

# 克隆性造血相关基因突变可增加冠心病风险

**本报讯** 近日, *JAMA Cardiology* 杂志发表了中国科学院院士顾东风和中国医学科学院阜外医院教授鲁向锋团队一项有关克隆性造血相关体细胞基因突变与冠心病发生关系的研究成果。该成果首次在中国自然人群中构建了克隆性造血相关体细胞基因突变特征谱, 发现其会显著增加冠心病发生风险, 而且与先天炎症基因遗传风险呈现明显叠加效应。

## 首次系统描绘 CHIP 相关体细胞基因突变特征谱

遗传因素已被认为在冠心病的发展中起重要作用。近年来, 冠心病遗传风险的探索已从生殖细胞遗传突变拓展到体细胞突变。克隆性造血相关体细胞基因突变是指在健康个体中观察到的由于造血干细胞中血液肿瘤相关基因突变导致的外周血细胞克隆扩增现象, 由于其对健康的危害和程度不明, 因此称这一现象为不确定潜能的克隆性造血(CHIP)。

据了解, 该研究基于我国随访长达

20年6000余例自然人群队列, 通过靶向深度测序系统检测克隆性造血相关的90个基因以及冠心病相关的500余个基因变异, 构建了克隆性造血相关体细胞基因突变特征谱。

研究显示, 高达17.80%的个体携带CHIP突变, 尤其是观察到人群中携带着既往被忽略的小克隆突变, 相比一般克隆突变携带者呈现明显年轻化趋势。

## 首次揭示小克隆突变对冠心病的影响

由于测序方法深度限制, 既往通常将CHIP限定于变异等位基因分数(VAF)  $\geq 2\%$ 的突变。因此, VAF  $< 2\%$ 的小克隆往往被忽视, 它是否会影响冠心病的发生完全未知。

鲁向锋表示, 该研究基于靶向深度测序方法(深度达916), 检测到VAF为1%和0.5%的灵敏度分别为99%和84%, 因此可以观察到  $0.5\% \leq \text{VAF} < 2\%$ 的小克隆CHIP突变。

研究结果表明, CHIP携带者相较于非携带者发生冠心病的风险将增加

42%, 且VAF越大, 冠心病风险越大, 尤其是TET2基因的突变最高可增加近300%的风险。值得注意的是, 在年轻人中占比更高的小克隆突变也可增加33%风险。

## 首次揭示先天遗传风险对CHIP效应的影响

随后, 研究人员利用团队既往开发的东亚人群冠心病多基因风险评分(PRS)评估个体冠心病先天遗传易感性, 并结合CHIP评估了先天及后天遗传变异对冠心病的协同作用。

研究发现, 发现先天遗传高风险人群同时携带后天体细胞突变, 冠心病风险将升高120%, 而当先天遗传风险较低时, 体细胞突变导致的冠心病风险将被完全抵消。进一步证实发现这一现象主要来自于炎症基因的作用, 即当从多基因风险评分中去除炎症通路相关遗传变异后, CHIP导致的冠心病风险在不同遗传风险人群中的作用差异将被消除。

据了解, 后天获得的克隆性造血相关体细胞突变主要受到衰老和环境因

素的影响, 其对心血管疾病的作用尚不完全清楚。该研究系统揭示了后天体细胞突变在中国人群的分布特征, 其发生率从30岁开始逐步攀升, 提示早期检测对心血管疾病高危人群筛查和早期防控具有重要价值。

“研究揭示的先天和后天遗传变异对冠心病联合效应, 有望进一步提升心血管疾病高危人群的识别及风险分层能力。”顾东风表示, 此项研究为全面了解中国人群中CHIP的分布及其与冠心病的关系奠定基础, 并为个体化冠心病防控策略的制定提供依据。特别是针对携带小克隆CHIP突变的人群呈现明显年轻化趋势, 应实施早期干预, 这对阻止克隆扩增、延缓或预防冠心病的发生具有重要的公共卫生学意义。

据悉, 顾东风、鲁向锋为论文共同通讯作者, 北京协和医学院博士研究生赵坤和沈翔翔为论文共同第一作者。

(张思玮)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.5095>

# 《柳叶刀》: 耳聋基因治疗开启新时代

**本报讯** 近日, 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院领衔在《柳叶刀》发表了题为《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。复旦大学附属眼耳鼻喉科医院教授舒易来、李华伟、王武庆以及哈佛大学医学院教授陈正一、东南大学教授柴人杰为论文共同通讯作者。

该研究在国际上首次证明了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, 开启了耳聋基因治疗新时代。

数据显示, 全球约有2600万先天性耳聋患者, 其中60%与遗传因素相关。常染色体隐性遗传性耳聋9 (DFNB9) 由OTOF基因(表达耳蜗蛋白)突变导致, 占遗传性耳聋的2%~8%。DFNB9是听神经病的一种类型,

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%。这类患者通常表现为重度、极重度或完全听力损失和言语障碍, 但临床上尚无治疗遗传性耳聋的药物。

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。它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, 从根本上恢复或改善耳聋患者听力。

腺相关病毒(AAV)是目前最常用的基因治疗递送载体, 然而OTOF基因超出了单个AAV的装载容量。为了攻克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。

“打个比方, 一辆车搬不动它, 需要

两辆车一起搬, 药物注入人体后, 这两辆车需要合并起来, 形成一个完整的基因发挥作用。”舒易来说。

AAV1-hOTOF是一种针对DFNB9的基因治疗药物。研究团队前期在小鼠模型和非人灵长类动物模型中验证了该药物的相关安全性和有效性, 随后开展了单中心临床试验。2022年10月, 该团队正式发起临床试验招募, 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。

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。

据悉, 这是全球第一个取得疗效的耳聋基因治疗临床试验, 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。《柳叶刀》提示AAV1-hOTOF基因治疗是一种针对DFNB9患者安全且有效的创新型疗法。

(陈祎琪)

相关论文信息:

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02874-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02874-X)



图片来源: 摄图网