

基因治疗重建先天性耳聋患者听觉中枢皮层功能

本报讯 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院主任医师舒易来、李华伟、孙珊团队牵头,联合南方科技大学教授陈霏团队、复旦大学附属儿科医院主任医师徐秀团队,首次在中枢层面证实了基因治疗后听觉通路功能的重建,揭示了基因治疗后听觉皮层的动态神经重塑过程及儿童发育变化,为先天性耳聋的精准化治疗策略提供了关键科学依据。近日,相关研究发表于《自然-人类行为》。

数据显示,每 1000 例新生儿中约有 1 至 3 人患先天性耳聋,目前全球有 2600 万名患者,且无任何上市的治疗药物。OTOF 基因(表达耳畸蛋白)致病突变可导致常染色体隐性遗传性听力损失 9 型(DFN9),通常表现为先天性、语前性的重度至完全听力障碍。

近年来,基因治疗作为一种基于病因的新型治疗方式,在听力障碍治疗中展现出巨大潜力。2022 年,全球首例



图片来源:Pixabay

先天性耳聋患者基因治疗在复旦大学附属眼耳鼻喉科医院成功完成,首批多例患者恢复了自然听力,并恢复了言语能力。最早一例迄今已有 2 年 5 个月,听力稳定改善。2024 年该成果发表于《柳叶刀》。

先天性耳聋受试者接受基因治疗后,经历从听力障碍到恢复、言语功能

fNIRS 结果显示受试者的听觉皮层在受到音乐和言语刺激时激活率显著提升,特别是在前颞叶、颞顶叶区域,提示听觉通路功能重建,听觉皮层对不同类型声音的处理功能逐渐恢复。

EEG 数据则显示,受试者基因治疗后 3 个月和 6 个月的静息态 EEG 的 β 频段功率相较基线时显著增加,主要在

从无到有的过程,然而其听觉相关皮层的变化尚不清楚。因此,研究人员使用功能性近红外光谱(fNIRS)、脑电(EEG)以及发育量表接受 OTOF 基因治疗的患者进行了系统观测和分析。

研究团队发现,经过基因治疗后,

双侧颞叶与前额叶。失匹配负波(MMN)波形最早在基因治疗后一个月可被识别,3 个月所有受试者均可观察到 MMN,其中 3 个月和 6 个月的 MMN 振幅显著增高。受试者的综合发育水平,特别是听力/语言量表评分在基因治疗后也有所提高。此外,听力/语言量表评分与静息态脑电图 β 频段功率呈显著正相关,支持其在疗效评估生物标志物方面的潜力。

研究团队表示,这项研究揭示了基因治疗对听觉神经和儿童发育的影响,证明了先天性听力损失受试者基因治疗后皮层变化以及发育水平的提高,为该领域研究提供了新的视角和依据,有助于推动基因治疗在耳聋治疗中的进一步发展和应用。

(江庆龄)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41562-025-02184-8>

科学家揭示跨组织多细胞协同模式

本报讯 中国科学院院士、北京大学生物医学前沿创新中心研究员张泽民团队聚焦组织层面的多细胞协同模式,创新性提出“跨组织细胞模块”科学概念,并建立了一套识别细胞模块的计算框架。研究整合大规模单细胞转录组公共数据,系统识别出跨组织细胞模块,并深入剖析其时空动态特征、内部调控关系、功能表型关联以及在肿瘤进展过程中的动态重塑过程。近日,相关论文发表于《自然》。

张泽民表示:“这一成果为多细胞协同机制研究提供了新的理论框架和分析工具,有助于深化我们对组织稳态与复杂疾病网络机制的理解。”

该研究将细胞模块概念形式化为细胞共现网络,并建立了用于识别细胞模块网络的计算框架 CoVarNet。依托构建的跨组织单细胞图谱,CoVarNet 共鉴定出 12 个具有特定细胞组成与组织分布特征的细胞模块。这些成果揭示了不同细胞模块在组织间的特异性分布模式及潜在功能关联,为进一步解析多细胞协同机制提供了结构化的基础框架。

此外,研究分析了细胞模块的空间分布和内部调控特征。细胞功能状态不仅由内在身份决定,也受到模块所处微环境的深刻影响。研究还分析了细胞模块与个体表型之间

的关联,揭示出多个具有生物学意义的模式。该研究从分子、细胞到多细胞网络层面揭示了机体衰老进程中的高度层级协调性。

该研究进一步探讨了多细胞协同模式在健康组织向肿瘤演变过程中的动态变化。分析显示,组织特异性的健康细胞模块在肿瘤进展中逐渐减弱,而一个跨癌种共享的肿瘤相关模块则呈现出一致增强的趋势。基于这一发现,研究者从多细胞协同角度提出了一个肿瘤进展的细胞网络模型。结果显示,不同癌种在演进过程中可能共享一套通用的微环境重塑路径,为理解癌症的共同机制提供了新的理论视角。

该研究系统描绘了人体在健康与疾病状态下的多细胞协同模式全貌,构建了一座连接细胞表型与组织功能的新桥梁。通过引入细胞模块概念及开发 CoVarNet 框架,研究不仅提出了识别多细胞协作结构的理论与方法体系,也为组织稳态调控、再生医学及疾病干预等领域提供了新的研究视角。与此同时,研究构建的大规模跨组织与泛癌种单细胞图谱将成为相关领域的重要数据资源。(崔雪芹)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-025-0905-3>

3-4

本报讯 武汉大学公共卫生学院与泰康生命医学中心教授廖小平、田剑波团队在肿瘤研究领域取得突破。相关研究成果近日发表于《癌症发现》。

研究团队收集了 102 名患者的 142 份多阶段样本,集齐从健康到癌变各阶段的“样本拼图”。他们运用单细胞转录组测序、单核多组学测序、空间转录组分析等手段,精细勾勒了结直肠癌进程中的细胞异质性,识别出 48 种细胞亚群及其分子动态变化,绘制出细胞动态交互网络图谱。研究发现,随着病变推进,细胞间“交流”越发频繁无序,信号通路也从维持稳态“倒戈”为促炎、助推肿瘤增殖,为发病机制剖析与早期干预指明方向。

研究团队开创性构建了结直肠癌单细胞表达数量性状位点(sc-eQTL)图谱,涵盖 28 种细胞亚型,精准鉴定出 16833 个关联对,超 76%的位点具有独特细胞类型特异性,远超传统组织水平研究“视野”。将 sc-eQTL 与大规模全基因组关联研究(GWAS)整合,研究人员挖掘出细胞特异性功能易感区域与致病基因。基于 sc-eQTL 构建的单细胞水平多基因风险评分(PRS)模型,在跨种族、多中心的大规模数据集验证中被证实非常有效,为精准防癌、早期筛查、高危识别筑牢根基。

此外,通过深入探究关键位点 rs4794979,研究人员发现它显著提升了患癌风险。从分子层面看,该位点通过复杂调控,一方面诱导正常成纤维细胞“黑化”,使其变身为促癌细胞增殖的癌相关成纤维细胞;另一方面营造免疫抑制微环境,助力肿瘤细胞逃逸。

(李思辉 刘时源)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-24-1561>

解开结直肠癌早期「密码」