新研究证实耳聋基因治疗序贯再给药安全有效

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/40633.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

新研究证实耳聋基因治疗序贯再给药安全有效。复旦大学附属眼耳鼻喉科医院教授舒易来团队联合李华伟、陈兵团队，系统评估了预存中和抗体下，腺相关病毒（AAV）介导的耳聋基因治疗对侧耳序贯再给药安全性与有效性的研究，为先天性耳聋标准化双侧序贯治疗体系奠定了重要的基础研究和临床证据。6月26日，相关研究成果发表于《自然-医学》。

先天性听力损失是最常见的出生缺陷之一，全球约2600万人受累，约60%的病例由基因突变所致。目前先天性耳聋的治疗以助听器、人工耳蜗为主，虽能部分补偿听力，但无法从根本上纠正遗传和分子病因，也无法恢复自然听力。

由OTOF基因突变引起的常染色体隐性遗传性耳聋9型（DFNB9）是导致先天性重度、极重度至完全耳聋的核心致病亚型之一。复旦大学附属眼耳鼻喉科医院团队长期深耕耳聋基因治疗领域，攻克了一系列关键技术难题，研发出安全有效的OTOF基因治疗药物体系。目前已接受治疗的患者多为单侧给药，恢复对侧耳听力是该类人群的临床需求。但AAV首次给药后，机体免疫系统会识别其衣壳并诱导产生抗AAV中和抗体（NAbs），大幅抑制外源治疗基因的转导效率，显著削弱二次给药的治疗获益。

为明确高滴度循环NAbs下对侧耳再给药的可行性，研究团队在Otof基因敲除小鼠模型中，于首次AAV-hOTOF给药后第4周，即血清NAbs滴度达峰值时进行对侧耳再给药，系统评估了听力恢复效果及内耳免疫应答特征。此外，团队在外周循环NAbs达峰值滴度时实施对侧耳再次给药，持续随访26周监测双耳听觉脑干反应（ABR）。结果显示，二次给药耳听力阈值恢复水平与单次给药组无显著差异，双侧耳蜗Otoferlin蛋白表达丰度相近。

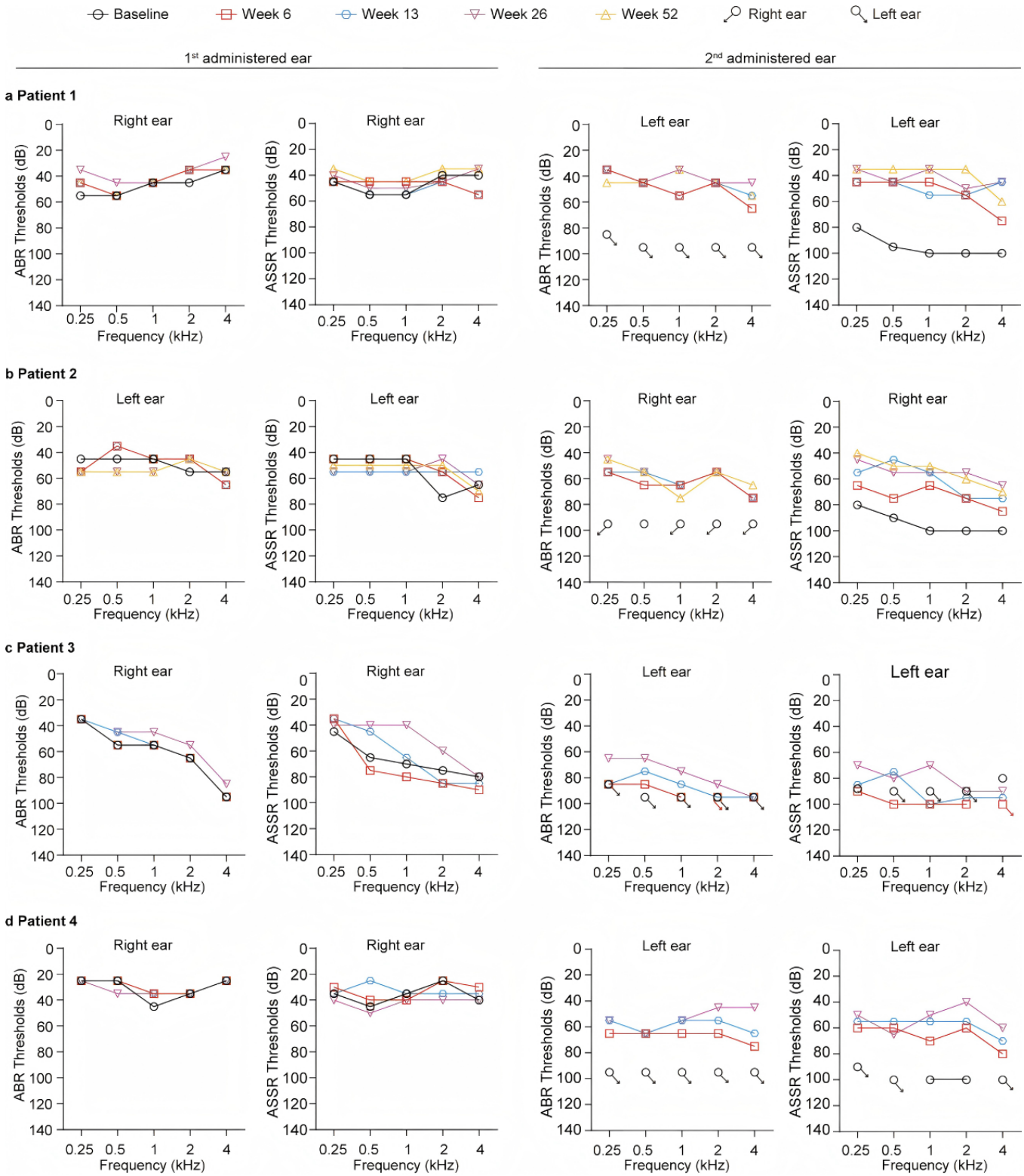
进一步地，研究团队探究了双耳序贯给药后的内耳局部免疫状态。在单侧耳注射AAV-hOTOF后四周，血清中存一定数量NAbs时，耳蜗淋巴液中未检测到NAbs。在对侧耳给药后24小时，双侧耳蜗组织内CD45+白细胞、B220+/CD138+浆细胞、CD4+/CD8+T细胞等外周来源免疫细胞浸润水平极低，Il1b、Tnf等促炎因子也未见显著升高。

在动物实验验证的基础上，研究团队纳入4例已接受单侧AAV-hOTOF治疗的DFNB9患儿（年龄2.2至3.4岁），其再次给药前的基线血清NAbs滴度范围覆盖中至高抗体水平。所有患儿对侧耳均接受与首次给药相同剂量的AAV-hOTOF注射，随访时间26至52周。主要终点为给药后6周内剂量限制性毒性的发生情况，次要终点包括安全性与听觉功能改善。

结果显示，4例患者均未出现剂量限制性毒性和严重不良事件。疗效方面，再给药侧耳的平均ABR阈值从基线>95 dB分别改善至第26周的43 dB、63 dB、80 dB和53 dB；首次治疗侧耳的听力保持

稳定或略有提升。言语、空间和听觉质量量表-
父母版评估显示，所有患者的声源定位能力均获得不同程度改善。

舒易来表示，本研究首次证实，即使存在较高滴度的循环NAbs，AAV介导的基因治疗再次给药至对侧耳仍可安全、有效地实现听力恢复。这一发现突破了AAV介导的基因治疗重复给药的核心障碍，将先天性耳聋AAV基因治疗的临床干预体系从单一单侧给药、同步双耳给药拓展至双侧序贯给药新模式，构建了单侧→双侧同期→双侧序贯给药的全场景临床治疗体系，为先天性耳聋的双侧序贯基因治疗提供了可行的临床路径。（来源：中国科学报 江庆龄）



患者再次给药后双耳听力（ABR和ASSR）检测结果。研究团队供图

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41591-026-04505-4

作者：舒易来等 来源：《自然—医学》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发