前沿交叉技术驱动的癌症研究

吕群燕^{1*}, 冯玉宽^{1,2}, 石嵘¹, 吴静^{1,3}, 韩卫东^{1,4}

1. 国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京 100085;
2. 牡丹江医学院黑龙江省肿瘤疾病防治重点实验室, 牡丹江 157011;
3. 安徽理工大学医学院, 淮南 232001;
4. 浙江大学附属邵逸夫医院, 杭州 310020

* 联系人, E-mail: luqy@nsfc.gov.cn

2020-05-27 收稿, 2020-06-30 修回, 2020-06-30 接受, 2020-07-01 网络版发表

摘要 恶性肿瘤是一类多病因、多阶段、多结局的全身系统性慢性疾病, 严重威胁人类生命健康。恶性肿瘤高度的异质性对肿瘤传统的“同病同治”策略提出了严峻挑战, 也为以肿瘤免疫治疗和靶向治疗为代表的个性化治疗提供了机遇。为了进一步促进现代遗传技术、干细胞技术、分子影像技术、分子诊断技术、生物信息技术、创新药物研发以及其他理化研究手段等前沿技术在癌症研究中的应用, 并充分利用我国临床信息以及样本资源的优势, 有力推动我国原始创新的癌症研究, 2019年2月国家自然科学基金委员会召开了主题为“前沿交叉技术驱动的癌症研究”的第223期双清论坛。本文基于此次双清论坛, 总结了我国癌症研究领域的研究现状、发展趋势、面临的挑战和机遇, 回顾了前沿交叉技术对癌症研究及临床诊疗的促进作用和所取得的突出成就, 凝练了癌症研究领域未来5~10年的重大关键科学问题, 探讨了前沿研究方向与变革性技术密切结合的有效途径以及国家自然科学基金今后的资助战略。

关键词 癌症研究, 前沿技术, 多学科交叉, 临床转化研究

恶性肿瘤是严重威胁人类生命健康的重大疾病, 已成为全球疾病主要致死因素, 我国总发病例数呈增长趋势。据《国家癌症中心2019年全国癌症报告》, 2015年中国癌症新发病例约400万人, 平均每分钟就有8个人被确诊患癌, 有5个人因癌症而离世。截至目前, 人类针对肿瘤建立了手术治疗、放疗、化疗、中医药治疗、靶向治疗和免疫治疗等治疗方式, 但是疗效依然不尽人意, 这与现代科学对肿瘤的认识不足密切相关, 也与关键性前沿技术在肿瘤研究领域缺少重大突破、理论发现所积累的成果缺乏转化应用有关。为了推动我国癌症研究的原始创新, 国家自然科学基金委员会医学科学部于2019年2月25~27日在长春召开了主题为“前沿交叉技术驱动的癌症研究”的第223期双清

论坛, 来自国内30多所高校和科研院所的45名学者应邀参加了本次论坛。与会学者对我国癌症研究现状与趋势, 特别是前沿技术对肿瘤研究的推动作用、未来主要研究方向和关键科学问题进行了梳理及凝练, 并建议了癌症研究领域的国家自然科学基金资助战略。

1 前沿技术驱动的多学科交叉癌症研究现状、机遇与挑战

1.1 肿瘤微环境的研究现状

从结构和功能上看, 肿瘤组织除了含有高异质性的肿瘤细胞外, 还含有病灶部位原有组织和浸润的宿主细胞, 包括成纤维细胞、肌纤维母细胞、神经内分

引用格式: 吕群燕, 冯玉宽, 石嵘, 等. 前沿交叉技术驱动的癌症研究. 科学通报, 2020, 65: 3446–3460

Lyu Q Y, Feng Y K, Shi R, et al. Cancer research driven by cutting-edge multi-disciplinary technologies (in Chinese). Chin Sci Bull, 2020, 65: 3446–3460, doi: [10.1360/TB-2020-0638](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0638)

泌细胞、脂肪细胞、免疫和炎症细胞、以血管和淋巴管为主的脉管系统,以及分泌的细胞因子和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白等,这些构成了肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)^[1]。大量的研究结果揭示了肿瘤细胞的生物学特征,包括无限增殖、组织侵袭转移、抗凋亡、新血管生成、代谢异常、免疫逃逸、促进肿瘤性炎症和基因组不稳定性等^[2]。这些肿瘤特征与肿瘤微环境相辅相成,肿瘤细胞与其微环境之间的相互作用极大地决定了肿瘤进展,也与肿瘤治疗反应和治疗耐受密切相关,最近临床上使用PD-1抗体等免疫检查点抑制剂的有效治疗反应便是最佳的支撑证据。然而,并非所有药物都能达到肿瘤消退的治疗效果,尤其是那些针对某些特定分子机制的药物,比如抗血管生成是抑制肿瘤生长的手段之一,但针对血管内皮生长因子的抑制剂并不能够达到预期临床效果。因此,肿瘤学研究成果转化到临床治疗的现状促使我们重新审视肿瘤学研究策略,应系统性地考虑肿瘤微环境,重视肿瘤细胞与微环境中复杂多样的相互联系。

20世纪70年代开始,现代肿瘤微环境研究领域得以快速发展,早期研究主要集中在血管生成参与肿瘤进展的作用,而这些研究也促成了抗血管生成作为肿瘤治疗这一理念。随后几个抗血管内皮生长因子或者其受体的抑制剂药物获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗恶性肿瘤,但其临床应用中并未达到预期效果,部分患者出现治疗抵抗和促进转移现象,包括血管拟态、血管截留等的多种脉管系统结构被相继发现,它们以不同方式为肿瘤细胞输送养分^[3]。研究还发现,有些肿瘤并不具有新血管生成现象,充分体现了肿瘤的异质性^[4]。

在过去十几年中,物理和工程技术爆发式革新为肿瘤学研究带来了新的技术手段,比如物理材料、纳米技术、微流控技术、影像学等。同样地,这些技术为肿瘤微环境物理结构异常提供了检测手段,比如,依靠这些技术发现了血管和淋巴管压缩、致密的ECM和肿瘤细胞多糖蛋白质复合物等结构^[5]。此外,微环境中的各种细胞可以通过分泌的代谢产物或细胞因子在不同程度上影响肿瘤微环境,并最终影响肿瘤细胞^[6]。近年来,单细胞组学技术使我们能更深入细致地了解肿瘤微环境中的细胞群体。利用单细胞转录组技术, Puram等人^[7]分析了18例头颈癌患者约6000个细胞转录组,发现基质细胞和浸润免疫细胞在患者间表达趋势较为一致,而肿瘤细胞则具有复杂的异质性,体现在细胞周

期、应激、缺氧、上皮分化等方面均有不同特点。Zheng等人^[8]利用单细胞组学技术获得6例肝癌患者的5063个T细胞转录组,分析发现11个T细胞亚群具有独特的分子和功能学特征,其中耗竭T细胞和Treg细胞在肿瘤中特定富集并克隆化增殖,同时鉴定出layilin为抑制性T细胞的功能分子。Chung等人^[9]分析了11例乳腺癌患者原发病灶组织,发现肿瘤细胞特征因肿瘤表型不同而显示很大的差异,大部分微环境中的非肿瘤细胞为T、B和巨噬细胞,而且T细胞和巨噬细胞表现为免疫抑制状态; Triosh等人^[10]分析了19例黑色素瘤患者的4645个细胞,发现肿瘤细胞存在细胞周期、抗药性等转录异质性,不同个体存在不同的细胞-细胞间相互作用。

转移是肿瘤治疗最终失败的主要原因之一。那么转移部位如何营造微环境使得肿瘤细胞得以克隆和增殖?针对这个问题,肿瘤来源的外泌体被认为可以提前为转移腺、肝等肿瘤细胞营造合适的微环境。然而,目前尚未明确是否所有的肿瘤转移都经历这么一个过程,并且对于某些肿瘤转移到特定部位的机制也并非完全清楚。一种可能是通过细胞因子及其受体的方式,到达特定微环境的转移灶;另一种方式是上皮肿瘤细胞通过上皮间充质转化,提高能动力和侵袭能力^[11]。早期研究表明,部分器官中的肿瘤微环境中存在微转移灶,这些微转移灶处于休眠状态。近期研究说明,特定抗体、T细胞和细胞因子等能够诱导肿瘤进入休眠状态。然而,如何维持微转移灶处于休眠状态或者如何唤醒微转移灶的机制尚未完全明确^[6]。

对肿瘤微环境在肿瘤发生发展中的重要作用的深入理解,为临床治疗恶性肿瘤的应用研究提供了新思路。肿瘤微环境的多种因素,包括酸性环境、代谢活性、低氧等均可能影响抗肿瘤靶向药物的疗效。Doxorubicin等多种药物临床治疗多发性骨髓瘤等病种时出现的抗性与肿瘤微环境成分及其调节因子有关^[1,12]。肿瘤相关成纤维细胞或者ECM具有抗肿瘤活性,所以靶向肿瘤微环境基质和肿瘤之间的相互作用有望增加药物治疗效果。其中,HER2抑制剂在乳腺癌患者中的有效作用证实了这个观点。前述的PD-1/PD-L1抗体对多种肿瘤的有效反应同样说明靶向肿瘤细胞和微环境免疫细胞之间相关作用的重要性。然而,作为一个多维联系的组织,如何解析肿瘤微环境中各个组成成分之间的相互作用仍然是个挑战。除了肿瘤细胞与免疫细胞之间的相互作用,非免疫机制的“微环境调控”(mi-

croenvironmental control)即肿瘤细胞与正常机体细胞或者分子之间的联系也可能是抗肿瘤机制研究的一部分内容。比如最近发现的血红蛋白亚基能够抑制局部神经母细胞瘤生长及其转移^[13]。研究表明,细胞外ATP能够调控肿瘤微环境并影响肿瘤进展。临床前实验说明其P2受体(P2X7R)抑制剂具有很强的抗肿瘤效果^[14]。

在营养稀缺的肿瘤微环境中,肿瘤细胞能够通过多种清除回收途径(scavenging strategy)从微环境中获取大分子并借此产生ATP及合成代谢底物,而阻断这些途径能够有效提高抗肿瘤活性。多种已知FDA药物和临床前或临床试验药物能够阻断这些途径^[15]。研究表明,微生物与肿瘤细胞和肿瘤微环境均有一定联系,一方面可以作为致病感染因素,另一方面作为器官特异的微生物直接或者间接参与肿瘤进展和微环境调节,比如肠道微生物代谢产物能够影响肿瘤微环境,促进结肠癌生长^[16]。最近针对动物模型和肿瘤患者研究还发现,肠道微生物影响抗癌药物治疗效果,比如肠道微生物类群在PD-1抗体药物获益者和未获益者的黑色素瘤患者中具有明显差别^[17]。此外,研究表明,运动可以影响人体内环境和肿瘤微环境,通过包括NKT细胞等免疫系统、增强化疗效果等方式,提高抗癌能力^[18]。

1.2 肿瘤免疫研究发展现状

实体肿瘤是一个高度异质的复杂组织,包括肿瘤细胞、血管、免疫细胞、纤维母细胞、信号分子、基质细胞以及细胞外基质等,形成一个致密、缺氧、酸性的免疫抑制微环境,从而逃避免疫系统对肿瘤细胞的攻击^[19,20]。肿瘤免疫治疗是通过增强患者特异性杀伤肿瘤细胞的能力,提高自身免疫系统的功能,从而达到降低肿瘤负荷甚至根治肿瘤的目的,是继手术和放、化疗等传统治疗方法之后的新一代肿瘤治疗手段,在临床上已展示了强大的优势。

肿瘤免疫疗法近年来取得了重大进展,主要包括免疫检查点抑制剂、疫苗免疫疗法和细胞免疫疗法等。免疫检查点(immune checkpoint)是指免疫系统中存在的一些抑制性信号通路,是免疫反应的“刹车系统”,也是肿瘤细胞逃避免疫反应的工具之一,如CTLA4/CD80(CD86)、PD-1/PD-L1的相互作用^[21]。因此,免疫检查点单克隆抗体通过阻断这些相互作用,可以有效逆转T细胞在免疫微环境中的耗竭状态,重新激活T细胞。免疫检查点单克隆抗体已成为肿瘤免疫治疗的重要策略之一,用于多种实体瘤的治疗^[22]。鉴于CTLA4和PD-1抗体

治疗的成功应用对肿瘤免疫治疗领域的发展产生了巨大推动作用,2018年诺贝尔生理学或医学奖颁给了在免疫负性调节治疗癌症方面有突出贡献的美国科学家James Allison和日本科学家Tasuku Honjo。除了PD-1/PD-L1、CTLA4通路的分子抑制剂外,其他免疫检查点分子也展现出了免疫治疗的潜力,陆续进入临床试验。

肿瘤微环境中存在着多种免疫抑制分子,运用小分子抑制剂来消除免疫抑制也是一种极具潜力的策略,目前已有多种靶向免疫抑制的小分子抑制剂进入了临床前或临床试验阶段。吡啶胺2,3-双加氧酶1(indoleamine-(2,3)-dioxygenase 1, IDO1)和色氨酸2,3-加氧酶2(TDO2)被广泛研究,它们在多种肿瘤细胞中均有表达,可介导肿瘤诱导的免疫抑制,是一种广谱的肿瘤治疗靶点^[23]。

肿瘤疫苗是指将肿瘤抗原以多种形式导入患者体内,通过肿瘤抗原激活体内免疫反应,利用患者自身的免疫系统来治疗癌症的方法。由于对树突状细胞(dendritic cell, DC)和肿瘤抗原的认识不足,肿瘤疫苗的研究停滞不前。直到1973年,DC细胞作为抗原递呈细胞以及抗原递呈的机制被发现,肿瘤疫苗研究的序幕从此被拉开^[24]。近年来,在下一代测序(next generation sequencing, NGS)技术的基础上,科学家也对筛选鉴定个体化肿瘤抗原产生了浓厚的兴趣,并取得了初步的临床效果^[25]。

细胞免疫疗法无疑是近几年来肿瘤免疫领域发展最快、应用前景最被看好的治疗方式。细胞免疫治疗主要是从患者体内分离出免疫细胞,经过一定的体外修饰,培养扩增到合适数量,再回输给患者体内,以此用于肿瘤治疗。目前,已发现多种细胞具有用于肿瘤治疗的潜力,如CAR(chimeric antigen receptor)-T细胞治疗、NK(natural killer)细胞治疗等。CAR-T细胞技术的突破对推动肿瘤免疫细胞治疗发展有里程碑意义。作为CAR-T细胞的核心结构,CAR是一个表达于细胞表面的可识别肿瘤抗原的人工融合蛋白,主要由胞外的单链抗体可变区(scFv)、铰链区(hinge region)、跨膜区(transmembrane region)和胞内活化信号结构域组成,由于不依赖于MHC(major histocompatibility complex)的抗原递呈,有利于克服MHC表达下调引起的免疫逃避,因此进一步扩大了T细胞治疗的适用范围。目前,以CD19为靶点的CAR-T细胞治疗取得重大进展,已获得FDA批准上市用于血液性肿瘤治疗。在实体瘤方面,

现已开发出多种针对不同类型肿瘤的靶点, CAR-T细胞治疗也陆续进入临床研究, 但是大多数临床试验未能取得预期的效果, 这与实体瘤复杂的免疫微环境密切相关, 因此克服肿瘤免疫抑制微环境是CAR-T实体瘤治疗的重点。

抗原特异性T细胞受体修饰T细胞(T-cell receptor-engineered T-cell, TCR-T)是另外一种备受关注的T细胞治疗技术, 主要通过转基因方式将对肿瘤抗原有高亲和力的TCR导入到T细胞中, 并将改造后的T细胞回输到患者体内, 达到杀死肿瘤细胞的目的。筛选出高靶向性、低毒性的TCR是目前亟待解决的瓶颈问题之一。肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)是从肿瘤组织中分离出的肿瘤特异性免疫细胞, 不同肿瘤来源的TIL存在不同的构成比例, 主要包含T细胞。将这些细胞从肿瘤组织分离出来, 在体外扩增后, 再回输到患者体内, 可以引起抗肿瘤效应^[26,27]。TIL治疗的优势在于这些浸润的细胞可以靶向一个或多个肿瘤特异性抗原, 较大程度考虑解决肿瘤的异质性, 这是CAR-T和TCR-T细胞治疗所不能比拟的优势。CAR-T、TCR-T和TIL细胞治疗是目前最主要的过继性T细胞治疗手段, 具有不同的优势和缺点, 但都面临着克服肿瘤免疫抑制微环境的瓶颈问题。

NK细胞是另一种天然存在的具有杀伤效应的细胞, 参与了抗病毒感染、免疫调节和抗肿瘤等多种生理病理过程, 是人体内抗肿瘤的第一道防线, 也是肿瘤免疫治疗早期研究中比较关注的一类细胞。由于NK细胞的抗肿瘤机制与目前学界聚焦的基于T细胞的抗肿瘤机制完全不同, 可能成为肿瘤免疫治疗的新兴领域, 以弥补T细胞为核心的肿瘤免疫治疗在肿瘤适应群谱、细胞因子风暴、移植物抗宿主病等诸多方面的限制。

肿瘤免疫抑制微环境是免疫治疗肿瘤最为关键的障碍, 存在于微环境中的细胞或者分子组分参与了肿瘤的发生、发展以及免疫耐受。T细胞是杀灭肿瘤的主力军, 但其表面可表达多种抑制性受体, 如程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)、细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)、淋巴细胞激活因子-3(lymphocyte activation gene 3, LAG-3)等, 这些受体与肿瘤细胞表面的配体结合, 能够抑制T细胞的活化, 从而导致免疫耐受^[28,29]。PD-1存在2个已经确定的配体——PD-L1和PD-L2。PD-L1能在免疫微环境的多种细胞成分中表达, 并且在炎症因子

的刺激下, 表达迅速上调。相比之下, PD-L2的表达范围较窄, 这使得PD-1/PD-L1通路成为肿瘤免疫治疗的重要靶点^[30,31]。除了PD-1/PD-L1外, CTLA4是Pierre Golstein研究小组在1987年发现的另一个重要的免疫检查点分子^[32]。其通过与CD80和CD86发生高亲和力结合, 竞争性抑制其与CD28的相互作用, 进而抑制T细胞第二信号的活化^[33]。肿瘤细胞还可以表达多种抑制性信号受体及分子, 包括人凋亡相关因子配体(Fas ligand, FasL, CD95L)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白介素10(interleukin-10, IL-10)等, 可通过抑制T细胞的活化来抑制免疫应答^[34-36]。肿瘤细胞还经常过度表达吡啶胺2,3-双加氧酶1引起色氨酸竞争性代谢, 进而限制T细胞和NK细胞的功能, 并使调节T细胞(Treg)和骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)激活^[37]。同样地, 肿瘤细胞表面高表达的CD47可通过与巨噬细胞的SIRP α (signal regulatory protein α)相结合, 逃避巨噬细胞的免疫清除。肿瘤细胞外基质(extracellular matrix, ECM)能够有效阻止免疫细胞的浸润, 比如CAR-T细胞用于治疗实体瘤, 往往只能浸润在基质中, 而不能有效接触肿瘤^[38]。因此, 针对ECM免疫耐受的CAR-T治疗, 也许能够促进T细胞浸润, 增强实体瘤的免疫治疗效果。

1.3 肿瘤代谢的机制研究

20世纪20年代, 德国科学家Otto Warburg发现, 肿瘤细胞比正常细胞消耗更多的葡萄糖且产生大量的乳酸, 这就是著名的Warburg效应^[39]。随着研究的推进, 肿瘤细胞的代谢已经远远超越了Warburg当年提出的有氧糖酵解范畴^[40]。除了对于葡萄糖的大量摄取外, 另外两种重要的能源物质——脂质和氨基酸代谢对肿瘤细胞的影响也越来越受到重视。肿瘤中含量丰富的谷氨酰胺可作为肿瘤细胞重要的能源物质^[41]。近年来发现天冬酰胺、支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸)也为肿瘤细胞提供大量的氮源和碳源支持。而脂类的代谢更为复杂, 包括胆固醇、脂肪酸等不同的脂类代谢形式, 比如脂肪酸的氧化在不同类型的肿瘤中有不同的表现形式, 在肝癌中脂肪酸的 β 氧化在肝癌中受到抑制, 而在一些卵巢癌中却能为其提供能量^[42]。此外, 生物合成相关代谢, 比如磷酸戊糖途径、丝氨酸合成途径等在近几年的研究中也发挥了举足轻重的作用。

除了传统的营养物质外, 近年来的研究发现, 肿瘤

细胞能够高效地利用一些代谢“废物”，比如乳酸、乙酸、酮体等。乳酸是最早被发现的糖酵解代谢产物，近期的研究发现，乳酸不仅仅是代谢废物，除了维持酸化的肿瘤微环境促进肿瘤细胞的免疫逃逸外，还可以被癌细胞重新利用^[43]；乙酸在肝癌及脑胶质瘤中，通过形成乙酰辅酶A为脂肪酸和胆固醇的合成提供碳源，并成为信号分子修饰各种蛋白质^[44]；近期还发现酮体可以为饥饿状态下的肝癌细胞提供重要能源^[45]。饮食中甲硫氨酸限制在不同肿瘤类型的病人有明显的抑制肿瘤作用^[46]。在动物模型中，限制饮食中支链氨基酸含量能显著抑制胰腺肿瘤的发生发展^[47]。

此外，肿瘤细胞与微环境中的免疫细胞通过代谢发生互作也是近几年的研究热点。在肿瘤微环境中，肿瘤细胞与免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞以及肠道菌群都有相互作用。其中，肿瘤细胞与免疫细胞之间的相互作用显得尤为重要，而目前大多数的研究都围绕肿瘤细胞如何逃避免疫监视展开。例如，肿瘤细胞产生的乳酸可以分泌到肿瘤微环境中，抑制T细胞、NK细胞以及单核细胞的功能，减少对肿瘤细胞的杀伤^[48]；另外，肿瘤细胞和T细胞竞争葡萄糖、胆固醇、色氨酸等营养物质而抑制T细胞的功能^[49]。肠道菌群与代谢的关系也是目前肿瘤研究的热点，肠道菌群通过分泌大量的短链脂肪酸、初级和次级胆汁酸以及多胺等影响肿瘤的进程。总之，免疫细胞以及肠道菌群如何通过代谢影响肿瘤进程仍然亟需探索，这也是肿瘤代谢研究的发展趋势之一。

1.4 肿瘤大数据与异质性研究

肿瘤治疗决策经历了从经验医学、循证医学到精准医学的变革，临床试验的成熟、组学技术的进步及大数据分析工具的出现正是促进历次医学发展的核心要素。狭义上的肿瘤大数据研究旨在基于生命组学数据(如基因组、转录组、蛋白质组、代谢组学)分析肿瘤分子特征、分型分期以及患者对某种特定治疗药物的可能反应，制定相应的个体化预测和干预治疗策略。广义上看，基于可视化影像组学、细胞组学、病理组学特征及患者的临床诊治数据，以及随访信息也是肿瘤大数据的重要组成部分。在这一方面，2013年，美国国家人类基因组研究所(National Human Genome Research Institute, NHGRI)在国家儿童健康与人类发展研究所和美国国家癌症研究中心(National Cancer Institute, NCI)的共同支持下，建立了ClinGen数据库([http://](http://www.clinicalgenome.org/)

www.clinicalgenome.org/)^[50]。ClinGen的目标是整合临床与基础研究的技术力量和资源，为分析基因变异数据与健康与疾病之间的关系开发标准化流程。在肿瘤研究方面，美国临床肿瘤学会开发了CancerLinQ平台(<http://www.asco.org/institute-quality/cancerlinq>)，该平台整合并共享患者从临床到基因等综合信息(如已采集了177000例乳腺癌患者的数据)^[51]。令人遗憾的是，目前这些大数据手段在医疗卫生领域，包括肿瘤研究领域仍未得到足够的应用，虽然我国从2006年也开始以年报形式发布全国肿瘤登记报告，但是此类相关研究在国内尚未见报道。尽管如此，肿瘤基因组学等多组学大数据的发展，使人们对肿瘤的研究步入了新的时期，同时使人们更加清晰地认识到肿瘤的复杂性是造成肿瘤临床诊疗困难的主要原因。

肿瘤进展过程中，癌细胞表现出明显的可塑性，出现表型和特征的动态变化，且肿瘤还可发生演化突变，每个病例的突变积累反映了个体遗传和危险因素暴露的综合结果。2012年，Gerlinger等人^[52]对肾癌患者原发灶及转移灶中多个位点的样本研究，首次有力证实了肿瘤异质性的存在。单细胞测序技术的出现更是揭示了复杂而广泛的肿瘤内异质性。我国学者也在肝癌、肺癌、白血病等肿瘤中发现了异质性与肿瘤临床特征、预后、治疗及敏感性的高度相关性^[53~55]。癌细胞的塑性及其随着时间推移获得更多新基因突变的能力是肿瘤治疗的最大挑战之一，其中驱动改变的复杂性和数量成为肿瘤治疗难以达到预期目标的障碍之一。因此，以寻找一致性为出发点的癌症诊治方案研发能否攻克肿瘤逐渐受到质疑，比如说靶向单个驱动基因或者信号通路异常的单一用药方案，疗效往往都是短暂的。2018年，荷兰科学家研究表明，使用靶向AXL的抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)能够杀伤特定黑色素瘤亚克隆，这种疗法与BRAF/MEF抑制剂构成的三重组合疗法针对多个瘤内亚克隆，可能改进对黑色素瘤患者的疗效^[56]。尽管如此，我们尚不知道需要同时或序贯靶向多少驱动基因才足以清除所有的癌细胞。不同药物联用是提高疗效的手段之一，但同时也带来了新的临床挑战：联合疗法具体需要应用这种联合疗法靶向哪些基因改变或信号通路，如何避免联合疗法对正常细胞的毒性叠加等。再者，许多证据表明，癌细胞可以通过靶标基因的获得性变异或通过激活可绕过药物抑制作用的代偿通路、适应及逃逸靶向药物的攻击。但是，这些理论仍缺少充分论证，并鲜有

应用于临床逆转耐药反应的相关报道。随着科学研究的深入, 我们意识到肿瘤的复杂演化过程是制约临床上提高诊治效果的重要瓶颈之一。只有了解肿瘤发生发展不同阶段具有一定的共性和特异性, 才能找到适合的检测和干预方法。

1.5 肿瘤诊疗技术的重大突破

1.5.1 肿瘤药物研发

肿瘤的治疗经历了几个发展阶段。从公元前3000年到1890年, 外科切除是治疗肿瘤的唯一手段^[6,57]。1900年, 肿瘤的放疗开始作为一种重要的治疗手段。20世纪40年代, 以烷化剂为代表的化疗药物逐渐走向临床应用。到了20世纪80年代, 以酪氨酸激酶抑制剂为代表的小分子和单抗靶向药物开始出现^[58]。2010年, FDA批准了第一个治疗性疫苗Provenge。自2011和2014年FDA分别批准第一个针对CTLA-4和PD-1为靶点的单抗药物至今^[59], 免疫检查点抑制剂成为多种肿瘤的重要临床候选药物, 也是目前肿瘤免疫治疗的热点^[60]。从上述发展历程能够看出, 肿瘤的治疗由过去的非特异性、毒副作用大的治疗方法逐渐过渡到特异性靶向性强的方法, 而治疗的方式也从针对肿瘤细胞自身的靶点过渡到调控宿主自身的免疫, 克服了由于肿瘤细胞的突变导致靶向药物不断产生新的耐药问题, 靶向宿主的免疫疗法可以建立免疫记忆避免复发^[61]。

抗肿瘤药物的发展一直伴随着药物靶点的发现, 研究的趋势也从传统的作用于DNA和微管形成的靶点转变到EGFR、Her-2等酪氨酸激酶, 近年来又过渡到表观遗传相关的酶类以及免疫检查点^[62]。对于新发现的潜在靶点, 除了研发药物进行干预以外, 新兴技术也逐渐在该领域崭露头角, CRISPR等基因编辑技术可以在DNA水平对靶点进行调节, RNAi技术可以在RNA水平沉默相关的靶点, 而近几年出现的PROTAC技术很好地利用了E3泛素连接酶降解蛋白的特性, 使得许多过去认为不能成药的靶点有了新的干预手段^[63]。在药物的形式上, 从过去的只有小分子药物, 发展到蛋白质药物、多肽药物、抗体药物、抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)^[64]、双特异性抗体^[65]、融合蛋白等, 最近以CAR-T细胞治疗为代表的细胞免疫疗法被认为是合成生物学与细胞治疗结合的成功范例。

在筛选技术方面, 高通量是明显的特征。2018年*Nature*报道了以人工智能为基础的化合物库合成技术, 而2019年*Nature*报道了利用1.7亿小分子化合物库为基

础的分子对接和虚拟筛选技术^[66], 在多肽和抗体药物筛选过程中, 噬菌体和酵母等表面展示技术提供了高通量的基础, 在蛋白质药物筛选方面, 基于酵母展示的蛋白质进化技术也起到了重要的作用。

肿瘤细胞的异质性以及在治疗过程中不断的突变演化, 使得传统的靶向治疗受到了严峻的挑战, 其中, 一种策略是不断加强治疗过程中的液体活检等检测技术, 调整用药的策略, 由此带来的后果是靶向药物陷入一个无休止的耐药复发的循环中, 而不断调整用药策略也带来了高昂的医疗负担^[65]。PD-1抗体药物在临床上取得的巨大成功使得针对宿主的干预策略成为未来的发展方向, 目前FDA已经批准了6个针对PD-1/PD-L1的抗体药物, 我国CFDA也批准了3个针对该靶点的抗体药物。随着临床试验的广泛开展, 人们发现如何精准地选择适合的病人成为限制该类药物发展的瓶颈, 无论是PD-L1的表达^[67]、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)还是微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)都无法准确地预测PD-1抗体的疗效^[68]。干扰素通路和 β 2微球蛋白的突变和缺失、TCR多样性的下降以及特定肠道菌群是否能作为选择病人的分子标记也得到了广泛的关注。近年来的研究发现, 根据免疫细胞的浸润情况可将肿瘤分为“冷”肿瘤、“排除型”、免疫抑制型和“热”肿瘤四个类别, 而如何合理地选择组合疗法将“冷”肿瘤等类型变为“热”肿瘤也是目前研究的热点^[69]。

1.5.2 治疗性疫苗

随着PD-1临床试验的开展, 人们发现肿瘤的新抗原(neoantigen)可能是决定临床疗效的关键因素之一。2014年*Science*报道了一例使用基因测序技术发现胆管癌突变的新抗原, 并且克隆所对应的TCR进行免疫细胞治疗的成功案例, 为近年来基于新抗原的个体化治疗性疫苗研发点燃了新的希望^[70]。过去大量的肿瘤治疗性疫苗都由于难以激发强效的抗肿瘤免疫反应而饱受质疑, 基于肿瘤相关抗原的疫苗由于免疫原性不强大部分效果欠佳^[71,72]。目前的肿瘤特异性抗原主要包括病毒导致的、肿瘤携带的病毒抗原以及基因变异产生的新抗原, 宫颈癌疫苗和乙肝疫苗的成功为预防或治疗该类肿瘤提供了重要的手段, 其他相关的如EBV病毒(Epstein-Barr virus)、HTLV病毒(human T cell lymphotropic virus)等抗原和治疗性疫苗的研发还有待加强^[73]。在新抗原鉴定方面, 由于肿瘤细胞中存在大量的突变^[74], 多数突变呈现出高度的多样性和个体化,

这给治疗性疫苗的研发提出了严峻的考验^[75]，目前国内外有多个团队针对新抗原的鉴定和预测正在开发相关的数据库和软件。而近年来发起的人类疫苗计划的核心也是免疫组计划，免疫组计划涉及的数据量是基因组计划数据量的10亿倍，该计划的实施将为全面了解人类免疫组库的多样性提供重要依据。

治疗性疫苗的另外两个重要组成部分是佐剂与递送系统。在佐剂研究方面，目前主要集中在TLR激动剂(CpG、PolyI:C等)、GM-CSF、CD40等激动性受体和STING激活剂等，这些佐剂的主要作用都是激活树突状细胞等抗原递呈细胞为主，目前难以解决的问题是激活固有免疫细胞之后全身炎症带来的副作用，缺乏针对特异性的细胞亚群设计和筛选的佐剂^[76]。在递送系统方面，国内对于纳米领域的研究非常火热，高影响因子的论文数量产出位于全球前列，但是与之不相称的是能够真正用于临床的递送系统仍明显缺乏^[77]。

1.5.3 诊断新技术

在诊断的新技术方面，传统的病理学诊断结合基因组测序技术、蛋白组学技术、单细胞测序技术、影像组学和人工智能等多种前沿技术是未来分子诊断和精准医学发展的方向，但由此带来的过度诊断和经济负担需要综合考虑，在精准的基础上找到共性的特征是目前需要解决的难题^[78]。在诊断设备研发领域，未来将会面临重大的需求，这是我国长期以来“卡脖子”的瓶颈问题，需要国家层面进行顶层设计，多个学科的专家密切合作，不仅要解决现实的困境，更要面向未来研发具有自主知识产权和核心技术的仪器设备。

1.6 癌症研究面临的重大机遇与挑战

癌症研究面临许多挑战，包括肿瘤的高度异质性、缺少模拟临床实际的人实体瘤动物模型、肿瘤免疫抑制微环境的形成机制尚未明确等，现有的实体肿瘤免疫治疗技术的有效性及其安全性仍有待提高等。我国肿瘤患者基数巨大，肿瘤免疫治疗切入点多(如细胞免疫治疗、抗体免疫治疗、肿瘤疫苗等)，研发新的肿瘤免疫治疗方法具有充分的前沿性及战略性，不仅可以获得国际前沿的科研成果，还能带来可观的社会经济效益。然而，国内肿瘤免疫治疗领域主要以跟风欧美研发成果为主，缺乏创新性及科研基础。

目前肿瘤代谢领域发展迅速，但也面临着一些挑战。首先是肿瘤代谢的异质性问题。不同类型的肿瘤存在代谢差异，同一肿瘤的不同区域存在代谢差异，而且

同一基因在不同肿瘤中调控不同的代谢途径。例如，p53这样一个经典的抑癌基因能够促进乳腺癌或结肠癌的氧化磷酸化，而最近在肝癌中发现p53能抑制丙酮酸进入线粒体进而抑制氧化磷酸化，促进肝癌进程^[79]。肿瘤的异质性需要我们更加关注每种特定的肿瘤以及肿瘤微环境的重要性。其次，肿瘤的临床应用研究跟不上基础研究的步伐。针对肿瘤代谢的药物依然很少，目前上市的有靶向IDH1/2的小分子药物，但目前只针对白血病。肿瘤代谢的临床转化还需继续加强。最后，目前有关肿瘤代谢研究的技术还不成熟，主要是代谢组学及代谢物的原位、活体检测等。肿瘤代谢在癌症的发生发展过程中处于动态变化之中，利用代谢组学监测代谢物的变化或波动，有助于早期诊断并预测肿瘤的进展。但是，目前代谢组学的检测广度和深度还远远不够，需要不断努力开发新的技术。我国在代谢领域与国际具有很大的差距，创新能力以及代谢物检测方法是亟待解决的两个主要方面。

目前临床上的诊治指南大多都是根据小样本及专业的医学统计方法处理，而非通过大样本数据得到的结论制定，具有一定局限性。系统地、大规模地、多中心地采集病例数据，从标准化、共享无壁垒的海量临床数据样本中总结规律，可望制定更加适合的现代医学诊治指南。更重要的是，在此基础上，建立并整合包含大样本量及探究疾病机制的生命多组学大数据库是开展精准医学的必需条件，“由宏入微、见微知著”是肿瘤研究的现实路径。从技术角度来看，首先需要建立三大资源库——基于患者的生物样本库、高通量生命多组学的数据库和临床资料库；其次是将这三者资源的共享与数据整合；最后是以疾病为单位的数据模型和数据挖掘，基于肿瘤大数据平台开展肿瘤临床诊疗的真实世界研究，探索肿瘤的精准诊断、治疗和预后预测。通过建设国家级的肿瘤大数据平台，形成以医院为基础的癌症监测网络，收集各类癌症患者发病、治疗、随访等信息，广泛应用于科研、临床、卫生行政管理等方面，推动肿瘤大数据领域相关标准和规范的制定，促进肿瘤大数据汇聚整合及相互共享，提升肿瘤医疗信息化及大数据管理和应用水平，培养肿瘤大数据专业知识和管理人才，进而提高恶性肿瘤规范化诊疗水平以及患者的生存率，降低死亡率。

2 我国在癌症相关研究领域取得的重要进展

近年来，我国学者在癌症研究领域基础研究和临

床研究(尤其是细胞治疗领域)方面取得了积极的进展。在此次论坛中,也回顾了其中的部分代表性成果,简述如下。

2.1 肿瘤免疫微环境细胞群体解析和免疫细胞治疗靶标的发现

我国学者在肿瘤微环境中免疫细胞群体的解析方面有重要发现:从肝癌患者肿瘤组织和外周血标本中鉴定出11个T细胞亚群,并描绘出它们在肿瘤微环境中的发育轨迹^[8];发现了肝癌免疫微环境中溶酶体关联膜蛋白3(lysosomal associated membrane protein 3, LAMP3)阳性的树突状细胞通过表达多种免疫相关配体,展现出调节多种淋巴细胞亚型的潜力^[80];鉴定出结肠癌组织中两种新的 γ 干扰素阳性的Th1样细胞亚群——颗粒酶K(granzyme K, GZMK)阳性的效应记忆T细胞和CXCL13、BHLHE40双阳性的Th1样细胞,揭示了微卫星不稳定肿瘤患者对免疫检查点治疗更加敏感的免疫机制^[81]。

在激活和增强肿瘤微环境中免疫细胞特异性杀伤肿瘤细胞能力方面,我国科学家发现,FGL1蛋白是独立于MHCII复合物的LAG-3配体,能够抑制抗原特异的T细胞激活,有望成为免疫治疗新的靶点^[82];发现在急性淋巴白血血病中LILRB4能够通过APOE、SHP-2、uPAR和ARG1通路促进肿瘤细胞的组织侵袭,抑制T细胞活性,为白血血病免疫治疗提供了新的靶点^[83];发现酯酰辅酶A:胆固醇酰基转移酶1(acyl coenzyme a:cholesterol acyltransferases1, ACAT1)可作为新的治疗靶点,并提出了基于胆固醇代谢调控的肿瘤免疫治疗新方法^[84];发现肿瘤发展过程中抑制性受体TIGIT可导致NK细胞耗竭,并证明抗TIGIT单抗可逆转NK细胞耗竭和重塑NK细胞功能^[85];发现甲羟戊酸途径可以调控抗原呈递细胞的肿瘤抗原呈递,靶向甲羟戊酸途径能提升肿瘤疫苗效果,并与抗PD-1抗体产生协同作用^[86];揭示了N6-甲基腺嘌呤(N6-Methyladenosine, m6A)调控肿瘤抗原呈递的关键机制^[87]。

在天然免疫调控方面,发现肠道核仁镰刀菌可以通过靶向Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)和髓样分化因子88(myeloid differentiation factor88, MyD88)介导的天然免疫信号传导及特定的microRNA影响肿瘤对化疗的反应^[88]。

在DNA感受器的研究方面,揭示了胞内DNA关键感受器环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP

synthase, cGAS)的分子调控机制^[89];发现cGAS还可通过核糖多聚酶1(poly ADP-ribose polymerase, PARP1)途径抑制DNA同源重组修复,促进肿瘤发生^[90]。

2.2 靶向肿瘤微环境的新发现

在肿瘤细胞与其微环境之间的相互作用方面,我国科学家揭示了肿瘤微环境中的CD10⁺GPR77⁺肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)能够通过p65磷酸化和乙酰化激活NF- κ B通路,创造肿瘤干细胞适合的微环境,促进肿瘤生成和化疗抵抗^[91];发现胰腺癌细胞通过分泌白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)活化PSC胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs),进而促进肿瘤进展^[92];发现白细胞衍生的趋化因子2(leukocyte cell derived chemotaxin 2, LECT2)抑制内皮细胞的迁移和管腔形成的分子机制^[93];发现肿瘤可诱导巨核-红系祖细胞分化成为一种Ter-119⁺CD45⁻CD71⁺的细胞定植于晚期肿瘤患者脾脏,通过分泌神经营养因子进入血液促进肿瘤的全身进展^[86];发现由治疗性抗体活化的巨噬细胞吞噬肿瘤细胞后会高表达PD-L1和吡啶胺2,3-双加氧酶,引起HER2阳性肿瘤对赫赛汀耐药^[94];在急性淋巴白血血病模型中发现当移植白血血病细胞损伤癌旁微环境时,肿瘤增殖细胞经过化疗后仍然存在,外周支持细胞形成的保护环境受到干扰时,化疗有效性得以增加^[95];发现四次跨膜蛋白家族成员1(transmembrane-4-L-six-family-1, TM4SF1)促进肿瘤细胞干性、诱导乳腺癌多器官转移的分子机制^[96]。

2.3 肿瘤代谢与肿瘤发展的研究进展

在肿瘤代谢异常方面的研究,我国科学家发现了代谢酶的乙酰化调控机制,提出了代谢物参与细胞信号通路调控的概念^[97];发现肝癌中胆固醇代谢通路发生了重编程^[98];揭示了包括“代谢驱动亚型”的全新肝癌分子分型^[99];揭示了机体感受葡萄糖水平并调节代谢模式的机制^[74];揭示了AIDA蛋白能够降解脂肪合成代谢酶,限制膳食脂肪在肠道的吸收^[100];发现在肝癌中p53能抑制丙酮酸进入线粒体进而抑制氧化磷酸化,促进肝癌进程^[79];发现能量感受器AMPK在有丝分裂时通过激活线粒体Ca²⁺闸门,促进线粒体短时间高强度产生能量的机制^[101]。

在代谢产物促进肿瘤进展方面,我国科学家首次发现在EGFR突变的肿瘤中,磷酸化的UDP-葡萄糖6-脱氢酶(glucose 6-phosphatedehydrogenase, UGDH)与人抗

原R(human antigen R, HuR)相互作用,促进肿瘤细胞的迁移和肺癌转移^[102];发现R-2HGR-2-羟基戊二酸(R-2-hydroxyglutarate, R-2HG)通过m6A RNA修饰,发挥抗白血病的治疗活性^[103];发现支链氨基酸在胰腺癌早期发生中的潜在作用^[47]。

在肿瘤相关基因调控肿瘤代谢的研究领域,我国科学家揭示了氨在控制多胺生物合成和肿瘤细胞增殖中的作用^[104];发现糖酵解通路中醛缩酶通过非经典非催化功能激活能量感受分子AMPK的机制^[105];揭示了mTORC1影响氨基酸信号的精细分子调控机制^[106];揭示了LKB1失活导致代谢及氧化还原态失衡来调控非小细胞肺癌可塑性及药物敏感性^[107]。

在代谢调控肿瘤表观遗传方面,发现抑癌蛋白TET2(Tet methylcytosine dioxygenase 2)抑制肿瘤发生的分子机制^[108];发现 α -酮戊二酸脱氢酶(alpha-ketoglutarate dehydrogenase, α -KGDH)通过影响组蛋白H3的赖氨酸琥珀酰化调控肿瘤细胞表观遗传改变^[109]。

在代谢酶及代谢分子转运蛋白的修饰与构象研究方面,我国科学家发现在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)诱发的肝癌中糖酵解过程的醛缩酶发生磷酸化修饰诱导肝癌发生^[99];发现组成性激活嘌呤核苷酸从头合成在ALL耐药中的重要作用^[110];发现在多种肿瘤中过表达的LAT1L型氨基酸转运蛋白1与细胞外侧、膜内和细胞内侧的CD98广泛相互作用,揭示了LAT1-CD98复合体的体系结构,阐明了LAT1致病机制^[102]。

2.4 表观遗传调控和非编码RNA(non-codingRNA, ncRNA)研究进展

在组蛋白甲基化方面,我国科学家解析了多种肿瘤细胞对组蛋白甲基化转移酶抑制剂EZH2i的反应性,提出了基于EZH2i的联合靶向策略^[103];在DNA甲基化方面,分析了结直肠癌原发灶、转移灶等不同部位肿瘤细胞DNA甲基化谱,发现同一遗传谱系的肿瘤细胞其全基因组DNA甲基化谱基本一致,并且甲基化水平与其癌旁正常组织中组蛋白第三亚基四号赖氨酸的三甲基化修饰密切相关^[103];发现染色质阅读器RACK7(receptor of activated protein C kinase 1)和H3K4me3特异性脱甲基酶KDM5C组成的复合物几乎与所有超级增强子结合,揭示RACK7/KDM5C复合物作为超级增强子“制动器”的制动机制^[111]。在环状RNA的研究方面,我国科研团队发现了一类特殊的环状RNA维持长期造血干细胞(long-term hematopoietic stem cells, LT-HSCs)

静息态的分子机制^[112];揭示了一种由lncRNA-蛋白质复合物组成的细胞核亚结构小体paraspeckles参与调控细胞凋亡等重要生理活动的分子机制^[113]。

2.5 肿瘤细胞可塑性与命运等相关机制研究

在肿瘤细胞可塑性研究方面,我国科学家发现了一群高表达蛋白C受体(protein C receptor, Procr)的多能乳腺干细胞群体能够分化为所有类型乳腺上皮谱系^[111];发现E-钙黏着蛋白介导的细胞间相互作用和细胞内NF2/YAP(neurofibromin 2/yes-associated protein 1)信号在铁死亡调控中发挥关键作用, NF2/YAP信号通路相关分子的恶性突变事件可以预测癌细胞对诱导铁死亡疗法的敏感性^[105];发现通过医学化疗可诱导活化焦亡信号,诱导细胞焦亡,该研究为化疗联合免疫检查点治疗提供了理论依据^[114]。

2.6 肿瘤靶向治疗及临床转化研究

在靶向治疗药物研究方面,我国科学家发现丝氨酸/苏氨酸激酶19(serine/threonine kinase 19, STK19) NRAS的关键上游活化基因丝氨酸/苏氨酸激酶19(serine/threonine kinase 19, STK19)的突变体STK19D89N能够加速由NRAS突变引起的皮肤肿瘤发生,而针对STK19的小分子靶向药物显示出对NRAS驱动黑色素瘤的治疗效果,为Ras驱动肿瘤治疗提供了解决方案^[115];发现抑制DNA复制激酶(cell division cycle 7, CDC7)可选择性诱导具有TP53突变的肝癌细胞衰老,利用抗抑郁药舍曲林能够抑制肝癌细胞哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of Rapamycin, mTOR)信号,与抑制CDC7形成的细胞衰老形成协同致死^[116]。

在靶向药物治疗新靶点的研究方面,我国科学家鉴定出早期肝癌的第三种亚型的特征并应用抑制剂进行治疗,为肝癌靶向治疗提供了新策略^[98];发现PTPRZ1-MET融合和MET扩增是低分级神经胶质瘤进展的驱动因素, MET激酶抑制剂在临床前及I期临床研究中显示出一定的治疗效果^[117]。此外,我国科学家筛选出的赖氨酸乙酰基转移酶(lysine acetyltransferase, KAT)家族中KAT6A及KAT6B的抑制剂WM-8014和WM-1119显示出抗肿瘤前景^[118]。

2.7 微生物与肿瘤微环境

在器官特异的微生物直接或者间接参与肿瘤恶性进展和肿瘤微环境调节方面,我国学者针对动物模型

和肿瘤患者的研究发现肠道微生物与结直肠癌化疗抵抗有关, 其中菌株*Fusobacterium nucleatum*能够作用于TLR4和MYD88天然免疫信号通路和特定的miRNA激活自噬通路, 从而导致结直肠癌的化疗抵抗^[88]。

3 未来5~10年癌症研究的一些重要方向

本次双清论坛与会学者经过深入研讨, 结合我国在相关领域的基础及优势, 凝练了癌症研究领域重大关键科学问题, 并建议未来5~10年应着重围绕原始创新、国际前沿、重大需求、学科交叉开展4个方面的癌症研究。

3.1 以提高肿瘤免疫治疗疗效为目的的肿瘤免疫研究

当前肿瘤免疫治疗药物及细胞治疗手段均为国外开发, 但国内已经有大量的抗体药物以及细胞免疫治疗在进行临床研究或试验, 受试病人数量庞大, 积累了大量的临床数据, 这是我国肿瘤免疫领域的一大优势。我国在该研究领域的其他优势还有: 我国科学家是基于NK细胞的肿瘤免疫治疗策略的开拓者之一, 有长期积累和近期突破性进展, 在前沿理论和变革性技术方面均引起国际高度关注; 小鼠和人免疫系统的重大差异, 以及小鼠肿瘤缺乏人类肿瘤的异质性, 缺乏模拟临床实际的人源化肿瘤模型是当前肿瘤免疫研究领域的国际难题。我国科学家在该领域已处于国际前沿, 获得了国际领先的科研成果, 有望解决这一国际难题^[118]; 我国科学家利用单细胞测序在研究肿瘤免疫异质性方面作出了重大贡献; 在癌细胞的蛋白质组表达谱和磷酸化蛋白质组图谱研究领域取得了重大进展, 提供了新的肿瘤治疗新靶标。

基于我国已有的优势, 建议利用临床试验积累的资源以及建立模拟临床实际的人源化肿瘤动物模型, 充分考虑肿瘤的异质性, 揭示肿瘤免疫抑制微环境形成的重要通路以及其互动机制、微生物和肿瘤微环境的相互作用机制和肿瘤异质性机制等。加强临床和基础研究的紧密结合, 开展多学科交叉的肿瘤免疫研究, 有望获得原创性成果, 发现新的免疫治疗靶点, 发掘机体新型抗肿瘤免疫细胞类别与机制, 提高肿瘤免疫治疗的疗效。

3.2 肿瘤代谢与耐药机制

肿瘤代谢异常是形成肿瘤免疫抑制微环境以及肿

瘤耐药的重要原因之一, 是目前癌症研究的前沿领域。我国科学家在肿瘤代谢领域作出了重大贡献, 在肿瘤代谢的某些研究方向处于国际领先地位。通过建立代谢组学、代谢流分析、单细胞及亚细胞水平代谢物的检测、原位及活体水平上的代谢物检测等前沿分析技术, 以及后期多学科合作改进这些技术, 研究肿瘤代谢的特性及异质性, 为不同肿瘤的诊断和治疗提供代谢相关的分子标志物和分子分型依据, 揭示肿瘤代谢促进耐药性的机制、肿瘤细胞中各代谢通路的互动机制, 并开发特异性杀伤肿瘤的靶点及策略。

3.3 肿瘤大数据

肿瘤的蛋白质组变异比基因组变异和转录组变异更复杂, 蛋白质组变异的内涵包括拷贝数变异、剪切变异、翻译后修饰、转位、再分布、空间构型、相互作用网络等问题。结合不同组学数据的信息可以提高特征筛选的检验效能, 以及癌症发生风险、死亡风险预测的准确性, 对癌症的成因、进展及预后研究至关重要。我国科学家在肿瘤的蛋白质组学领域处于国际领先地位, 在肿瘤分型及新靶点发现方面作出了重大原创性贡献。建议以肿瘤蛋白质组学为切入点, 结合基因组学、表观遗传组学, 分析肿瘤群体内部的遗传多样性、群体结构和变异, 阐明肿瘤起源、异质性、分化和转移等生物学过程中从基因型到表型的异质性, 获得对我国癌症病人临床诊疗有指导意义的原创性成果。

3.4 传统中药或经典药物对于肿瘤治疗的调节作用及机制

中药的重要活性成分或者中药复方是我们取之不尽的宝库, 通过老药新用、中医药库等, 筛选鉴定能够用于调节肿瘤微环境相关的药物, 也是我国的重要优势, 从青蒿素到三氧化二砷等原创性成果的产生都与此领域密不可分。临床上也有针对晚期癌症病人服用中药进行调理的大量实例。对于阿司匹林和二甲双胍等经典药物, 近年来对其新的药效活性和机理研究也取得了显著的进展。总之, 在该领域亟需系统性地选取临床有效的候选和组合, 对其调节机体免疫、代谢和肿瘤微环境等方面进行科学、系统的研究, 获得原创性的成果。

4 结语

在肿瘤诊断、免疫细胞治疗、治疗性疫苗、肿瘤代谢研究领域, 肿瘤代谢的异常以及肿瘤的高度异质

性已成为癌症研究领域的国际难题。我们应当深入、系统地研究中国人群肿瘤发生发展的机制特征,充分利用大规模肿瘤病例的优势和中医药资源丰富的优势,结合我国在相关领域的研发优势,科学合理地针对某

些癌症研究领域进行长期的资助,开展系统研究。在多组学的趋势背景下,应加强我国具有自主知识产权的大数据分析挖掘以及多学科交叉领域方向的资助,力争在肿瘤的诊断、治疗方面获得突破。

致谢 感谢论坛主席卞修武、陈国强、田志刚和张泽民教授的大力支持和辛勤工作。感谢本次论坛秘书组成员的精心筹备和材料整理,参会学者的精彩报告和全面总结以及国家自然科学基金委员会医学科学部、信息科学部、化学科学部、政策局和吉林大学第一医院对本次论坛的大力支持。

参考文献

- Chen F, Zhuang X, Lin L, et al. New horizons in tumor microenvironment biology: Challenges and opportunities. *BMC Med*, 2015, 13: 45
- Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 2011, 144: 646–674
- Leite de Oliveira R, Hamm A, Mazzone M. Growing tumor vessels: More than one way to skin a cat—Implications for angiogenesis targeted cancer therapies. *Mol Aspects Med*, 2011, 32: 71–87
- Donnem T, Reynolds A R, Kuczynski E A, et al. Non-angiogenic tumours and their influence on cancer biology. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18: 323–336
- Mitchell M J, Jain R K, Langer R. Engineering and physical sciences in oncology: Challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 659–675
- Maman S, Witz I P. A history of exploring cancer in context. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18: 359–376
- Puram S V, Tirosh I, Parikh A S, et al. Single-cell transcriptomic analysis of primary and metastatic tumor ecosystems in head and neck cancer. *Cell*, 2017, 171: 1611–1624.e24
- Zheng C, Zheng L, Yoo J K, et al. Landscape of infiltrating T cells in liver cancer revealed by single-cell sequencing. *Cell*, 2017, 169: 1342–1356.e16
- Chung W, Eum H H, Lee H O, et al. Single-cell RNA-seq enables comprehensive tumour and immune cell profiling in primary breast cancer. *Nat Commun*, 2017, 8: 15081
- Tirosh I, Izar B, Prakadan S M, et al. Dissecting the multicellular ecosystem of metastatic melanoma by single-cell RNA-seq. *Science*, 2016, 352: 189–196
- Peinado H, Zhang H, Matei I R, et al. Pre-metastatic niches: Organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 302–317
- Sung S Y, Chung L W K. Prostate tumor-stroma interaction: Molecular mechanisms and opportunities for therapeutic targeting. *Differentiation*, 2002, 70: 506–521
- Maman S, Sagi-Assif O, Yuan W, et al. The beta subunit of hemoglobin (HBB2/HBB) suppresses neuroblastoma growth and metastasis. *Cancer Res*, 2017, 77: 14–26
- Di Virgilio F, Sarti A C, Falzoni S, et al. Extracellular ATP and P2 purinergic signalling in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18: 601–618
- Finicle B T, Jayashankar V, Edinger A L. Nutrient scavenging in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18: 619–633
- Dalmasso G, Coughnoux A, Delmas J, et al. The bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumor growth by modifying the tumor microenvironment. *Gut Microbes*, 2014, 5: 675–680
- Gopalakrishnan V, Spencer C N, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 2018, 359: 97–103
- Koelwyn G J, Quail D F, Zhang X, et al. Exercise-dependent regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 620–632
- Balkwill F R, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci*, 2012, 125: 5591–5596
- Binnewies M, Roberts E W, Kersten K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med*, 2018, 24: 541–550
- Tang J, Yu J X, Hubbard-Lucey V M, et al. The clinical trial landscape for PD1/PDL1 immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17: 854–855
- Amin A, Hammers H. The evolving landscape of immunotherapy-based combinations for frontline treatment of advanced renal cell carcinoma. *Front Immunol*, 2018, 9: 3120
- Brochez L, Chevolet I, Kruse V. The rationale of indoleamine 2,3-dioxygenase inhibition for cancer therapy. *Eur J Cancer*, 2017, 76: 167–182

- 24 Steinman R M, Cohn Z A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. *J Exp Med*, 1973, 137: 1142–1162
- 25 Guo Y, Lei K, Tang L. Neoantigen vaccine delivery for personalized anticancer immunotherapy. *Front Immunol*, 2018, 9: 1499
- 26 Dudley M E, Wunderlich J R, Shelton T E, et al. Generation of tumor-infiltrating lymphocyte cultures for use in adoptive transfer therapy for melanoma patients. *J ImmunoTher*, 2003, 26: 332–342
- 27 Dudley M E, Gross C A, Langhan M M, et al. CD8⁺ enriched “Young” tumor infiltrating lymphocytes can mediate regression of metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*, 2010, 16: 6122–6131
- 28 Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*, 1992, 11: 3887–3895
- 29 Pardoll D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12: 252–264
- 30 Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: An update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56: 739–745
- 31 Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis V A. The PD1:PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation. *Front Immunol*, 2016, 7: 550
- 32 Brunet J F, Denizot F, Luciani M F, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4. *Nature*, 1987, 328: 267–270
- 33 Walunas T L, Bakker C Y, Bluestone J A. CTLA-4 ligation blocks CD28-dependent T cell activation. *J Exp Med*, 1996, 183: 2541–2550
- 34 Massagué J. TGF β in Cancer. *Cell*, 2008, 134: 215–230
- 35 Dennis K L, Blatner N R, Gounari F, et al. Current status of interleukin-10 and regulatory T-cells in cancer. *Curr Opin Oncology*, 2013, 25: 637–645
- 36 Motz G T, Santoro S P, Wang L P, et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med*, 2014, 20: 607–615
- 37 Li F, Zhang R, Li S, et al. Corrigendum to “IDO1: An important immunotherapy target in cancer treatment” [Int. Immunopharmacol. 47 (2017) 70–77]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 49: 231
- 38 Lampi M C, Reinhart-King C A. Targeting extracellular matrix stiffness to attenuate disease: From molecular mechanisms to clinical trials. *Sci Transl Med*, 2018, 10: eaao0475
- 39 Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*, 1956, 123: 309–314
- 40 Sun L, Suo C, Li S, et al. Metabolic reprogramming for cancer cells and their microenvironment: Beyond the Warburg Effect. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1870: 51–66
- 41 Gao P, Tchernyshyov I, Chang T C, et al. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature*, 2009, 458: 762–765
- 42 Huang D, Li T, Li X, et al. HIF-1-mediated suppression of acyl-CoA dehydrogenases and fatty acid oxidation is critical for cancer progression. *Cell Rep*, 2014, 8: 1930–1942
- 43 Hui S, Ghergurovich J M, Morscher R J, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate. *Nature*, 2017, 551: 115–118
- 44 Comerford S A, Huang Z, Du X, et al. Acetate dependence of tumors. *Cell*, 2014, 159: 1591–1602
- 45 Huang D, Li T, Wang L, et al. Hepatocellular carcinoma redirects to ketolysis for progression under nutrition deprivation stress. *Cell Res*, 2016, 26: 1112–1130
- 46 Gao X, Sanderson S M, Dai Z, et al. Dietary methionine influences therapy in mouse cancer models and alters human metabolism. *Nature*, 2019, 572: 397–401
- 47 Li J T, Yin M, Wang D, et al. BCAT2-mediated BCAA catabolism is critical for development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Cell Biol*, 2020, 22: 167–174
- 48 Brand A, Singer K, Koehl G E, et al. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells. *Cell Metab*, 2016, 24: 657–671
- 49 Chang C H, Qiu J, O’Sullivan D, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression. *Cell*, 2015, 162: 1229–1241
- 50 Savatt J M, Azzariti D R. ClinGen’s GenomeConnect registry enables patient-centered data sharing. *Hum Mutat*, 2018, 39: 1668–1676
- 51 Rubinstein S M, Warner J L. CancerLinQ: Origins, implementation, and future directions. *JCO Clin Cancer Inf*, 2018, 2: 1–7
- 52 Gerlinger M, Rowan A J, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*, 2012, 366: 883–892
- 53 Gao Q, Wang Z C, Duan M, et al. Cell culture system for analysis of genetic heterogeneity within hepatocellular carcinomas and response to pharmacologic agents. *Gastroenterology*, 2017, 152: 232–242.e4
- 54 Ma P, Fu Y, Cai M C, et al. Simultaneous evolutionary expansion and constraint of genomic heterogeneity in multifocal lung cancer. *Nat Commun*, 2017, 8: 823
- 55 Wang L, Fan J, Francis J M, et al. Integrated single-cell genetic and transcriptional analysis suggests novel drivers of chronic lymphocytic

- leukemia. *Genome Res*, 2017, 27: 1300–1311
- 56 Boshuizen J, Koopman L A, Krijgsman O, et al. Cooperative targeting of melanoma heterogeneity with an AXL antibody-drug conjugate and BRAF/MEK inhibitors. *Nat Med*, 2018, 24: 203–212
- 57 Finn O J. The dawn of vaccines for cancer prevention. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 183–194
- 58 Ferguson F M, Gray N S. Kinase inhibitors: The road ahead. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17: 353–377
- 59 Wei S C, Levine J H, Cogdill A P, et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade. *Cell*, 2017, 170: 1120–1133.e17
- 60 Havel J J, Chowell D, Chan T A. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19: 133–150
- 61 Tang J, Pearce L, O'Donnell-Tormey J, et al. Trends in the global immuno-oncology landscape. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17: 922
- 62 Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1300
- 63 Hou M, Yan C, Chen Z, et al. Multifunctional NIR-responsive poly(vinylpyrrolidone)-Cu-Sb-S nanotheranostic agent for photoacoustic imaging and photothermal/photodynamic therapy. *Acta Biomater*, 2018, 74: 334–343
- 64 Abdollahpour-Alitappeh M, Lotfinia M, Gharibi T, et al. Antibody-drug conjugates (ADCs) for cancer therapy: Strategies, challenges, and successes. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 5628–5642
- 65 Lee Y T, Tan Y J, Oon C E. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol*, 2018, 834: 188–196
- 66 Ali M, Aittokallio T. Machine learning and feature selection for drug response prediction in precision oncology applications. *Biophys Rev*, 2019, 11: 31–39
- 67 Sun C, Mezzadra R, Schumacher T N. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint. *Immunity*, 2018, 48: 434–452
- 68 Riaz N, Havel J J, Makarov V, et al. Tumor and microenvironment evolution during immunotherapy with Nivolumab. *Cell*, 2017, 171: 934–949.e16
- 69 Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18: 197–218
- 70 Deng X, Nakamura Y. Cancer precision medicine: From cancer screening to drug selection and personalized immunotherapy. *Trends Pharmacological Sci*, 2017, 38: 15–24
- 71 Spranger S, Gajewski T F. Impact of oncogenic pathways on evasion of antitumour immune responses. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18: 139–147
- 72 O'Donnell J S, Teng M W L, Smyth M J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16: 151–167
- 73 Hollingsworth R E, Jansen K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. *NPJ Vaccines*, 2019, 4: 7
- 74 Zehir A, Benayed R, Shah R H, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*, 2017, 23: 703–713
- 75 Hu Z, Ott P A, Wu C J. Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 168–182
- 76 Turner S J, Russ B E. Can T cells be too exhausted to fight back? *Science*, 2016, 354: 1104–1105
- 77 Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11: 509–524
- 78 Fountzilas E, Tsimberidou A M. Overview of precision oncology trials: Challenges and opportunities. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11: 797–804
- 79 Kim J, Yu L, Chen W, et al. Wild-type p53 promotes cancer metabolic switch by inducing PUMA-dependent suppression of oxidative phosphorylation. *Cancer Cell*, 2019, 35: 191–203.e8
- 80 Zhang Q, He Y, Luo N, et al. Landscape and dynamics of single immune cells in hepatocellular carcinoma. *Cell*, 2019, 179: 829–845.e20
- 81 Zhang L, Yu X, Zheng L, et al. Lineage tracking reveals dynamic relationships of T cells in colorectal cancer. *Nature*, 2018, 564: 268–272
- 82 Wang J, Sanmamed M F, Datar I, et al. Fibrinogen-like Protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3. *Cell*, 2019, 176: 334–347.e12
- 83 Deng M, Gui X, Kim J, et al. LILRB4 signalling in leukaemia cells mediates T cell suppression and tumour infiltration. *Nature*, 2018, 562: 605–609
- 84 Yang W, Bai Y, Xiong Y, et al. Potentiating the antitumour response of CD8⁺ T cells by modulating cholesterol metabolism. *Nature*, 2016, 531: 651–655
- 85 Zhang Q, Bi J, Zheng X D, et al. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity. *Nat Immunol*, 2018, 19: 723–732
- 86 Xia Y, Xie Y, Yu Z, et al. The mevalonate pathway is a druggable target for vaccine adjuvant discovery. *Cell*, 2018, 175: 1059–1073.e21
- 87 Han D, Liu J, Chen C, et al. Anti-tumour immunity controlled through mRNA m6A methylation and YTHDF1 in dendritic cells. *Nature*, 2019,

- 566: 270–274
- 88 Yu T C, Guo F, Yu Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell*, 2017, 170: 548–563.e16
 - 89 Dai J, Huang Y J, He X, et al. Acetylation blocks cGAS activity and inhibits self-DNA-induced autoimmunity. *Cell*, 2019, 176: 1447–1460.e14
 - 90 Liu H, Zhang H, Wu X, et al. Nuclear cGAS suppresses DNA repair and promotes tumorigenesis. *Nature*, 2018, 563: 131–136
 - 91 Su S, Chen J, Yao H, et al. CD10⁺GPR77⁺ cancer-associated fibroblasts promote cancer formation and chemoresistance by sustaining cancer stemness. *Cell*, 2018, 172: 841–856.e16
 - 92 Shi Y, Gao W, Lytle N K, et al. Targeting LIF-mediated paracrine interaction for pancreatic cancer therapy and monitoring. *Nature*, 2019, 569: 131–135
 - 93 Xu M, Xu H H, Lin Y, et al. LECT2, a ligand for Tie1, plays a crucial role in liver fibrogenesis. *Cell*, 2019, 178: 1478–1492.e20
 - 94 Su S, Zhao J, Xing Y, et al. Immune checkpoint inhibition overcomes ADCP-induced immunosuppression by macrophages. *Cell*, 2018, 175: 442–457.e23
 - 95 Duan C W, Shi J, Chen J, et al. Leukemia propagating cells rebuild an evolving niche in response to therapy. *Cancer Cell*, 2014, 25: 778–793
 - 96 Gao H, Chakraborty G, Zhang Z, et al. Multi-organ site metastatic reactivation mediated by non-canonical discoidin domain receptor 1 signaling. *Cell*, 2016, 166: 47–62
 - 97 Zhao S, Xu W, Jiang W, et al. Regulation of cellular metabolism by protein lysine acetylation. *Science*, 2010, 327: 1000–1004
 - 98 Jiang Y, Sun A, Zhao Y, et al. Proteomics identifies new therapeutic targets of early-stage hepatocellular carcinoma. *Nature*, 2019, 567: 257–261
 - 99 Gao Q, Zhu H, Dong L, et al. Integrated proteogenomic characterization of HBV-related hepatocellular carcinoma. *Cell*, 2019, 179: 561–577.e22
 - 100 Luo H, Jiang M, Lian G, et al. AIDA selectively mediates downregulation of fat synthesis enzymes by ERAD to retard intestinal fat absorption and prevent obesity. *Cell Metab*, 2018, 27: 843–853.e6
 - 101 Zhao H, Li T, Wang K, et al. AMPK-mediated activation of MCU stimulates mitochondrial Ca²⁺ entry to promote mitotic progression. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 476–486
 - 102 Wang X, Liu R, Zhu W, et al. UDP-glucose accelerates SNAIL mRNA decay and impairs lung cancer metastasis. *Nature*, 2019, 571: 127–131
 - 103 Su R, Dong L, Li C, et al. R-2HG exhibits anti-tumor activity by targeting FTO/m6A/MYC/CEBPA signaling. *Cell*, 2018, 172: 90–105.e23
 - 104 Swietach P, Vaughan-Jones R D, Harris A L, et al. The chemistry, physiology and pathology of pH in cancer. *Phil Trans R Soc B*, 2014, 369: 20130099
 - 105 Zhang C S, Hawley S A, Zong Y, et al. Fructose-1,6-bisphosphate and aldolase mediate glucose sensing by AMPK. *Nature*, 2017, 548: 112–116
 - 106 Chen J, Ou Y, Yang Y, et al. KLHL22 activates amino-acid-dependent mTORC1 signalling to promote tumorigenesis and ageing. *Nature*, 2018, 557: 585–589
 - 107 Li F, Han X, Li F, et al. LKB1 inactivation elicits a redox imbalance to modulate non-small cell lung cancer plasticity and therapeutic response. *Cancer Cell*, 2015, 27: 698–711
 - 108 Wu D, Hu D, Chen H, et al. Glucose-regulated phosphorylation of TET2 by AMPK reveals a pathway linking diabetes to cancer. *Nature*, 2018, 559: 637–641
 - 109 Wang Y, Guo Y R, Liu K, et al. KAT2A coupled with the α -KGDH complex acts as a histone H3 succinyltransferase. *Nature*, 2017, 552: 273–277
 - 110 Li B, Li H, Bai Y, et al. Negative feedback-defective PRPS1 mutants drive thiopurine resistance in relapsed childhood ALL. *Nat Med*, 2015, 21: 563–571
 - 111 Shen H, Xu W, Guo R, et al. Suppression of enhancer overactivation by a RACK7-histone demethylase complex. *Cell*, 2016, 165: 331–342
 - 112 Xia P, Wang S, Ye B, et al. A circular RNA protects dormant hematopoietic stem cells from DNA sensor cGAS-mediated exhaustion. *Immunity*, 2018, 48: 688–701.e7
 - 113 Wang Y, Hu S B, Wang M R, et al. Genome-wide screening of NEAT1 regulators reveals cross-regulation between paraspeckles and mitochondria. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 1145–1158
 - 114 Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature*, 2017, 547: 99–103
 - 115 Yin C, Zhu B, Zhang T, et al. Pharmacological targeting of STK19 inhibits oncogenic NRAS-driven melanomagenesis. *Cell*, 2019, 176: 1113–1127.e16
 - 116 Wang C, Vegna S, Jin H, et al. Inducing and exploiting vulnerabilities for the treatment of liver cancer. *Nature*, 2019, 574: 268–272
 - 117 Hu H, Mu Q, Bao Z, et al. Mutational landscape of secondary glioblastoma guides MET-targeted trial in brain tumor. *Cell*, 2018, 175: 1665–1678.e18
 - 118 Baell J B, Leaver D J, Hermans S J, et al. Inhibitors of histone acetyltransferases KAT6A/B induce senescence and arrest tumour growth. *Nature*, 2018, 560: 253–257
 - 119 Li Q, Chen Q, Klauser P. Developing covalent protein drugs via proximity-enabled reactive therapeutics. *Cell*, 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.05.028

Summary for “前沿交叉技术驱动的癌症研究”

Cancer research driven by cutting-edge multi-disciplinary technologies

Qunyan Lyu^{1*}, Yukuan Feng^{1,2}, Rong Shi¹, Jing Wu^{1,3} & Weidong Han^{1,4}

¹ Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China;

² Key Laboratory of Heilongjiang Province for Cancer Prevention and Control, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157011, China;

³ School of Medical Science, Anhui University of Science & Technology, Huainan 232001, China;

⁴ Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310020, China

* Corresponding author, E-mail: luqy@nsfc.gov.cn

Cancer is a serious threat to human life and health. It has become the leading cause of death worldwide. According to the National Cancer Center 2019 National Cancer Report, there were about 4 million new cases of cancer in China in 2015, and 8 people were diagnosed with cancer and 5 people died of cancer every minute. Currently, cancer remains a major threat to human health in China and is associated with a high mortality rate. While great efforts have been devoted to the development of cancer therapies, including surgery, radiotherapy, chemotherapy, traditional Chinese medicine, targeted therapy, and immunotherapy, most cancer therapies fail to achieve satisfactory efficacy, which is closely related to the lack of understanding of tumors in modern science, absence of major breakthroughs in the field of cancer research using key cutting-edge technologies, and limited translation and application of the achievements of basic research findings. Cancer represents a collection of multi-origin and multi-step systemic chronic diseases with various outcomes. The high heterogeneity of cancer poses a challenge for traditional therapeutic approaches to treat one type of tumor with the same method but provides opportunities to promote personalized therapies, including immunotherapy and targeted therapy. To promote original and innovative cancer research in China, it is essential to take advantage of modern genetic technology, stem cell technology, molecular imaging technology, molecular diagnosis, bioinformatics, innovative drug development, physical and chemical research methods, and alternative cutting-edge technologies, combined with extensive clinical data and patient population in China. For these reasons, the National Natural Science Foundation of China organized the 223rd Shuangqing Forum titled “Cancer Research Driven by Cutting-edge Multi-disciplinary Technologies”. Forty-five scholars from more than 30 universities and research institutes in China were invited to participate in this forum, and summarized the current status and trend in cancer research, especially the role of cutting-edge technologies in promoting cancer research, the key future research directions, and key scientific challenges. Based on the discussion of forum participants, this review highlights the current status, progress, challenges, and opportunities of cancer research in China, and presents the achievement and importance of multi-disciplinary technologies in driving cancer research and developing cancer therapy and diagnostics. It also summarizes the key scientific questions in the cancer research field for the next 5 to 10 years, and proposes strategies to fund cutting-edge technologies in exploring cancer research in China.

cancer research, cutting-edge technologies, multi-disciplinary research, clinical translational research

doi: [10.1360/TB-2020-0638](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0638)