

弄清免疫“刹车分子”怎么捣乱

我科学家首次揭示 PD-1 降解机制

11:00 上午首发

本报讯（记者 郢阳）或许你还记得今年诺贝尔生理学或医学奖两位得主的获奖关键词:免疫“刹车分子”。今天,中国科学院生物化学与细胞生物学研究所分子生物学国家重点实验室许琛琦研究团队在免疫系统“刹车分子”PD-1的调控新机制方面取得了新发现:首次揭示了其降解机制,以及该机制在肿瘤免疫反应中的功能。

T淋巴细胞,素来是人体免疫“大军”中的“警察”,可以及时识别并清除体内突变细胞,防止肿瘤的发生。不过有时,免疫细胞中的

“狡猾的卧底”PD-1分子与癌细胞上的配体相结合,就会像刹车一样牢牢抑制免疫系统的杀伤力,让免疫细胞对癌细胞束手无策。

若能松开免疫细胞上的“刹车分子”,使其与相对应的抗体相结合,免疫细胞就能迅速“元气满满”,冲锋杀敌,消灭癌细胞。临床上,阻断PD-1通路的抗体药物可以治疗肿瘤,就是利用了这一原理。这类药物目前已经取得巨大的成功,可以治疗肺癌、肝癌、肾癌等十余种肿瘤。PD-1的发现者日本免疫学家本庶佑由此获得了2018年诺贝尔生理学或医学奖。

然而,PD-1为什么在肿瘤微环境中如此“活跃”呢?许琛琦团队一直致力于T细胞的功能调控研究,前期发现了T细胞关键受体TCR

和CD28的活化机制以及胆固醇代谢对T细胞抗肿瘤功能的调控作用。在该项研究中,他们从一个新的角度去研究PD-1的调控机制,发现PD-1在正常T细胞中存在一个快速降解过程,并鉴定了其中起关键作用的蛋白质分子FBXO38,一个来自泛素酶复合体家族的成员。

这个蛋白质分子可以给PD-1“贴”上一种介导降解的标签,有了降解标签的PD-1会被送到细胞的“回收站”——蛋白酶体进行降解,由此保证PD-1维持正常水平,不影响T细胞功能的发挥。然而,在被肿瘤“包围”后,T细胞慢慢耗尽了能量,FBXO38“活跃”程度过低,可能导致PD-1不能被正常降解。面对那些原本应该被降解的PD-1,T细胞却“突围无

望”,抗肿瘤免疫反应被抑制。

许琛琦团队进一步研究发现,白介素2可以恢复FBXO38的“活跃”度,让PD-1回归“正常指标”,从而提高T细胞的抗肿瘤功能。白介素2已经是治疗黑色素瘤和肾癌的临床药物,对PD-1的调控应该是其临床效果背后的机制之一。需要指出的是,白介素2由于引发炎症等副作用大没能在临床上广泛应用。若能优化白介素2的剂型和用量,它与其他药物联合治疗的前景将大大提高。

许琛琦介绍,这项研究阐明了重要药物靶点PD-1的新调控机制,有助于研究人员更好地理解肿瘤免疫应答并设计新的肿瘤免疫治疗方法。

王者荣耀、DOTA2落户浦东

上海将在浦东试行电竞运动员注册制

本报讯（记者 宋宁华）电竞迷们有福了,王者荣耀、DOTA2在浦东落户!昨天,上海打造全球电竞之都·浦东电竞重点项目签约仪式在梅赛德斯-奔驰文化中心举行。记者从签约仪式上了解到,诸多全球游戏“大腕”看好浦东,

TI9、王者荣耀冬季赛等一批顶级赛事将落地,全球游戏平台Steam China也将落户张江。

此次签约仪式上,来自电竞行业的“大佬”们——腾讯电竞、网易赛事公司、完美世界集团、珠江投资、网竞科技、柒羽互娱、熊猫互娱文

化、狮吼网络科技等重点电竞企业、重大电竞赛事和重要电竞平台分别与浦东相关单位签约。完美世界高级副总裁顾黎明透露,让世界电竞迷疯狂的TI9赛事明年将在浦东举行,这项大赛过去只在北美举行,从未走进过亚洲,中国的电竞迷们有福了。

为助跑电竞产业,上海发布了一系列产业新规划、新政策。市教委领导为“上海市职业教育电子竞技专业试点学校”揭牌;市体育局表示,将在浦东试行电竞运动员注册制。



辟谣成“谣”

潘高峰

上午还在辟谣,下午却已“打脸”。昨天,歌手陈羽凡吸毒事件,经历了反转又反转。让人感到震惊的,除了陈羽凡吸毒本身,还有其所在公司无视法律、辟谣成“谣”的胆大妄为。

昨天凌晨,一位网友在微博中爆出一个猛料:“羽泉里面的陈羽凡吸毒被抓啦,刚听我北京朋友说的,绝对靠谱,人现在就在办案中心!!估计不止他一个,还有其他人,明天估计会被爆出来。”

对此,陈羽凡所在的“巨匠”公司很快发布辟谣声明:“陈羽凡先生一直以来专注于音乐创作中……网络不是法外之地,对于造谣陈羽凡和散播谣言的各种不实行为,表示强烈谴责。”言之凿凿,态度强硬,尤其是“网络不是法外之地”之言,让人感到正气凛然。

谁能想到,这则声明很快成为被全网围观的“大型打脸现场”。当天下午,北京市公安局石景山分局的官方微博以一则“情况通报”回怼:“2018年11月26日,石景山公安分局根据群众举报,在本市某小区抓获2名涉毒违法人员陈某(男,43岁,歌手)和何某某(女,25岁,无业)……目前,陈某因吸毒、非法持有毒品,何某某因吸毒均被行政拘留。此案正在进一步工作中。”随后,北京市公安局官微“平安北京”也转发了这条微博,并配文:“毒品,让‘最美’凋零”,进一步证实陈某就是陈羽凡。

艺人吸毒并不鲜见。但两天前已被警方查获吸毒,两天后还颠倒黑白,发布官宣高调辟谣,这倒是头一回。这种淡定中,透露着视法律如无物的嚣张。

2011年,陈羽凡曾在采访中谈及毒品,并表示:“远离毒品应该是每一个在社会上的人应该去做的事情。”当时当地,其所言是否由衷暂不去说,很显然,吸毒违法这个基本常识他是知道的。如今,吸毒违法在先,“辟谣”造谣在后,说明无论是歌手还是公司员工,都没把法律当回事。那一句“网络不是法外之地”成了绝佳讽刺。

有网友指出,这则辟谣声明本身已构成对信息发布者的诽谤,点击早已超过5000次,转发也不下于500次,是否同样应该负上法律责任?这是一个好问题。

壮阔东方潮 奋进新时代 庆祝改革开放四十周年 飞燕报喜

从“台商包机”到“两岸直航”

2003年1月26日,台湾华航编号为B18206的波音747—400客机飞抵上海,执行“春节包机”第一航班任务,在大陆工作的台商首次登上包机直接飞越海峡上空返乡过年。这是自1949年来台湾航空器首度以商业目的进入大陆,创下两岸通航的历史性纪录。

台北→上海

台北→上海

2008年12月15日,台湾海峡北线空中双向直达航路正式开通启用,两岸同胞期盼已久的直接、双向、全面空中通航变成现实。如今,在上海浦东、虹桥机场,每年有超过210万持台胞证的旅客往来,每周往返沪台两地的航班达246班次。

台北上海快速直达 记者 陶磊 摄

本报记者 李一能

2003年1月26日,新民晚报头版头条报道了“首架台商包机今抵沪”的消息。当天上午8时52分,随着一架台湾华航的班机在上海浦东国际机场降落,大陆与台湾自1949年以来,航空飞行器中断正常往来的历史被打破。正是在陆台商的“归心似箭”,促成了这一事件。5年后,两岸的客机、轮船和信件不再绕经第三地而直接通往彼岸,“三通”全面实现,掀开了两岸关系发展的新篇章。

上海元祖食品有限公司董事长张秀琬至今清楚地记得,当年从上海回一次台北有多麻烦。1993年,她从台湾来到上海开办企业,因为家中还有两个年幼的儿子,每个月至少要回一次台北。上海与台北距离其实不远,但因为没有直达航线,必须从香港或韩国釜山转机,过程苦不堪言。“基本上要花一整天,有时要花两天,在飞机场过夜也是常有的事。”

台胞们“归心似箭”,不少岛内人士奔走呼吁,希望台湾当局正视民意,解决台商往返两岸交通难题。2002年,台湾“中国台商协会”理事长蒋孝严(时名章孝严)首次提出“两岸春节包机直航”概念,他表示,能在春节返台过年是在陆100万台商共同的心愿,但返台班机运能严重不足,许多台胞因此在春节无法回家,众望所归的“三通”障碍重重无法实现,希望通过包机这一变通的方式为台商解决燃眉之急。

这一提议在岛内引起巨大反响,更获得了140名“民意代表”的联名支持,台湾当局终于开始研究,但过程一波三折,不断有人提出各种理由阻挠干扰。但最终,这些杂音阻挡不住岛内民众强烈意愿,台湾当局同意航空公司为在陆台商提供春节包机专案服务。

为便利台商返乡过年,大陆方面采取灵活务实的办法全力支持,快速批准台湾6家航空公司共16架次包机,从台北、高雄经停港澳至上海往返接送台商。有关方面在确保

安全的前提下,尽可能减少台胞排队时间;上海各新闻媒体辟出相当版面,刊登包机航班班次时刻表;上海大众出租汽车公司免费为乘坐首架包机返台的台胞提供接送机场的服务。

张秀琬回忆说,那年她本来准备在上海过年。但为了亲身见证这一历史时刻,她特意购买了当天往返的机票,直达台北后又飞回上海。2003年1月26日,坐在朝思暮想的包机机舱内,望着窗外欢送的人群,张秀琬感慨万千,在隔绝54年后,台湾海峡终于“天堑变通途”,两岸关系迈出了艰难却关键的一步。

虽然台商春节包机并没有完全实现“三通”中“通航”的目标,但它的成功昭示了两岸一家是人心所向。2008年,在两岸的共同努力下,“三通”全面实现,从上海直航台北的班机最快只要1个多小时就能抵达。如今,每周有246班次直达航班往返沪台,对于两岸民众而言,当年“在上海吃早餐,去台北吃午饭”的奢望已经成为现实。