



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	栾 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：何工芳
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 北京灏礼默律师事务所

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>