



主管单位:中国科学院
主办单位:中国科学报社
学术顾问单位:
中国人体健康科技促进会
国内统一刊号:CN11-0289

学术顾问委员会:(按姓氏笔画排序)
中国科学院院士 卞修武
中国工程院院士 丛斌
中国科学院院士 陆林
中国工程院院士 张志愿
中国科学院院士 陈凯先
中国工程院院士 林东昕
中国科学院院士 饶子和
中国工程院院士 钟南山
中国科学院院士 赵继宗
中国工程院院士 徐兵河
中国科学院院士 葛均波
中国工程院院士 廖万清
中国科学院院士 滕皋军

编辑指导委员会:
主任:
张明伟
夏岑灿

委员:(按姓氏笔画排序)
丁佳 王岳 王大宁 计红梅
王康友 朱兰 朱军 孙宇
闫洁 刘鹏 祁小龙 安友仲
吉训明 邢念增 肖洁 谷庆隆
李建兴 张思玮 张海澄 金昌晓
贺涛 赵越 赵端 胡学庆
胡珉琦 朱杰 钟时音 薛武军
魏刚

编辑部:
主编:魏刚
执行主编:张思玮
排版:郭刚、蒋志海
校对:何工劳
印务:谷双双
发行:谷双双
地址:

北京市海淀区中关村南一条乙3号
邮编:100190
编辑部电话:010-62580821
发行电话:010-62580707
邮箱:ykb@stimes.cn

广告经营许可证:
京海工商广登字 20170236 号
印刷:廊坊市佳艺印务有限公司
地址:
河北省廊坊市安次区仇庄乡南辛庄村
定价:2.50元
本报法律顾问:
郝建平 北京瀛礼律师事务所

院士之声

王晓东:

数字技术不能改变药品研发“游戏规则”

本报讯 近日,博鳌亚洲论坛2023年年会在海南召开。中国科学院外籍院士、北京生命科学研究所所长王晓东在会上表示,“目前已有许多人工智能技术被应用到药物研发等领域。这是一个令人兴奋的技术,但是我们在使用这个技术的时候比公众更加审慎。人工智能等新一代数字技术革命可以加速药品研发过程,但并不能改变‘游戏规则’,因为最基本的物理学、生物学难题并没有被解决。”

作为生物医药专家,王晓东对新技术总是保持着好奇,但也在谨慎而认真地探索。他是世界细胞凋亡领域的权威科学家,创办了北京生命科学研究所。2021年12月,他创办的企业

百济神州登陆上交所科创板,成为国内第一家在美国、中国香港、中国内地三地上市的创新药企。

王晓东指出,包括北京生命科学研究所所在内,许多科研机构、实验室以及企业都在利用最新的数字技术开展相关研究,现在可以做到在很短的时间内对化合物进行研究。他也留意到最近公众对ChatGPT等新一代人工智能技术的关注和讨论。他说:“每一个技术出现的时候公众都非常兴奋,但我们会关注新技术能够带来什么。”

王晓东表示,生物医药产业链条很长,每个步骤都必须精确,数字变革的确给生物医药领域的研究提供了更快的速度,可以帮助找到更明确的方向,

但并不能够改变“游戏规则”。

在这场主题为“生物医药创新与国际合作新路径”的分论坛上,王晓东还谈到目前医药领域比疫情之前做了更充分的准备。“我们在技术方面、在分销方面都做了更多的准备,如果再发生一次疫情的话,我相信中国会发出更强大的声音,因为我们有了更多的技术,包括疫苗、小分子抗体等。”

“在不确定的世界中,我们应该更加关注共同的目标。”他认为,新冠疫情给人们留下了惨痛的教训,再次证明病毒无国界、疾病无国界、全球变暖无国界,与其他行业相比,医药行业在加强国际合作上有着更好的基础。

(王林 任明超)

范先群团队:

揭示葡萄膜黑色素瘤免疫治疗新策略

本报讯 近日,上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科范先群院士团队在《分子研究》上发表论文。研究发现,葡萄膜黑色素瘤(um)细胞核程序性死亡配体1(PD-L1)比例升高,并通过转录激活早期生长应答因子1(egr1)表达,促进肿瘤血管新生;抗PD-L1免疫治疗联合组蛋白脱乙酰基酶2(hdac2)抑制剂减弱um的肿瘤血管生成。由此,该团队提出了一种新的抗肿瘤血管生成的治疗策略。

肿瘤免疫治疗是继化疗放疗、靶向治疗后,肿瘤治疗史上的第三次革命。其中,PD-L1是最为关键的肿瘤免疫抑制分子之一。肿瘤细胞膜表面上的PD-L1通过与微环境中T细胞膜上的程序性死亡受体1(PD-1)相互作用,抑制T细胞的增殖及其活化,从而介导肿瘤细胞发生免疫逃逸,使肿瘤细胞脱离控制而迅速生长、转移。近十年来,抗PD-1/PD-L1的免疫治疗已经在肿瘤治疗中取得了显

著成效。然而,um中抗PD-L1疗效不佳。在最大的多中心回顾性队列中,9个不同学术中心的58例转移性葡萄膜黑色素瘤患者接受抗PD-1或抗PD-L1抗体治疗,仅3.6%的um患者对治疗敏感,中位无进展生存期和总生存期分别为2.8和7.6个月,没有观察到生存期获益。

PD-L1可以进入细胞核,发挥非免疫检查点调控的促癌作用。研究发现,乳腺癌细胞膜上PD-L1的第263位赖氨酸可以发生乙酰化修饰。被hdac2去乙酰化的PD-L1可以经核孔进入细胞核,转录激活逃避免疫监视相关通路的基因表达,从而影响PD-L1阻断疗法效果,提示细胞核PD-L1具有重要的促癌功能,可能是抗PD-L1免疫治疗耐受的重要原因。但PD-L1在um中的分布特征和功能尚不清楚。

范先群团队多年来致力于葡萄膜黑色素瘤的临床治疗和基础研究。依托临床样本资源,研究人员首先发现um中细胞核PD-L1表达水平升

高,且与不良预后相关。进一步研究发现,细胞核PD-L1对um细胞的增殖和迁移能力无明显影响,但能显著促进细胞促血管化能力。这种现象的机制是什么呢?应用cut&tag和rna-seq联合分析,发现细胞核PD-L1可以转录激活促血管化因子egr1的表达。机制研究发现,细胞核PD-L1促进了p-stat3在egr1启动子区的结合,从而激活egr1表达。hdac2抑制剂能够恢复um中PD-L1的乙酰化水平,阻止其入核,从而降低egr1的表达,抑制um细胞促血管化能力。因此,抗PD-L1免疫治疗联合hdac2抑制剂减弱um的肿瘤血管生成,这是一种新的抗肿瘤治疗策略。

俞杰、庄艾和顾湘为该论文共同第一作者,范先群、贾仁兵和柴佩韦为共同通讯作者,上海市眼眶病眼肿瘤重点实验室葛盛芳、阮静、华瑜和杨鹿笛为共同作者。(黄杨子 徐玮)

相关论文信息:<http://doi.org/10.1038/s41421-023-00521-7>