

《自然》主刊发表栗硕团队宏基因组突破成果

公共卫生学院栗硕教授团队与合作者运用前沿交叉研究方法,揭示多种哺乳动物宏基因组数据中的病毒基因组组成、生态学特征与跨物种传播规律,在“同一健康”理念下为构建人-动物-环境一体化多维度新发传染病预测预警体系奠定重要数据基础。成果于北京时间9月4日以题为“Farmed fur animals harbor viruses with zoonotic spillover potential”的研究长文在《自然》杂志(Nature)发表。

聚焦养殖哺乳动物发现潜在“风险”病毒

21世纪以来,人类多次经历由动物源新发传染病原引发的大流行疫情。2014年西非埃博拉病毒疫情、2015年寨卡病毒在南美暴发并蔓延全球,以及近期起源非洲的猴痘疫情等,接连不断地给全球公共卫生体系带来严峻挑战。

据报道,超过70%的人畜共患疾病源自野生动物。随着全球城市化进程加速,密集的城郊人口、集约化养殖、便捷旅行及环境变化等社会生态因素促使新发传染病频发。这些传染病常由动物引发,并在人畜密切接触、非洲南美洲一些卫生条件不佳的地区显现,公共卫生防线前置需求迫在眉睫。

尽管先前大量碎片化的研究提示部分养殖哺乳动物具有携带人兽共患病毒的潜力(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28284614/>),但哺乳动物种类繁多,除传统家畜外,缺乏对其他养殖哺乳动物多地域、多类群、跨物种等不同维度内的综合病毒组挖掘与跨尺度信息整合研究。当前这些动物的病原生态学及流行病学数据存在较大空白,制约了新发传染病疫情的精准防控。

“我们的研究希望填补当前对动物携带微生物的认知空白,尤其是养殖哺乳动物。”栗硕表示,大多数人类病毒都源自动物传播,但究竟哪些动物携带何种病毒、这些病毒未来是否会人类构成潜在威胁,目前仍存在较大不确定性。“如果能提前监测和预报这些病毒,并部署包括疫苗研发在内的综合防控措施,这对于新发传染病关口前移,保障人类健康至关重要。”

团队对来自5个动物目的哺乳动物进行了系统的宏基因组研究,鉴定了125种病毒基因组,其中39种可推定为新的病毒种,丰富了养殖哺乳动物携带病毒的种类。使用生态学地理分布、进化动力学、公共大数据等多学科交叉方法,团队遴选出诸如病毒、盖塔病毒等多种频繁发生“宿主跳跃”的潜在“风险”病毒,解析其跨物种传播规律,并从空



■ 课题组研究生努力突破研究瓶颈

间聚类、动物类群、种群、组织等多维度揭示了潜在“风险”病毒的生态学与流行病学特征。

多学科交叉寻找病毒检测分析新方法

下一代测序技术的成熟推动了全球基因组学的挖掘与共享进程,在既往的组学研究中,研究人员通常按物种或采样地点进行混样,从而初步解析病毒多样性。然而,传统的混合样本测序无法清晰揭示个体之间或生态系统中不同组成部分之间的关系,还存在样本主要集中于粪便、难以区分环境污染等问题。此外,低丰度病毒面临基因组碎片化、片段化的挑战,混合样本难以实现病毒片段的精准分类,大大制约了病毒基因组的获取。

针对这些局限,团队设计了单组织单样本的建库策略,实现了在个体水平解析病毒共感染以及更灵敏的挖掘低丰度病毒。研究在166个单组织文库里鉴定到2种以上的病毒,发现星状病毒、细小病毒等与其他病毒频繁发生共感染。通过对低丰度病毒片段的精准拼接,避免了真阳性病毒因丰度阈值而被过滤,实现了多个病毒的90%基因组完成度。

“我们采用的新方法可以精确地在个体层面解析病毒共感染状况,并能更灵敏地检测低丰度病毒,揭示出动物组织器官、个体乃至群体间的多层次病原分布情况,从而获得更为丰富和高分辨率的数据。”栗硕介绍。这意味着研究人员能获得更加细致的分析结果,进行更深入的统计学分析,从而揭示不同尺度上的病原生态学问题。

研究团队的跨学科交叉研究方法,为其他新发病原体的风险评估树立了范例,为构建多维度新发传染病风险评估体系奠定了基础。这不仅对公共卫生领域产生深远影响,同时也为病毒学、生态学等相关领域提供了新的研究视角和方法指引。

在将近三年的研究过程中,团队面临的最大挑战在于海量宏基因组数据的处理与分析。

“分析这些数据需要过硬的生物信息学能力。我们要从海量的原始数据中筛选出病毒信号,并确定哪些是真正的病毒序列。”栗硕带领团队构建高效的一体化宏病毒组注释管道,用于数据清洗、病毒识别和生物信息学分析,成功攻克这一难题。

丰富病毒本底数据,为新发病毒预测预警提供支撑

研究获得的病毒数据,丰富了哺乳动物的病毒本底数据,通过揭示养殖哺乳动物体内病毒的复杂组成,探索病毒跨物种传播的潜力,该研究强调了将公共卫生安全防线前移的重要性。

“现阶段潜在风险病原体并没有公共卫生风险,但对于那些在动物中已经表现出较高流行趋势的病原体,应当加强其在动物中的监测和防控。”栗硕表示,盖塔病毒已在我国多种养殖和野生动物中被监测到,具有频繁跨物种传播能力,应加强对盖塔病毒的监测并尽早储备动物疫苗,保障动物健康养殖以及预防其潜在跨物种传播风险。

近年来,栗硕团队致力于应用多学科交叉技术进行新发病毒综合防控研究。研究团队年轻而富有活力,论文的前三位共同第一作者均是课题组在读研究生。下一步,团队将继续聚焦于人和动物新发病毒的预测预报和综合防控研究,将病毒宏基因组等新技术与传统的流行病学数据、环境和生态因素相结合,并针对研究瓶颈按需求开发新的生物信息分析方法。

原文链接:

<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07901-3>

本报记者 殷梦昊
实习记者 丁超逸

背景链接

近年来伪狂犬、猴痘等病毒从动物向人类外溢引发新发传染病甚至全球大流行的频率正在显著增加,如何精准预测和预报动物源新发传染病是关系绿色健康养殖与公共卫生防控的重要科学问题。

原创产品获批三类医疗器械注册证

由工程与应用技术研究院(下文简称“工研院”)生物医学工程技术研究所常务副所长、附属华山医院放射科学术带头人耿道颖教授团队牵头研发并成功转化的科研成果“颅内动脉瘤磁共振造影图像辅助检测软件(AIneurysm)”近日正式获批中国国家药品监督管理局(NMPA)三类医疗器械注册证。AI加持之下,该产品将辅助医生快速、精准救治患者,提高颅内动脉瘤的诊疗效率。

此次获批的注册证为国内首张由高校主导、临床医生牵头研发的颅内动脉瘤磁共振AI三类医疗器械注册证。这项重要成果的落地与转化,标志着学校“医工结合”全链条创新探索取得原创性重大突破。

“颅内动脉瘤磁共振造影图像辅助检测软件提升动脉瘤检出率10%,诊断效能由82%提高到94%,每例阅片时间缩短60%,不仅诊断效率大大提高,而且敏感性及特异性均高于医生组。此外,软件的操作界面也简单友好,符合医生现有的工作流,对医生来说只需要3分钟即可完成培训快速上手。”耿道颖说。

颅内动脉瘤具有发病率高、致残率高、死亡率高的“三高”特点,因此又有“颅内炸弹”之称,在临床诊疗上面临着早检查、早诊

断、早治疗的“三早”需求。因受限于影像设备及影像医生的水平,临床中存在大量误诊、漏诊,针对颅内动脉瘤研发一款智能诊断辅助系统已刻不容缓。

从2019年立项,到2023年7月完成临床实验,再到2024年取得三类注册证,经过6年努力,团队走通从0到1的产学研用创新全链条,并掌握了自主研发的人工智能核心算法。

颅内动脉瘤磁共振造影图像辅助检测软件对颅脑磁共振造影图像的显示、处理、测量和分析,对3mm及以上颅内动脉瘤辅助检测可提示疑似颅内动脉瘤患者,助力医生进行有效检测,同时量化分析动脉瘤区域,给出相关建议。

“我们的产品不仅让医生的诊断效率大大提高,而且敏感性和特异性都高于医生组。”耿道颖说,注册前全国多中心、回顾性临床试验结果表明,该软件提升动脉瘤检出率10%诊断效能由82%提高到94%,每例阅片时间缩短60%,且上手简单,3分钟即可完成培训。

据悉,除颅内动脉瘤磁共振造影图像辅助检测软件外,还有9款智能诊断辅助系统正在耿道颖所带领的智慧医学影像实验室中进行平行研发。

本报记者 祈 金

神经调控与脑机接口研究中心揭牌

复旦大学神经调控与脑机接口研究中心(以下简称“脑机中心”)8月3日正式揭牌。立足科技前沿,中心将致力于服务神经调控与脑机接口领域国家重大交叉融合战略需求,打造神经调控与脑机接口原理探索、颠覆性技术突破与医疗健康应用新质生产力创新引擎。

中心将发挥复旦综合性研究型大学和附属医院优势,依托类脑智能科学与技术研究院,联合脑科学转化研究院、脑科学研究院、大数据学院、集成芯片与系统全国重点实验室、附属华山医院、附属儿科医院、附属肿瘤医院共8家单位共同建设。

让聋人恢复听觉,让盲人重见光明,让瘫痪病人独立行走,让抑郁患者重获快乐,让残疾患者通过想象操控机器臂……从感知修复到运动控制,作为一种革命性人机交互方式,脑机接口技术绕过传统的外周神经和肌肉,直接在人脑与外部世界之间架起了全新的通信控制通道,为脑疾病治疗、有效恢复人们因疾病或外伤丧失的运动功能和交流能力提供可能,近年来广泛应用于医疗、康复、护理等领域。过去五年,学校在脑机接口领域共承揽了数十项国家科研项

目,成为国内引领该领域前进的一支重要力量。

面对即将来临的脑机接口产业爆发期,学校在神经工程、类脑智能和临床神经科学等交叉学科十余年研究积累的基础上成立脑机中心,旨在加速从机制探究、技术创新到临床与产业转化的步伐。中心不仅既是对学校脑科学相关资源的系统整合,也是对多学科交叉、产学研融合的全新探索。有别于研究院偏向基础研究的传统思路,脑机中心在临床应用和产业化方面展现出强劲动能。

脑机中心将在三个关键维度上发力。一是科研突破,目前确立神经损伤、难治性脑疾病治疗这两大主攻的研究方向。二是加速转化,将构建研发流程审评赋能、注册前置服务赋能、技术集成复用赋能、人才团队赋能、科技金融赋能五大赋能体系,实现发现与培育世界一流的神经科技创新企业的目标。三是人才培养。“从娃娃抓起”,设立“医工交叉探索”专项奖学金,鼓励不同院系、专业的学生两两配对形成小组,共同完成研究课题。第一期中,中心已对10组学生完成资助。

本报记者 殷梦昊
实习记者 葛近文