



编者按

癌症,是人类与之抗争多年的疾病。长期的科研和临床观察发现,许多癌症的发生和演变与炎症紧密相关。科学上也逐渐认识到,炎症是促进癌症发展的主要因素,抗炎药物则可能用来治疗肿瘤。

那么,从炎症到癌症的过程究竟如何?只有弄清这个问题,才能为肿瘤早期预测、早期诊断、针对性的治疗奠定理论基础。

从2010年起,国家自然科学基金重大研究

计划“非可控炎症恶性转化的调控网络及其分子机制”启动,成为国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)医学科学部成立以来的首个重大研究计划。

该重大研究计划于2018年底结题。近10年来,科研人员开展了与国际水平同步的深入研究,取得了一系列重要进展和技术上的突破。本期科学基金专版将总结该重大研究计划取得的经验,展示其为肿瘤防控的“中国方案”做出的实质性贡献。



王红阳(中)指导科研人员开展实验。课题组供图

从炎到癌,一共要几步?

“非可控炎症恶性转化”关键问题研究取得进展

■本报记者 甘晓

3月下旬,国内新冠肺炎疫情刚刚告一段落。过去的两个月中,中国工程院院士王红阳所在的东方肝胆外科医院接连派出两批医护人员出征武汉。“为疫情揪心的同时,也为我的同事们感到骄傲。”接受《中国科学报》采访时,王红阳说。

作为一位肿瘤分子学专家,救治肝癌病人,亦牵动她的心。长期的科研和临床观察发现,肝癌的发生、演变和慢性肝炎紧密相关。同样的,中国其他高发消化道肿瘤几乎都始于炎症。

从炎症到癌症的过程究竟如何?弄清这个问题,将为肿瘤早期预测、早期诊断、针对性的治疗奠定理论基础。

2010年起,在国家自然科学基金重大研究计划“非可控炎症恶性转化的调控网络及其分子机制”启动,成为自然科学基金委医学科学部成立以来的首个重大研究计划。

该重大研究计划于2018年底结题。“近10年来,科研人员围绕炎症转化这一生命科学领域前沿科学问题,开展了与国际水平同步的深入研究,取得了一系列重要进展和技术上的突破,为肿瘤防控的‘中国方案’做出了实质性贡献。”王红阳指出。

国际同步的前沿工作

癌症,是人类与之抗争多年的疾病,即使在科学技术已经取得长足进步的今

天,人们也没有摆脱“谈癌色变”。

2010年前后,一直致力于肝癌研究和治疗的王红阳和同事们对中国人罹患肿瘤的情况做了一次计算,发病率与病死率每年增幅分别是3.9%、2.5%。“这非常惊人。”王红阳说,将绝大多数精力投入在晚期、终末期肿瘤上的策略难以力挽狂澜,而与早期肿瘤相关的现象,则应被重视起来。

一个重要的线索便是非可控性的炎症。普通的炎症,抗菌、抗炎就可以痊愈,而一部分用各种办法都难以控制的非可控性炎症,则和肿瘤的发生、发展有密切关系。“以肝癌为例,当时已经有科学家观察到乙肝、丙肝与肝癌存在一些关联,但哪些肝炎是癌前病变又如何转化并不明确。”王红阳指出,胃癌、食管癌、肠癌等中国高发肿瘤也都和炎症密切相关。

肿瘤的研究和防控都应当前移,这正是当时科学家们启动该重大研究计划的初衷。

项目启动后的第二年,《细胞》发表了一篇肿瘤研究的重磅综述,总结了近10年肿瘤学的热点。其中,炎症被列为促进癌症的主要特征,而抗炎药物则可能用来治疗肿瘤。“这说明,我们在重大研究计划中对这个方向的判断和国际上是同步的,我们已经站在肿瘤研究的科学前沿。”王红阳表示。

稳定支持8年期间,科学家们取得了一系列原创成果。包括炎症转化调控网络的关键节点的发现,实现从

单个分子研究到网络特征研究的突破;阐明了我国重要高发肿瘤炎症转化过程及调控机制;提出新概念、新方法,建立了42种炎症转化研究的实验动物模型,新建Information to cancer网站,实现“卡脖子”数据资源中国自有。

通过该重大研究计划,我国炎症转化领域研究逐渐走上国际科学舞台。例如,该领域论文发表数量快速提升,比较2008年和2018年的论文数量,论文数量增加了430%,远超许多国家,排在了第2位。“炎症转化领域,从刚刚起步、分散无序,到目标清晰、组织有序、学科交叉的局面,实现了整体并跑、部分领跑的目标。”王红阳表示。

指导临床的基础研究

该重大研究计划的里程碑意义主要体现在两个转变上:一是研究窗口前移,二是重视诊疗转化。

“基础研究的目标不是发论文,而是为了真正降低肿瘤发病率、死亡率,提高早诊率、治愈率。”王红阳强调。

因此,该重大研究计划形成了基础研究和转化应用紧密结合的鲜明特色。为此,指导专家组下足了工夫。

有一年,指导专家组收到一份计算生物学研究人员提交的项目申请。这位研究人员既没有肿瘤机制相关领域的知识积累,也没有肿瘤组织样品。于是,专家组为他“拉”来一位在炎症转化方面已有深入研究的研究人员,

让他们“凑”在一起。这一“凑”,促成了计算生物学与生命科学的深度交叉。

研究人员通过一系列研究发现了炎症转化调控网络的关键节点,加上跨学科的交叉对这些关键节点进行靶向药物的设计,然后再做临床研究,进行临床疗效的验证和在临床的转化应用。

“喜炎平”这种老药治疗结肠癌新用处的发现便是一个典型案例。过去研究证明,炎症性肠病是诱发结肠癌的主要因素之一,但炎症转化的分子机制尚不明了。围绕这个问题,基础研究者发现了调控炎症与肿瘤的关键性节点。随后,临床研究者接过接力棒,用实验动物模型验证了这一关键性节点的作用,如今正在开展临床试验。

同时,一些炎症转化的标志物也逐渐被揭示。例如,肝病研究人员紧紧抓住早期突变分子机理这条重要的预警线索,发现炎症诱发促突变基因APOBEC3B与修复基因UNG出现失衡时,肝炎到肝癌的风险就会增高。

在基础与临床紧密结合的指导思想下,科研人员进一步研发出调控检测炎症转化的小分子,为深入研究提供了新的工具,并且发现了10余个可以用于炎症诊治的标志物、药靶和候选药物,为肿瘤防控提供了技术支撑。

据了解,该重大研究计划共获得了国内发明专利授权141项、国际发明专利15项,并且有成果实现了应用

转化,总的转让合同金额达到了14亿元,有7个具有独立知识产权的候选药物进入了临床试验的阶段。

“负责任”的顶层设计

作为自然科学基金委医学科学部设立的第一个重大研究计划,如何发挥“标杆”作用,成为指导专家组一直在思考的问题。

该重大研究计划启动之初,指导专家组就强调以国家需求目标导向和科学家自由探索相结合为原则,制订了工作计划。他们确定了“非可控性炎症恶性转化的分子机制”“非可控性炎症转化调控网络与关键节点”“炎症向肿瘤转化调控网络研究的新方法”等三个核心科学问题,为重大研究计划提出了明确目标。

“我们提出了‘全程负责’的专家角色。”王红阳告诉《中国科学报》,“不仅要写指南、评项目、参加过程管理、讨论进展,最后研究得怎么样,也要由专家‘交账’。所以,选题对不对、目标对不对、方法对不对,都离不开指导专家组和管理组专家把关。”

2010年是该重大研究计划受理和评审的第一年,共收到来自54个依托单位的207项申请。在当年11月底举行的项目评审会上,指导专家组深入讨论,严格把关,坦率指出部分申请项目没有紧密围绕重大研究计划核心科学问题等不足,资助项目应符合重大

研究计划科学目标,聚焦核心科学问题,避免单纯研究肿瘤或炎症的相关因素。

在经过严格把关的开局之后,各项目取得了良好进展。“从只看单基因的重要性走向了动态地关注网络的调控,从只看无限扩增的肿瘤细胞到关注肿瘤和免疫的微环境,从较单一的细胞模型到‘炎症转化’研究模型。”2016年,距离结题只剩下两年多时,王红阳在学术交流会上总结了三个变化。

在项目集成阶段,指导专家组的任务是指导项目集成。“我们对集成项目的指导工作进行了分工,责任都落实到每一位指导专家组成员头上,实行‘蹲点’制度,让专家们深入到项目组当中去。”王红阳介绍。

8年来,指导专家组共召开了20多次研讨会和评审会,对项目进行精心组织、下沉管理,实现了对项目的高质量把关及研究方向的总体把握,充分体现了指导专家组的智慧。

2018年6月,自然科学基金委在新一轮深化改革中,提出“负责任+讲信誉+计贡献”评审机制,旨在引导和激励评审专家负责任开展评审,从根本上保障自然科学基金同行评议质量。在研究人员看来,该重大研究计划对此进行了有益探索。

面对肿瘤这一世界性难题,研究人员期待,能够尽快转化该重大研究计划中尚未完成转化的成果,同时坚持不懈地开展跨学科研究,研发新技术、新方法,解决经典科学问题。

抗炎...抑制癌症新疗法

从炎症转化复杂网络中提炼出关键节点,是十分重要的科学问题。在国家自然科学基金重大研究计划“非可控性炎症恶性转化的调控网络及其分子机制”资助下,多个团队科研人员共同协作,发现了多个炎症转化的关键节点。

中国科学院院士张学敏团队发现了参与炎症转化的CUEDC2分子,其在乳腺癌的耐药中发挥重要作用。诺贝尔生理学或医学奖评委会原主席Jan-Ake Gustafsson教授就CUEDC2的发现撰写了专门评述,认为该研究对于临床有非常重要的指导价值。

基于许多炎症源于细菌感染的事实,病原体进入机体后如何不被人的免疫系统消灭并让自身生存下来等关键科学问题值得深入探索。

以李斯特菌为例,中国科学院上海营养与健康研究所研究员钱友存团队发现了其感染机体过程中的关键节点分子NLX1。研究结果表明,细菌能够有效地利用人体中的分子NLX1,使免疫系统的“卫士”巨噬细胞发生线粒体自噬,减弱了机体消灭细菌的能力,从而保证了细菌自身的存活。

业内专家认为,这一节点分子的发现,对于感染后炎症的控制具有重要意义。

炎症网络的关键节点被陆续发现后,科研人员开始了新的思考:如何才能解决从抗炎角度去治疗癌症这一转化应用范畴内的科学问题?为此,研究人员针对激酶、磷酸酶、核蛋白、转录因子和表观调控分子等在内的关键节点,研发了一批抗体、合成化合物和天然产物等候选



张坤坤团队开发出化合物K-80003。课题组供图

药物,合同转让的金额超过14亿元人民币。

据介绍,目前处于临床前研究的有10个新药,其中8个正在临床研究阶段。在这8个药物中,7个是创新药物,1个为抗炎药物穿心莲内酯制剂的“老药新用”。

南京医科大学教授顾艳宏和南京大学教授孙洋团队发现,尽管穿心莲内酯在所用剂量下并不直接具有抗肿瘤活性,但其能通过抗炎作用来抑制结肠癌的发生。

“有一个老药叫喜炎平注射液,它就是穿心莲内酯的制剂。我们将这个制剂用于老年晚期结肠癌的临床治疗,目前已经治疗了几十例。从初步的研究结果看,喜炎平对结肠癌患者的改善效果主要也是与炎症的改善有关。”顾艳宏说。

同时,科研人员证实,核受体RXR α 的剪接体tRXR α 在炎症细胞和表皮细胞的相互作用网络中发挥重要作用。在这一科学认识的基础上,厦门大学教授张坤坤团队找到一种新的化合物K-80003,能够通过捆绑tRXR α 四聚体的方式阻断炎症转化的进程,对肝癌、结肠癌都显示出良好效果。

“2017年,该化合物已获得美国FDA批准开展临床试验,这是从抗炎角度来实现抗癌的原创新药。”张坤坤介绍。

肝癌是致死率最高的肿瘤之一。统计显示,全球每年新发肝癌的病例达70余万,其中50%以上在中国。数据还显示,全球的乙肝病毒携带者有3.5亿,其中中国超过1亿。

如何才能阻断从肝炎向肝癌的演进之路?在国家自然科学基金重大研究计划“非可控性炎症恶性转化的调控网络及其分子机制”资助下,项目的多个科研团队探索了肝脏的炎症转化网络的调控规律,推动肝癌早防、早诊和临床治疗新策略形成。

肝脏是一个免疫耐受器官,存在众多免疫细胞,与循环系统的免疫细胞相比,肝脏内的免疫细胞有自己的独特性和异质性。

科研人员发现了系列肝脏内免疫细胞的调控规律,他们首次提出肝脏中存在两套互相独立的自然杀伤细胞(NK)系。“NK细胞的功能受到多种分子机制的调控,包括多种活性受体和抑制性受体,它们在肝脏从炎症到癌症转化的过程中起了非常重要的作用。”中国科学院院士田志刚说。

同时,科学家观察到,在长期的慢性炎症的微环境下,肿瘤有办法把本来的敌人(杀肿瘤的细胞)变成“帮凶”。为了阐明这一现象的机制,山东大学基础医学院教授马春红团队发现了关键分子Tim-3,它在炎症的状态下表达增加,促进了巨噬细胞向一种促肿瘤的表型极化。

而针对中国肝病患者中以乙肝病毒HBV为主的特点,第二军医大学教授曹广文团队发现,早期促变分子机制是重要的早诊线索。HBV能诱发促变基因APOBEC3B表达增加,UNG修复基因表达则减少。这一对突



田志刚团队正在实验中。课题组供图

变-修复基因出现失衡,预示着肝炎到肝癌发生的风险增高。

因此,新的分子机制和分子标志物的发现,可以进一步实现肝癌的早防早诊和窗口提前。超声是国际上推荐的肝癌早期筛查办法,但是这个方法相对比较粗糙,小于1厘米的肝癌早诊手段仍是空白。

“我们找到这些特征分子以后,希望开发靶向的识别探针并实现可视化,提高检测的灵敏度。目前我们的早诊方案能够使得肝癌诊断的准确性提高到82.7%,而当前临床应用的甲胎蛋白检测只有40%。”中国科学院院士王红阳表示。

王红阳团队还启动了国际上最大规模的多中心高危人群系列研究,提出高危人群的肝脏炎症转化的预警方案。

在肿瘤免疫治疗方面,田志刚团队发现了新的免疫检查点,不是在目前人们所熟知的T细胞上,而是在NK细胞上。田志刚指出:“靶向NK细胞的TIGIT分子可以实现肿瘤免疫治疗,使荷瘤小鼠的生存率显著提高。新的免疫检查点的发现,有望成为肿瘤免疫治疗的新热点。该成果已经实现了技术转让,下一步期待转化成临床使用的产品。”

该项目还通过多组学的分析,发现肝癌当中的表观遗传和激酶出现了异常,由此提出抑制表观遗传和激酶的联合治疗肝癌的策略,并进一步自主研发了表观遗传调控酶和激酶的新抑制剂。

炎症转化是肿瘤高发的一个重要因素,在国家自然科学基金重大研究计划“非可控性炎症恶性转化的调控网络及其分子机制”资助下,研究人员不仅在炎症转化的方法学和技术上取得突破,还建立起专业的数据库,为炎症转化研究搭建强有力的平台。

首先,该重大研究计划为理解复杂的炎症转化过程,着力建立动物模型作为基础。“如果没有理想的动物模型,研究将非常困难。”王红阳坦言。

在指导专家组的组织下,多个团队开展攻关,新建动物模型20种,改良现有动物模型22种,总共提供了42种新的动物模型。

例如,上海交通大学医学院附属瑞金医院教授刘炳亚团队利用muc6敲除的小鼠实现了胃炎到肠上皮化生、再到黏膜异型增生以及胃癌的全过程呈现,基本完整地重现了临床上肠型胃癌的发病全过程。

同时,该重大研究计划还建立了针对炎症转化网络的多个新算法。例如,清华大学生物系教授李梢团队基于新算法构建了消化道炎症转化的共性网络,实现转化应用。研究人员根据CIPHER算法自主研发了中心信息智能采集系统,根据胃炎到胃癌的不同阶段,进行多中心采集和随访,随后进行生物学的多组学分子网络检测。并基于这一共性网络,建立了炎症转化的分子细胞系统的多尺度耦合模型,计算集群2天就可以模拟发病30年的过程。



资源对外开放。该网站数据库课题组供图

炎症转化的临界状态新概念——动态网络标志物则是在基础理论方面的突破。中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员陈洛南团队首次提出了炎症转化的“临界状态-动态网络标志物”这一新概念,并阐述了动态网络标志物的重要性。

这项研究中,科研人员关注进入前疾病状态后,突然、快速进入疾病状态的临界状态。临界状态出现强相关的强波动分子群,很可能与炎症转化的关键节点有关,反映疾病的前兆。因此,科研人员利用新算法,用动态网络标志物表征了从可控性到非可控性的转化,并在一些生物学实验上获得证实。

上海大学物理系教授李平则在内源性网络的概念下,对癌症发生、发展与转归的动力学网络机制进行了阐述,对恶性肿瘤的发生机理提出了新的见解。这一理论体系,如果能够被实验证实与修正,有望为肿瘤的预测与管理开辟新途径。

此外,该重大研究计划注重资源共享,构建自主数据库平台,为这一领域的持续发展奠定基础。北京大学教授韩敬东团队建立了炎症转化(I2C)数据库。目前,该网站数据库资源对外开放。

“我们在炎症转化数据库实现了数据资源整合的突破,解决了我们自有相关数据库的问题。”韩敬东表示。

本版稿件除署名外均由本报见习记者高雅丽撰写