: 1513—1513
 - 17 王宏伟, 卢大儒, 苏敏, 等. 利用 EBV 穿梭质粒表达人凝血 IX 因子的初步研究. 科学通报, 1995, 40: 1233—1233
 - 18 王宏伟, 李朝霞, 包赞, 等. 人凝血因子 IX cDNA 在 C2C12 成肌细胞及 C3H 小鼠中的高效表达. 中国科学 C 辑: 生命科学, 1997, 27: 186—192
 - 19 王宏伟, 包云, 邢永娜, 等. 含有人凝血因子 IX 自身内含子 I 的反向逆转录病毒载体构建及表达. 科学通报, 1997, 42: 2656—2660
 - 20 陆华中, 陈立, 王学峰, 等. 携带人凝血因子 IX 突变衍生物基因重组腺相关病毒的大量制备与体内外表达研究. 科学通报, 2001, 46: 812—816
 - 21 卢大儒, 邱信芳, 薛京伦, 等. 人凝血因子 IX cDNA 在血友病 B 患者骨髓基质细胞中的高效表达. 科学通报, 1995, 40: 1311—1311
 - 22 杨晓青, 王飞, 王颖, 等. 通过启动子同源重组研究人凝血因子 IX 的组成型表达. 中国科学 C 辑: 生命科学, 2000, 30: 535—540
 - 23 Hsueh J L. Clinical protocol of human gene transfer for hemophilia B. Hum Gene Ther, 1992, 3: 543—552[doi]
 - 24 周洁民, 戴一凡, 邱信芳. 转染人凝血因子 IX cDNA 的血友病 B 患者皮肤成纤维细胞在小鼠体内的高效表达. 中国科学 B 辑, 1992, 22: 611—618
 - 25 周洁民, 邱信芳, 卢大儒, 等. 人凝血因子 IX 在家兔体内的持续表达. 中国科学 B 辑, 1992, 22: 1189—1189
 - 26 薛京伦, 卢大儒, 周洁民, 等. 成纤维细胞基因治疗血友病 B 的临床 I 期试验. 中国科学 B 辑, 1993, 23: 53—60
 - 27 胡以平, 邱信芳, 薛京伦. 多聚酶链式反应应用于带人 IX 因子 cDNA 的转基因小鼠的初筛. 科学通报, 1994, 39: 461—461
 - 28 Qiu X, Lu D, Zhou J, et al. Implantation of autologous skin fibroblast genetically modified to secrete clotting factor IX partially corrects the hemorrhagic tendencies in two hemophilia B patients. Chin Med J (Engl), 1996 109: 832—839
 - 29 邱信芳, 卢大儒, 王宏伟, 等. 四例血友病患者基因治疗的临床实验. 复旦学报(自然科学版), 1996, 35: 341—348
 - 30 王宏伟, 杨晓青, 邢永娜, 等. 皮肤成纤维细胞肌内注射表达外源基因的可行性. 中国科学 C 辑: 生命科学, 1998, 28: 319—323
 - 31 王瑶, 艾星滨, 卢大儒, 等. 转有人凝血因子 IX cDNA 的家兔成纤维细胞在家兔体内的高效表达和检测. 科学通报, 1993, 38: 752—752
 - 32 Haccin-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. Science, 2003, 302: 415—419[doi]
 - 33 Haccin-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. N Engl J Med, 2003, 348: 255—256[doi]
 - 34 Wang J M, Hou J, Qiu X F, et al. Hybrid retroviral vector with MCK enhancers inserted in LTR for stable and specific expression of human factor IX in skeletal muscle. Chinese Med J, 2004, 117: 893—898
 - 35 赖立辉, 陈立, 王健民, 等. AAV 介导的 hFIX 基因在血友病 B 小鼠骨骼肌中特异性表达研究. 中国科学 C 辑, 生命科学, 2000, 30: 16—21
 - 36 陆华中, 陈立, 王红卫, 等. 重组腺相关病毒(rAAV)介导的人凝血因子 IX 高活性突变衍生物在血友病 B 基因治疗研究中的应用. 中国科学 C 辑: 生命科学, 2001, 31: 523—528
 - 37 王红卫, 卢大儒, 陈立, 等. VSV-G 假型反转录病毒介导的人凝血因子 IX cDNA 在新生血友病 B 小鼠中的有效转移和表达. 科学通报, 2001, 46: 916—920
 - 38 马泳泳, 陈方平, 杜建伟, 等. 重组腺相关病毒介导的人凝血因子 IX 基因在人/鼠结肠癌上皮细胞中的表达. 温州医学院学报, 2008, 2: 100—105
 - 39 陈立, 陈浩明, 李戈, 等. 一种新型的低辅毒污染的重组 AAV 生产系统. 科学通报, 2003, 48: 52—54
 - 40 陈立, 陈浩明, 陆华中, 等. 腺相关病毒介导的小鼠 IX 因子在血友病 B 小鼠体内表达研究. 中国科学 C 辑: 生命科学, 2003, 33: 175—181
 - 41 陈立, 邹蓓艳, 陈浩明, 等. HSV/AAV 嵌合病毒法制备 rAAV/hFIX 及其安全性检测. 科学通报, 2003, 48: 1054—1058

- 42 叶晨波, 高啸波, 侍鼎, 等. 微小腺病毒介导的人凝血因子Ⅸ基因治疗血友病B小鼠研究. 中国科学C辑: 生命科学, 2003, 33: 446—453
- 43 Manno C S, Chew A J, Hutchison S, et al. AAV-mediated factor IX gene transfer to skeletal muscle in patients with severe hemophilia B. *Blood*, 2003, 101: 2963-296372. Epub 2002, Dec 19
- 44 彭建强, 董小岩, 彭恣, 等. 重组AAV2/hFIX病毒制备及其基因治疗血友病B的实验研究. 中华血液学杂志, 2004, 25: 513—518
- 45 Niemeyer G P, Herzog R W, Mount J, et al. Long-term correction of inhibitor-prone hemophilia B dogs treated with liver-directed AAV2-mediated factor IX gene therapy. *Blood*, 2009, 113: 797—806[[doi](#)]
- 46 High K A, Theodore E, Woodward award. AAV-mediated gene transfer for hemophilia. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2003, 114: 337—351; discussion 351—352
- 47 Hoffman B E, Dobrzynski E, Wang L, et al. Muscle as a target for supplementary factor IX gene transfer. *Hum Gene Ther*, 2007, 18: 603—613[[doi](#)]
- 48 Cohn E F, Zhuo J, Kelly M E, et al. Efficient induction of immune tolerance to coagulation factor IX following direct intramuscular gene transfer. *J Thromb Haemost*, 2007, 5: 1227—1236[[doi](#)]
- 49 陈晓光, 朱焕章, 李峰, 等. 重组慢病毒介导的人凝血因子Ⅸ cDNA在培养细胞和血友病B小鼠中的表达. 科学通报, 2003, 48: 1949—1953
- 50 Chen X G, Zhu H Z, Gong J L, et al. Efficient delivery of human clotting factor IX after injection of lentiviral vectors in utero. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25: 798—793
- 51 Chen H Y, Zhu H Z, Lu B, et al. Enhancement of naked FIX minigene expression by chloroquine in mice. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25: 570—575
- 52 Chen H M, Yao H M, Huang L, et al. Expression of human factor IX gene in murine plasma through lentiviral vector-infected haematopoietic stem cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, 33: 1196—1201[[doi](#)]
- 53 Xia J H. Gene therapy agent for Haemophilia B and its preparation method. United States Patent, 7361639, 2008, 4, 22
- 54 Chen J Z, Ji C N, Xu G L, et al. DAXX interacts with phage PhiC31 integrase and inhibits recombination. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34: 6298—6304[[doi](#)]
- 55 Feng D, Chen J, Yue Y, et al. A 16 bp Rep binding element is sufficient for mediating Rep-dependent integration into AAVS1. *J Mol Biol*, 2006, 358: 38—45. Epub 2006
- 56 Xu Z X, Chen J Z, Yue Y B, et al. A 16-bp RBE element mediated Rep-dependent site-specific integration in AAVS1 transgenic mice for expression of hFIX. *Gene Ther*, 2009, 16: 589—595[[doi](#)]
- 57 Zhang M X, Li Z H, Fang Y X, et al. TAT-phiC31 integrase mediates DNA recombination in mammalian cells. *J Biotechnol*, 2009, 142: 107—113[[doi](#)]

The bio-therapy and gene-therapy of hemophilia B in China

Chen JinZhong & Xue JinLun

State Key Laboratory of Genetic Engineering, Institute of Genetics, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433, China

Hemophilia B, defected of clot factor FIX, is a strict X chromosome linked recessive disease. Hemophilia B is a very good model for gene therapy due to its simple molecular basis, typical clinical characters, easily carried by different gene vectors. Functional FIX protein can be expressed in different cells that provided the possibility of producing recombinant protein drug. Moreover, the existing reliable animal model of hemophilia B makes the research of treatment more convenience. Chinese contributed to the gene therapy by succeeding in hemophilia B gene therapy during the early 1990s. Here, we briefly reviewed the advance of the bio-therapy and gene-therapy of hemophilia B in China.

hemophilia B, gene-therapy, bio-therapy, disease model

doi: 10.1360/972009-1566