

市重大传染病与生物安全研究院依托复旦上医推进系统化建设

与病毒赛跑，加速传染病防控关键技术攻关

“

新冠肺炎疫情仍在全球蔓延，“奥密克戎(Omicron)”这一新冠变异毒株的出现再度拉响疫情警报。全球抗疫形势严峻的当下，在上海，有这样一群人，不断与病毒赛跑，为上海乃至全国的精准防疫提供有力支撑，这就是上海市重大传染病和生物安全研究院的“抗疫战队”。研究院由上海市人民政府和复旦大学共同建设，依托复旦大学上海医学院进行系统化建设，实行理事会领导下的院长负责制，复旦大学上海医学院副院长吴凡担任研究院院长。



应天雷和洪佳旭团队开发出新的药物平台

被称为“魔法导弹”的抗体药物已广泛应用于临床，但全长抗体在临床应用面临分子尺寸大所导致的渗透性低等问题。一般认为，通过改造抗体，使用抗体片段等可避免全长抗体的固有缺陷，其中备受瞩目的就是Fab类抗体药物。截止目前，临床上已有多款Fab类抗体药物批准上市，比如治疗老年黄斑变性患者非常有效的雷珠单抗。尽管如此，Fab类抗体药物的不足之处也很明确，片段化的设计使其稳定性问题成为一项巨大挑战，后者限制了Fab类抗体药物的应用。

近日，来自复旦大学基础医学院医学分子病毒学教育部/卫健委重点实验室与上海市重大传染病和生物安全研究院的应天雷教授团队、复旦大学附属眼耳鼻喉科医院洪佳旭副主任医师团队合作，尝试工程化改造Fab，开发了具有更强稳定性的新一代人工合成抗体药物平台，并在眼科常见病角膜炎新生血管和脉络膜新生血管两种模型上验证了其有效性，相关研究成果发表在Small Methods期刊上。

研究人员通过计算机辅助分子设计及同源建模，发现IgG1 CH3-CH3同源二聚体与CH1-CL异源二聚体间具有高度的结构相似性。与此同时，CH3-CH3同源二聚体界面之间的相互作用远强于CH1-CL异源二聚体界面之间的相互作用。因此，该研究团队将Fab上的CH1和CL结构域均替换成IgG1 CH3结构域，并选取天然抗体氨基酸序列作为抗体可变区与恒定区CH3之间的连接器，构建一种全新的人工合成抗体形式FabCH3。

本研究描述的人工合成抗体FabCH3可以作为新一代抗体药物开发的通用平台，用于设计和研发稳定性更高、亲和力更强的新结构抗体药物。复旦大学基础医学院王春雨博士和复旦大学附属中山医院杨振霖博士为研究论文第一作者，复旦大学基础医学院和复旦大学附属眼耳鼻喉科医院为并列第一作者单位，复旦大学基础医学院应天雷教授、复旦大学基础医学院吴艳玲博士以及复旦大学附属眼耳鼻喉科医院洪佳旭副主任医师为研究论文通讯作者。

据了解，复旦大学上海医学院近年来大力鼓励基础院系与其附属医院合作，围绕临床的痛点问题展开科技联合攻关，以此驱动学科建设与发展，推动前沿医学科技创新研究和成果转化。在后续工作方面，研究团队将积极寻求工业界和产业界转化的可能，以期早日将研究成果应用于临床。

来源/基础医学院

近日，记者探访上海市重大传染病和生物安全研究院，成立一年间，边建边研、与病毒赛跑，是这里的主节奏：在新冠病毒高效中和抗体、广谱抗冠状病毒药物靶点、新冠病毒疫苗研究、新冠肺炎疫苗接种策略、非药物干预措施等领域研究取得重要进展，在高水平学术刊物上发表文章55篇，多个成果转化正在推进；向上海和国家相关部门提交8期专报，收到国务院应对新型冠状病毒肺炎疫情防控联防联控机制综合组的感谢信……

作为落实上海“公卫20条”的重要举措，研究院成立之初就肩负特别使命。吴凡说，研究院正加速攻关传染病防控关键技术，为保障人民健康和城市公共卫生安全贡献上海力量。

研究院于2020年11月30日正式揭牌成立，主要核心骨干已投入本市新冠疫情防控和科技重点研究，围绕重大传染病病原学和生物安全研究及技术转化、重大传染病临床诊断和诊治、重大传染病与生物安全大数据与预警预测研究以及重大传染病与生物安全防控策略和政策研究四个主要研究方向边建边研，并在新冠病毒感染特征与致病机制研究、新冠肺炎流行病学研究等多个领域取得重要进展，为上海疫情防控工作取得阶段性成果贡献智慧。

建全链式共享平台

成立之初，研究院就定下五大核心任务：构建“全链式”科研平台，建立一支国际一流、长期从事传染病和生物安全的研究队伍，形成科研联合攻关新模式，建设重大传染病和生物安全创新型人才培养基地，构建直通国内外开放的合作体系。

血液、尿液、脑脊液、咽拭子、组织、核酸等多种标本类型，在-80℃系统实现全自动样本存

取，达到百万级存储量。此外，与实体样本有关的临床诊疗、伦理审批、知情同意等健康相关信息也一起智能化存储与管理。

在研究院建设中的“基于传染病病例的队列生物样本库”与“基于生命全周期的自然人群队列生物样本库”，来自临床研究、科研院所，针对新冠肺炎、季节性流感和禽流感、艾滋病等严重威胁全球公共卫生安全和我国人民健康的新发、重大传染病的生物标本，实现了系统化、标准化、规范化、智能化的样本管理与共享。

为支撑上海和国家公共安全体系而生的研究院已成立一年，技术能力更强的全链式共享平台逐步建立，更多元自由的协作机制和氛围让科研团队迅速、顺畅地开启探索。

提供防控决策依据

如何实现科研人才快速集聚？研究院创新科研人员双聘体制机制，整合全市重大传染病和生物安全领域的科研力量，打造“上海协作平台”，为疫情防控决策提供科学依据，在多次疫情处置中得到采用。

如研究院承担的市政协《公共卫生应急管理体系建设》重大调研课题，研究团队走访了多个委办局，比对国内外不同城市的公共卫生应急管理体系建设，认为上海基本实现了：统一指挥、专常兼备、上下联动、反应灵敏。课题主要负责人、研究院双聘PI罗力教授说，在实施常态化防控后，上海的历次疫情，做到了快速响应、精准防控，体现了“上海速度”和“上海精度”。

谈及下阶段防疫策略，罗力认为，通过限制入境人数、降低防控成本来助力疫情防控的策略，成效明显，但非长久之计，“我们团队正在观察研究，以期拿出适应新情况、解决新问题的疫情防

控新常态策略。”

加速打造研究平台

复旦大学上海医学院有两层楼面部署着研究院的“基础设施”——重大传染病和病原生物安全研究平台，包括病原体高通量测序组学平台、生物安全综合检测实验室(BSL2+/3)和高致病性病原生物样本库。

“这三个平台相互支撑，为各项科研工作提供了坚实的保障。”负责平台建设的蔡启良教授介绍，比如结合第二代和第三代高通量测序，提升检测精度和效率，降低成本；BSL2+/3实验室可保证生物安全环境下进行感染动物免疫细胞亚群、活体水平组织器官病变分析、体外感染细胞和污物表面等生理状态病原体颗粒的超高分辨率可见光或荧光可视检测，实现活体高深度和全景式扫描；高致病性病原样本库侧重于建立符合生物安全要求的病原样本库、标准菌种库、毒种库、感染细胞株库，保证病原生物学样本、毒株和细胞株的标准化、可追溯性以及重复性等。

科技利器相继问世

受命建于新冠疫情紧急之时，该研究院的最大特点便是“边建边研”。一年来，研究院深刻落实“从快从早”，已研发多个具有自主知识产权的“科技利器”。

在研究院，多重呼吸道病原体荧光PCR检测方法、基因芯片、宏基因组测序等分子诊断方法相继问世，其中包括新冠病毒的检测试剂。在研究院双聘PI、复旦大学附属中山医院呼吸科与危重医学科主任宋元林看来，市场上常见的检测试剂盒有不少未能满足临床需求的地方，要么检测时间长，要么价格高，或更多PCR只能检测少数临床常见病原微生物。

宋元林团队联合中山医院检验科主任郭玮团队，与伯杰公司联合研发的38联检测PCR试剂盒可在4小时内完成对既定38种呼吸道病原体的检测，涵盖临床常见99.9%的真菌、结核、细菌、病毒等病原微生物，不仅适用于临床检测，也可进行大规模流行病学调查。该成果已实现转化，并在进一步临床验证中，初步结果显示具有较好的敏感性和特异性，且价格较低。

参与全球健康治理

研究院的建设目标之一是构建直通国内外开放的合作体系，参与全球健康治理，贡献“上海力量”。

作为研究院的双聘PI，复旦大学公共卫生学院流行病学教授王伟炳团队在输入性风险预测、全球性疫情防控干预措施效果等研究领域已取得不少成果。

新冠病毒是否会像“非典”一样在夏天消失？去年春天，王伟炳团队从全球水平层面探究了8个国家202个地区的平均气温、平均最高气温、平均最低气温、相对湿度和紫外线与累计报告病例数和新冠病毒基本再生数(R0)的关系。成果最终报送上海市政府并建议：不能依靠春季回暖来抑制病毒的传播，建议继续执行适度严格的疫情防控措施。此后越来越多研究也证实了这项发表在《欧洲呼吸学杂志》上的“中国智慧”。

据悉，“十四五”期间，研究院还将引入一批具有国际影响力的科学家、创新型顶尖科技人才，由此，实现关键核心技术瓶颈的突破和能力的“双提升”，形成重大突发传染病应对能力的闭环建设，构建高效能、一体化的协同创新体系，打造“上海平台、全国网络、国际联盟”。

来源/上海市重大传染病和生物安全研究院