

首个遗传性耳聋基因治疗研究发《柳叶刀》

复旦大学附属耳鼻喉科医院(上海市五官科医院)领衔,1月25日,在顶级医学杂志《柳叶刀》(The Lancet,影响因子:169)以长文形式发表了题为“AAV1-hOTOF Gene Therapy for Autosomal Recessive Deafness 9: a single-arm trial”(AAV1-hOTOF基因治疗常染色体隐性遗传性耳聋9:一项单臂研究)的全球首个遗传性耳聋基因治疗的临床试验研究。

该临床试验共有6名OTOF突变耳聋患儿接受了基因治疗。通过耳部微创的方式,将该药物一次注射到患者内耳,随访期间展示出良好的安全性和耐受性。5名患儿在接受治疗后听力和言语功能得到明显恢复。这是全球第一个取得疗效的耳聋基因治疗临床试验,也是该领域目前成系统的、病例数最多的临床试验,也是全球第一项双AAV载体的人体试验(first-in-human)。该研究在国际上首次证明基因治疗在遗传性耳聋患者临床治疗中的安全性和有效性,展现了基因治疗对治愈遗传性耳聋的应用潜力,开启耳聋基因治疗新时代。

“快看,他敲门有声音了!”颜女士(化名)眼含泪水激动地喊道。颜女士面前,她的患有先天性耳聋的2岁儿子牛牛(化名)正兴奋地对着门又敲又拍,嘴里还咿咿呀呀的。“1岁多时,我们发现他对任何声音都没反应,也不能讲话。”

正当颜女士陷入绝望的时

候,她听说眼耳鼻喉科医院启动了针对OTOF基因突变导致的先天性耳聋基因治疗法临床试验,便立刻预约了舒易来主任医师的门诊。经过检查评估,牛牛的情况符合治疗要求,参加了这项临床试验。经过一个月的治疗,牛牛终于能听到声音。

据悉,像牛牛这样的先天性耳聋患者全球高达2600万,我国每年新生约3万聋儿,其中60%与遗传因素也就是基因缺陷相关。然而,目前临床上尚无任何治疗药物。

随着生物医药技术的革新和发展,基因治疗被认为是根治遗传性耳聋最有潜力的策略之一。基因治疗能够通过递送载体将具有正常功能的基因直接递送到内耳,表达功能正常的蛋白,恢复正常功能,从而在根本上恢复或改善耳聋患者听力。

为了解决遗传性耳聋无药可医这一世界难题,舒易来教授深耕耳聋基因治疗领域十余年,带领团队联合多方合作,最终研发出针对OTOF基因突变的耳聋基因治疗药物(RRG-003),并自主创新开发出精准、微创的耳部递送路径和装备。

OTOF基因(表达耳畸蛋白)的致病突变会引起常染色体隐性遗传性耳聋(DFN9)。我国婴幼儿听神经病人群中,因OTOF基因突变致聋的发病率高达41%。OTOF基因主要参与耳蜗内毛细胞突触囊泡释放神经递质,从而大脑能感受声音。为了克服大基因内耳递送难题,研究团队利用AAV的双

载体递送系统,即由两个AAV载体携带OTOF基因,恢复了OTOF耳聋动物模型的蛋白表达,显著改善了听力。舒易来说:“打个比方,一辆车搬不动它,需要两辆车一起搬,药物注射入人体后,这两辆车需要合并起来,形成了一个完整的基因发挥作用。”同时,团队在小鼠和猴模型中进行了安全性评估。基于这些研究基础,2022年6月,该项目获得复眼耳鼻喉科医院伦理批准。2022年10月,团队正式发起临床试验招募,并随后实施全球首例遗传性耳聋患儿的基因治疗。之后,从大龄儿童到小龄儿童,陆续纳入多例患者完成基因治疗。目前最长的患者随访时间已达1年以上,患儿已经可以进行日常对话。

为贯彻落实《上海市促进基因治疗科技创新与产业发展行动方案(2023-2025年)》,眼耳鼻喉科医院成立“基因和细胞治疗中心”,开展耳聋、眼病和头颈肿瘤等基因和细胞治疗。

眼耳鼻喉科医院舒易来教授、李华伟教授、王武庆教授以及哈佛大学医学院陈正一教授、东南大学柴人杰教授为本文的共同通讯作者。眼耳鼻喉科医院的吕俊博士、王会博士、程晓婷主治医师、陈玉鑫助理研究员以及王大奇助理研究员为本文的共同第一作者。

原文链接:[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)02874-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)02874-X/fulltext)

来源:眼耳鼻喉科医院

2023年度“一健康基金”颁奖

2023年度“一健康基金”1月16日颁奖。当天恰逢“一健康基金”创始人、中国工程院院士闻玉梅90岁生日,校党委书记裘新通过视频向闻玉梅致以生日祝福。

“一健康基金”由闻玉梅院士、宁寿葆教授夫妇于2013年1月16日发起成立。在2023年,她又用自己积攒的50万元设立“一健康”老年医学项目。现场,复旦大学校长、上海医学院

院长、中国科学院院士金力向闻玉梅颁发捐赠鸣谢牌,并与她共同切开蛋糕。

袁正宏代表“一健康基金”管理委员会汇报2023年度“一健康基金”的工作。现场颁发2023年度“一健康基金”优秀本科生奖、优秀研究生奖、病原生物专业新生奖、《微生物与感染》优秀论文奖、优秀教师奖。

文:李雪娇 张欣驰

运动损伤保护取得新成果

史上最著名的过度运动损伤事件是古希腊通信兵Philippides。为了将希腊军队在马拉松战役中的胜利消息尽快传递到雅典,连续奔跑42.195公里,在完成使命后因机能耗竭而死去。Philippides的死亡和后续经常发生的过度运动损伤案例提出一个重要的科学问题:机体内是否存在过度运动感知和对应的抑制系统?数世纪来虽有大量研究,但依然没有明确答案。

1月2日,赵世民教授/徐薇研究员合作在Cell Research杂志发表题为“Hypoxia Induces Mitochondria Protein Lactylation to

Limit Oxidative Phosphorylation”的封面论文,发现线粒体蛋白质乙酰化修饰被肌肉细胞低氧激活,表征运动程度,并通过抑制线粒体氧化磷酸化预防过度运动损伤。该研究发现在动物模型中得到验证。

附属妇产科医院/代谢与整合生物学研究院赵世民教授、生物医学研究院/附属第五医院徐薇教授为论文共同通讯作者,附属妇产科医院博士后毛云子、张娇娇、周倩、何吓涕为共同第一作者。

原文链接:<https://doi.org/10.1038/s41422-023-00864-6>

文:林彦

揭示溶瘤病毒耐药的干预策略

束敏峰团队1月2日在Nature Communications上发表研究论文“Overcoming therapeutic resistance in oncolytic herpes virotherapy by targeting IGF2BP3-induced NETosis in malignant glioma”,揭示了溶瘤病毒耐药的关键分子机理及其干预策略。

该研究通过一系列药物筛选,发现溶瘤病毒诱导的NETosis是阻碍其溶瘤潜能的关键

检查点,提出靶向NETosis作为克服溶瘤病毒治疗耐药性的全新策略。

该论文的通讯作者为束敏峰(复旦大学基础医学院)和陈菊祥(海军军医大学附属长海医院神经外科),第一作者为复旦大学基础医学院2019级博士研究生代玮玮。

原文链接:<https://www.nature.com/articles/s41467-023-44576-2>

来源:基础医学院

援外上医人续写新时代大爱

第196批援摩洛哥中国医疗队-塞达特分队近日发来视频,祝福祖国人民新春愉快。

2023年10月27日,医疗队启程前往万里之外的北非摩洛哥,执行援外任务。这支队伍中有6名复旦上医人,他们是儿科医院中级烹调师罗会山、眼耳鼻喉科医院麻醉科主治医师徐睿、肿瘤医院胰腺外科主治医师肖志文、华山医院骨科副主任医师高堪达、妇产科医院妇产科主治医师王珏、中山医院骨科主治医师姜介琦。

三个多月来,援外医疗队员们坚决贯彻习近平总书记“给援中非中国医疗队”回信精神,坚守岗位,踔厉奋发,勇毅前行,以实际行动大力弘扬“不畏艰苦、甘于奉献、救死扶伤、大爱无疆”

的中国医疗队精神。

面对陌生的环境和有限的医疗条件,医疗队员们迎难而上,用心用情守护当地患者生命健康。华山医院骨科副主任医师高堪达说:“我们虽然身处非洲大陆,但我们的一举一动却代表着中国人和中国形象,同时也离不开国内单位师长、家庭和摩洛哥华人华侨的关心和支持。”

展望新的一年,队员们将继续尽心竭力做好援外医疗工作,造福更多当地民众,架起中摩两国友谊之桥。以仁心仁术续写新时代新征程的大爱与担当,为构建人类卫生健康共同体作出更大贡献。

来源:第196批援摩洛哥中国医疗队-塞达特分队

图片新闻



复旦大学细胞免疫治疗临床研究中心工作会议2月5日下午在浦东医院召开,复旦大学校长、上海医学院院长金力,浦东新区人民政府副区长张娣芳共同为复旦大学细胞免疫治疗临床研究中心揭牌。至此,浦东医院依托复旦大学已经成立了三大中心,即复旦大学大动物实验中心、复旦大学上海医学院药物临床研究(浦东)中心以及复旦大学细胞免疫治疗临床研究中心。

复旦大学挂靠浦东医院成立复旦大学细胞免疫治疗临床研究中心,旨在集聚复旦大学学科和人才优势,致力于细胞与基因治疗领域的转化和临床研究。同时进一步探索复旦大学细胞免疫与基因治疗临床科研复合型人才的新模式,并以此为契机,为浦东新区引领区的建设和“第一个复旦”做出新贡献。

来源:附属浦东医院