

· 研究进展 ·

“非可控性炎症恶性转化的调控网络及其分子机制” 重大研究计划结题综述

吴 镭¹ 贾 彩^{1,2} 徐岩英^{1*} 孙瑞娟^{1*}
徐 强³ 付 静⁴ 耿美玉⁵ 王红阳^{4*}

1. 国家自然科学基金委员会 医学科学部, 北京 100085
2. 中国科学院 过程工程研究所, 北京 100190
3. 南京大学, 南京 210023
4. 海军军医大学, 上海 200433
5. 中国科学院 上海药物研究所, 上海 201203

[摘要] 本文介绍了“非可控性炎症恶性转化的调控网络及其分子机制”重大研究计划的立项背景、总体科学目标、总体布局、实施思路及总体完成情况,并概述了该领域下一步发展的建议。

[关键词] 重大研究计划;非可控性炎症;恶性转化;调控网络;分子机制



王红阳 中国工程院院士,发展中国科学院院士。肿瘤学、分子生物学专家,中国女科技工作者协会会长。长期从事肿瘤的基础与临床研究,对肿瘤的炎—癌转化、信号网络调控、肝癌早诊与诊断试剂研发等有重要建树。在国际主流期刊发表论文 300 篇,获发明专利授权 31 项(国际专利 3 项),主持研发的我国第一个具有

完全知识产权的肝癌诊断试剂临床应用 14 万人次。以第一人完成人获首届国家科技进步奖创新团队奖、国家自然科学基金二等奖等 9 项,获全国创新争先奖奖章、全国三八红旗手标兵等称号。



孙瑞娟 博士,研究员,现任国家自然科学基金委员会医学科学部常务副主任。长期从事医学科学研究和科研管理工作,在促进医学科学基础研究资助格局的发展、人才培养、学科均衡发展及交叉融合、国际合作等方面作出重要工作。

癌症是严重威胁人类健康的疾病之一,而中国是全球新增癌症病例以及因癌症死亡人数最多的国家,全国每天约有 1 万人、每分钟有 7 人被诊断为癌症。近十多年来,我国癌症发病率每年增幅约为 3.9%,死亡率每年增幅约为 2.5%^[1-3]。中国的癌症



徐岩英 教授,主任医师,现任国家自然科学基金委员会医学科学部副主任。长期从事医学科学研究和科研管理工作,在促进医学科学基础研究资助格局的发展、人才培养、学科均衡发展及交叉融合、国际合作等方面作出重要工作。



吴镭 研究员,在国家自然科学基金委员会医学科学部药理学和药理学等领域长期从事科学研究和科研管理工作。历时近十年,参与了该重大研究计划项目的立项、评审、资助、管理、结题等工作。

发病率位居世界中等,而致死率却排名世界前列,以肝癌为例,全球每年约 70 万人死于原发性肝癌,其中超过一半死亡病例来自中国^[4]。由此可见,我国癌症的防控和精准诊疗水平与欧美等发达国家相比还有较大的差距,癌症防控形势十分严峻。

由于癌症的发生和发展受多种因素的影响,如遗传性因素、环境因素、动态的演变进程和高度的异质性等,癌症诊疗面临一系列的挑战与瓶颈问题,特别是发病机制复杂、复发转移率高、治疗精准性差、有效筛查技术少、早期诊断率低以及流行病学数据

收稿日期:2020-07-13;修回日期:2020-07-17

* 通信作者,Email:hywangk@vip.sina.com, sunrj@nsfc.gov.cn, xuyy@nsfc.gov.cn

欠缺等。因此,加强癌症的基础研究,深刻理解其发生发展的分子机制,并加强临床的应用转化,才能真正实现对癌症的早预防、早诊断和早治疗。

1 立项实施情况

1.1 立项背景

相比其他国家,中国癌症谱的特点鲜明。半数以上的癌症致死原因是消化系统癌症,发病率最高的 4 种癌症类型分别为肺癌、肝癌、胃癌和食道癌。对于 60 岁以下人群来说,肝癌是病死率最高的癌症。目前我国消化道癌症基础研究并不落后,但真正能用于癌症早期诊断和治疗的新产品和新技术不多,全国范围内尚未实现消化道癌症的早期预警和早诊。大量临床和流行病学研究表明,我国高发的消化道癌症与炎症密切相关,如慢性、迁延不愈的肝炎与肝癌,幽门螺旋杆菌感染相关性胃炎与胃癌,炎症性肠病或息肉与结直肠癌,慢性胰腺炎与胰腺癌,慢性胆囊炎与胆囊癌等^[5]。

随着生命科学对炎症认识的深入,发现炎症通过影响微环境中多种细胞与多种因子的相互作用,调控机体多种生理与病理信号网络的平衡走向,表现出高度的“两面性”^[6-9]。在正常状态下,当损伤因素如感染或组织损伤消除后,炎症反应随即终结,转变成为一种高度活跃、精细调控的平衡状态,炎症细胞能够通过复杂机制阻遏细胞恶性转化,抑制癌症发生,这种炎症被称为“可控性炎症”。但是,在某些不确定因素存在下,如持续地或低强度地刺激、靶组织处于长期或过度反应时,炎症无法从抗感染、组织损伤模式转变成为平衡稳定的状态,炎症反应持续进行并促进癌症的发生发展^[10],使机体处于“非可控性炎症”(Nonresolving Inflammation)状态。非可控性炎症已被发现是多种癌症的早期事件,系统研究非可控性炎症向癌症转化的过程,发现炎—癌恶性转化的重要节点,解析复杂网络的关键节点,是实现癌症早防、早诊、早治的关键突破口。

尽管我国已有部分学者开展炎症恶性转化的相关研究并取得了一些研究成果,但是在非可控性炎症调控网络及分子机制研究方面仍处于力量较为分散、局面较为无序的状态,尚缺乏目标明确、组织得力、能够对该领域相关研究进行方向性引导的战略性研究计划和整合措施。因此,国家自然科学基金委员会医学科学部于 2010 年启动了“非可控性炎症恶性转化的调控网络及其分子机制”这一前瞻性和前沿性的重大研究计划。本重大研究计划符合“健

康中国”的重大需求,瞄准当今国际医学领域发展最新动态,有望为癌症预测、早诊、治疗新策略的提出奠定理论基础,催生全新的、临床实用的癌症防治模式与干预策略,造福人民健康。

1.2 总体科学目标

该重大研究计划面向我国人口健康重大需求,瞄准当今国际医药领域发展最新动态,遵循“方向明确、重点突破、基础扎实、学科融合”的原则,充分发挥医学、生命科学和信息科学等学科的特点以及学科交叉的优势,引入系统生物学倡导的整合性、信息化的研究策略,发展贴近临床病理特征与疾病进程的新技术、新方法和新模型,针对炎症可控性与非可控性转化这一动态事件,重点关注宿主、微环境与恶性转化之间的互动影响,揭示非可控性炎症恶性转化的分子机制与调控规律,为非可控性炎症向癌症转化过程中关键节点作为癌症预测、诊断、治疗及药物靶标奠定基础,催生全新的、临床实用的癌症等复杂疾病防治模式与干预策略,为转化医学研究奠定基础;同时,努力推动学科交叉和集成研究,建成各具特色、优势互补的高水平研究平台,形成一支具有国际竞争力的人才队伍,造福人类健康事业。

1.3 总体布局和实施思路

在实施过程中,本重大研究计划始终遵循“有限目标、稳定支持、集成升华、跨越发展”的总体思路,面向国家战略目标,围绕医学、生命科学和信息科学等多学科交叉领域的科学前沿开展创新性研究;贯彻顶层设计的目标导向与科学家自由探索相结合,遴选新项目与整合集成在研项目相结合的方针;通过加强顶层设计,着力凝练符合我国国情的科学目标,积极促进学科交叉,努力培养创新人才。

实施周期为 8 年,分三个阶段实施:第一阶段(2010—2012 年)集中进行了本重大研究计划的布点立项工作,根据指南确定的支持方向采取点面结合的方式进行;第二阶段(2013—2014 年)和第三阶段(2015—2018 年)着重实施项目的整合与集成。本重大研究计划共立项 157 个课题,包括 119 个培育项目、12 个重点支持项目、22 个集成项目和 4 个战略研究项目。总投入经费 20 000 万元,第一阶段安排经费 11 470 万元,设置重点支持项目 12 项、培育项目 107 项;第二阶段安排经费 3 100 万元,设置培育或整合项目 2 项、提前集成项目 10 项;第三阶段安排经费 4 072.5 万元,主要用于项目的整合与集成。此外,安排 1 357.5 万元用于年度交流研讨会、专家工作组调研考察与咨询。实施过程中分别

于2013年和2015年进行了阶段性评估,对研究计划方案进行调整,为后阶段的项目集成奠定基础。

本重大研究计划采取充分发挥专家学术指导功能与项目资助管理相结合的管理模式,由指导专家组制定实施规划书、资助计划和项目指南,主持项目评审会和年度学术交流会,审阅进展报告,遴选集成项目;管理工作组协助指导专家组进行战略规划、组织学术活动和项目评审,负责申请和资助项目的日常管理。项目先后组织了8次全国性的项目评审会/报告会和近20次专家组会议。每年定期举行全体项目负责人参加的学术交流会,促使不同学科领域的项目负责人彼此熟悉、自发合作与整合,充分发挥各自的学科优势,开展多学科交叉集成研究;多次邀请国内外本领域的顶尖科学家做特邀报告和开展座谈交流。指导专家组在认真听取各项项目的进展报告后进行讨论、评议,指出存在的问题,并提出指导性建议。

1.4 项目集成与学科交叉情况

本重大研究计划实施过程中,指导专家组充分发挥顶层设计作用,针对项目总体目标和具体领域的申请资助情况进行指导和动态调整。指导专家组经过多次调研、讨论后,凝练研究方向,设计集成项目,在计划实施的第二年即提前开始安排集成项目。中期总结中,指导专家组提出“注重我国需求,体现中国特色”的意见,并根据国内外癌症研究的现状和特点,选择出可能在国际竞争中尽早获得重要进展的切入点,在此领域形成对全球的局部优势或突破。在后续5年的实施中,管理工作组与指导专家组着力加强网络资源共享、平台建设及跨学科人才交流合作,特别强调并促进跨单位、跨系统及跨学科的集成,使得课题组间有机地集成实施,形成了有组织、有方向、优势互补的研究梯队。

炎—癌转化涉及癌症发生早期的生理、病理事件和免疫系统与病变细胞之间复杂的相互作用,医学、免疫学、分子生物学、细胞生物学和发育生物学等多学科的交叉对于深入慢性非可控性炎症恶性转化分子网络的研究至关重要。本重大研究计划充分考虑到学科交叉、专业互补的重要意义,组建了由肿瘤学、分子细胞生物学、药理学、生物信息学、计算生物学、大数据等多领域专家构成的指导专家组。本重大研究计划强调对网络和节点的分析,高度重视生物信息学和计算生物学等“干性”研究与炎—癌转化机理分子细胞生物学“湿性”研究的有机结合;而对炎—癌转化过程的实时跟踪、监测和分析则依赖于

化学、物理学等学科的交叉所产生的探针和探测技术。因此,项目集成阶段更加有意识地使“干性”与“湿性”研究的优秀学者组成研究团队,以进一步促进学科融合,发挥学科交叉的优势。

2 总体完成情况

本重大研究计划针对癌症诊治困境和瓶颈,围绕“非可控性炎症恶性转化的调控网络及其分子机制”这一重大科学问题,发展了基于临床病理与疾病进程的新技术、新方法和新模型,重点关注宿主、微环境与恶性转化之间的互动影响,揭示了非可控性炎症恶性转化的分子机制与网络调控规律,探讨了关键节点作为癌症预测、诊断、治疗及药物靶标的可能性。倡导整合性、跨学科、信息化研究策略,着力推动肿瘤学、免疫学、细胞生物学、生物信息学及药理学等多学科交叉,建成了各具特色、优势互补的高水平研究平台,形成了具有国际竞争力的人才队伍,在炎—癌转化调控分子机制、癌症早防早诊和全新的防治模式与干预策略方面取得了一系列重要进展和技术突破,为癌症的预测、诊断、干预前移和真正实现精准医疗奠定了良好基础,为解决癌症防控的关键科学问题和“可防可治”的中国方案提供了理论依据,为“健康中国”这一重大民生工程中的相关领域作出了实质性贡献。本重大研究计划圆满地完成了既定任务,实现了总体科学目标。

本重大研究计划的成果体现在如下几方面:发现了非可控性炎症恶性转化调控网络的新关键节点及新调控机制,揭示了关键分子及动态网络在炎—癌转化过程中的作用;针对我国高发重大癌症的炎症恶性转化全过程,诠释了非可控性炎症与癌症的关系,为我国高发癌症的早期诊断和治疗奠定了具有前沿性和原始创新性的理论基础;突破了炎—癌转化研究的技术瓶颈,建立了一批用于炎—癌转化研究的疾病模型、动态网络调控的计算模型及影像新技术,提出了基于随机过程的内源性网络、动态网络标志物等新概念,建立了针对炎—癌研究的多组学数据库及数据分析平台;基于炎—癌转化研究成果,加强临床应用转化,促进了新的分子诊断试剂和新药的研发,部分成果进入临床应用或临床试验。

本重大研究计划促成了我国炎—癌转化研究梯队的形成,提升了整体研究能力,为我国炎—癌转化及相关领域培养了一批优秀的中青年科学家,实现了人才队伍的跨越式发展。其中,有6名项目承担

人被增选为中国科学院院士或中国工程院院士, 14 人获得国家杰出青年科学基金项目资助, 10 人获得国家自然科学基金优秀青年科学基金项目资助, 7 人入选“长江学者”特聘教授(含“青年长江”); 9 人负责国家自然科学基金创新研究群体项目, 培养的研究生分别获吴瑞奖、中国科学院院长特别奖等荣誉。在 *Cell*、*Nature Medicine*、*Nature Immunology*、*Cell Metabolism*、*Cancer Discovery* 等 SCI 源刊杂志发表论文 1300 余篇。多项突出研究成果获得国家奖励, 其中国家自然科学基金二等奖 4 项、国家科技进步一等奖 1 项、国家科技进步二等奖 4 项。

2.1 发现非可控性炎症恶性转化调控网络的关键节点, 实现了从抗炎到抗癌的转化应用

本重大研究计划重点围绕“非可控性炎症恶性转化的调控网络”中至关重要的信号节点, 从细胞因子激活、转录因子调控、表观遗传修饰、肿瘤细胞—免疫细胞互作四个层面, 全面系统地探索非可控性炎症恶性转化的调控机制, 搭建了涵盖肿瘤细胞和免疫细胞的互作体系, 纵贯“细胞外因子激活—细胞质信号传导—细胞核转录调控”多层次调控的炎症恶性转化调控网络, 发现了一批新的关键节点和新的调控机制。这些关键节点分子包括正向调控分子和负向调控分子, 丰富了炎—癌转化的调控网络。如发现 CUEDC2 在 NF- κ B 介导的炎—癌转化中的重要作用; 发现 IL-17 作为关键细胞因子调控 NF- κ B 介导的炎癌转化; 发现细菌感染宿主过程中宿主的关键节点分子 NLRX1, 能被细菌有效利用从而保证细菌的存活; 发现巨噬细胞极化为肿瘤相关巨噬细胞的关键节点分子 Tim-3(图 1)等^[11]。

在炎—癌转化网络的关键节点分子被陆续发现的同时, 本重大研究计划还十分重视其转化应用的可能性, 组织专家探讨解决从抗炎角度治疗癌症这一科学问题。8 年的项目执行期间发现了一批能

调控炎—癌转化网络关键节点的干预药物。如发现穿心莲内酯通过抗炎抑制结肠癌生成, 并启动了抗炎老药“喜炎平注射液”治疗结肠癌的临床试验; 发现新型抗炎化合物 K-80003 通过“捆绑”炎症网络关键节点 tRXR α 杀死癌细胞, 目前获得美国 FDA 临床试验许可; 发现汉黄芩素和黄芩素制剂具有抗炎和抗癌的双重活性, 已获得国家药品监督管理局的临床试验批件。在本重大研究计划的资助和推动下, 目前共有 10 个创新药处于临床前研究, 7 个创新药和 1 个老药新用正在进行临床试验, 合同转让总金额超 14 亿元。

2.2 揭示我国重要高发癌症——肝癌的炎—癌转化网络调控规律, 推动肝癌早防早诊和临床应用转化

原发性肝癌是世界第五大常见恶性肿瘤, 致死率高居第二位, 在中国的形势尤为严峻, 全球约 50% 的新发肝癌病例发生在我国。肝癌的发病常伴有“肝炎—肝硬化—肝癌”的慢性非可控性炎症迁延不愈甚至恶性转化的过程。在我国近 1 亿乙肝病毒携带者是肝癌发病的重要易感人群。除乙肝、丙肝外, 脂肪性肝炎等非病毒性肝病的慢性化也是肝癌的重要风险因素。因此, 研究肝脏慢性炎症恶性转化的分子机制将加深对肝脏恶性肿瘤发生发展机理的认识, 为研发肝癌的早期预测和诊断以及个性化靶向治疗的新方法奠定基础。

本重大研究计划布局了多个肝炎—肝癌转化分子机制研究项目, 致力于探索肝脏的炎—癌转化网络的调控规律, 努力推动肝癌早防、早诊和临床治疗新策略的形成。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, 肝脏内的免疫细胞具有独特性和异质性。本重大研究计划的研究成果率先揭示了肝脏炎—癌转化中免疫细胞调控规律。研究人员发现了被列为淋巴细胞新亚群的肝脏特有 NK 细胞, 并系统研究了其参与肝纤维化、肝再生、病毒性肝炎、肝癌等各类肝病免疫病理新机制; 在此基础上发现了 TIGIT 和 NKG2A 等新的免疫检查点(图 2), 结合自主研制阻断性抗体, 提出了癌症免疫治疗新策略^[12-14]。研究成果进一步发现了多个能特异指征肝炎恶性转化、肝癌早期诊断的生物标志物, 鉴定了系列肝脏炎—癌转化特征分子。研究发现 HBV 能诱发促突变基因 APOBEC3B 表达增加, 而 UNG 修复基因表达减少, 这一对突变—修复基因出现失衡, 预示着肝炎到肝癌发生的风险增高。此外, 还发现浸润性炎症细胞 IL-22 受体表

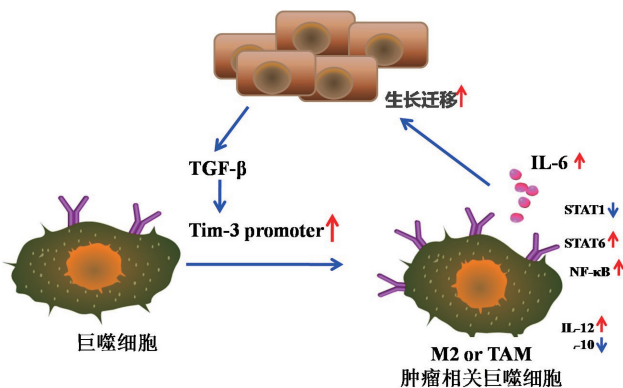


图 1 Tim-3 是调控巨噬细胞极化为肿瘤相关巨噬细胞的关键节点分子

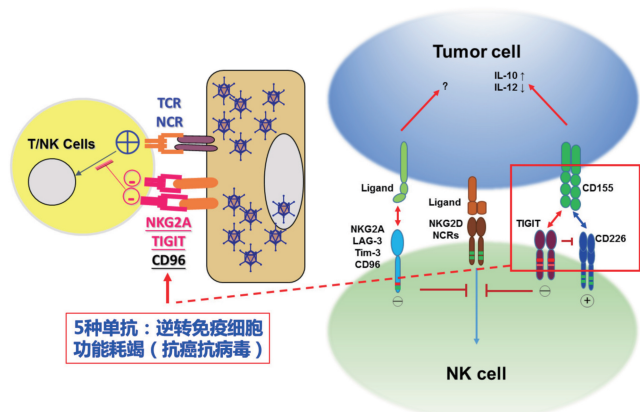


图2 介导NK细胞耗竭的新型免疫检查点的发现

达作为HBV相关肝癌预后标志物等,阐明HBV病毒感染及脂肪性肝病诱发肝癌的新分子机制和生物标志物。根据上述发现,提出了肝脏炎—癌转化早期预警和诊疗新策略,实现肝癌的早防早诊和窗口提前。开发的早诊方案能够使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的准确性仅有40%。此外,本方向的研究还提出了肝癌表观遗传和激酶抑制剂联合治疗新策略等。

2.3 建立炎—癌转化动物模型、数据库及数据分析平台,实现“卡脖子”数据库资源的中国专有

炎症的恶性转化周期长、过程复杂,反映疾病进程的动物模型一直是阐明炎症向癌症演变过程的瓶颈。本重大研究计划利用各项目组研究优势,建立了一大批具有特色的可供炎—癌转化研究的动物模型,其中首创20个、改良22个,突破了炎—癌转化研究的技术瓶颈。如利用muc6敲除的小鼠实现了胃炎—肠上皮化生—粘膜异型增生—胃癌的全过程呈现,基本重现了临床肠型胃癌的发病全过程。这些动物模型的建立为我国炎—癌转化的基础和应用研究积累了重要的技术和实验平台储备,有力地推动了该研究领域的进步。

尽管早期干预是癌症治疗领域的共识,但最大的难点在于如何在疾病发生之前获得确定的预警信息,以便进行干预。为了检测复杂动态系统中“涌现”出的临界状态,研究人员提出了动态网络标志物(DNB)的理论概念和计算方法。DNB是一种全新的、用于检测疾病前临界信号的生物标志物,是驱动正常状态失稳而濒临疾病状态的主导分子群或子网络,使得预警“前疾病状态”而不是“疾病状态”或“疾病早期状态”成为可能。这一理论体系,对预防医学具有重要意义。研究人员利用新算法,用DNB表征了从可控性到非可控性炎症的转化(图3),并在一

些生物学实验中获得验证^[15-17]。

针对非可控性炎症恶性转化网络的复杂性,本重大研究计划建立了针对炎—癌转化网络的多个新算法,构建消化道炎—癌转化共性网络并转化应用。如基于自主开发的致病基因网络预测算法(CIPHER),研制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。基于这一共性网络,建立了炎—癌转化的分子—细胞—系统的多尺度耦合模型,计算集群2天就可以实现对30年发病过程的模拟。在这些研究的基础上,本重大研究计划收集已有的炎—癌转化相关多组学数据,建立炎症—癌症(Inflammation-To-Cancer, I2C)转化数据库,实现数据库专有,对于研究炎—癌转化的动态过程提供了强有力的数据挖掘工具,为突破“卡脖子”的数据库资源前瞻储备奠定了重要的基础。

综上所述,本重大研究计划打破了长期以来对关键科学问题解答割裂化、碎片化的局限,修正了主导领域某些长达十余年的理论学说;针对我国高发、重大癌症类型特别是肝癌,横贯炎症恶性转化全过程、揭示天然免疫识别异常导致非可控性肝炎向肝癌演进的分子机制,重点填补了NK细胞功能领域认识的空白;探讨解决从抗炎角度治疗癌症这一科学问题并实施转化应用的可能性,发现了一批能调控炎—癌转化网络关键节点的干预药物,包括多个创新药物和新用老药,取得了很好的经济效益和社会效益;前瞻布局多学科交叉集成,突破传统算法,提出网络平衡观点和基于多层网络关联的高精度计算预测新方法、新手段,系统构建了中国人(胃、肠、肝)炎—癌转化分子网络(全谱),在目前不断变幻的国际局势下,实现了“卡脖子”数据库资源的中国专有,使我国在生物复杂系统和复杂疾病方面的研究能力得到了整体提升。

3 发展建议

随着国民经济的长足发展,我国重大疾病的构成发生了快速的变化。目前影响人民生命健康的疾病主要集中于癌症、代谢性疾病和神经/精神系统疾病等,慢性复杂性疾病已成为全球普遍流行的“时代病”。重大复杂疾病的发生发展与现代生活方式和环境变化密切相关,“整体综合管控”对重大复杂疾病的防控作用已经得到共识,需要加强代谢和肠道微生物研究,拓展癌症及其他慢病炎症相关研究新方

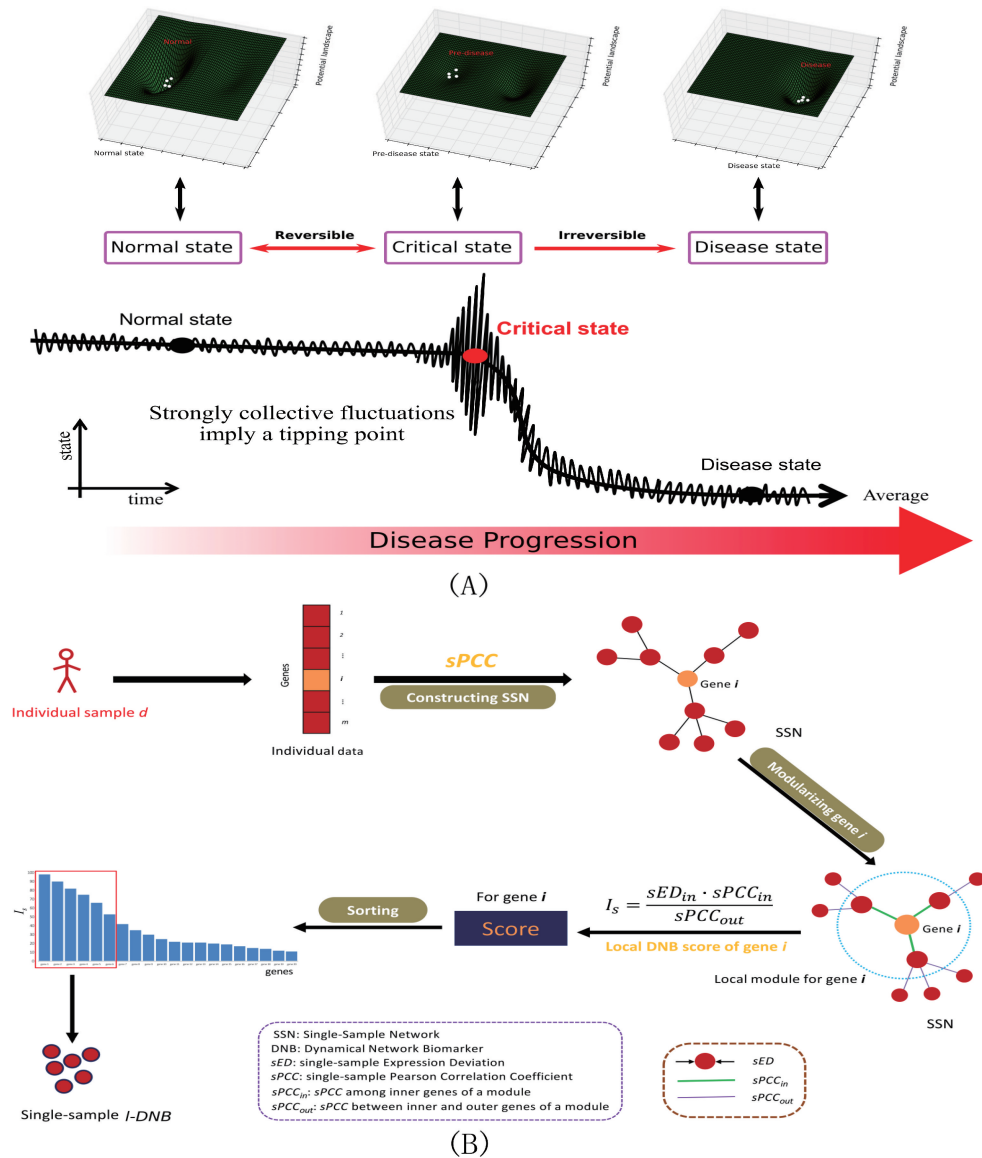


图 3 动态网络标志物(DNB)方法及疾病预警

向,重视免疫功能紊乱参与重大复杂疾病进程的研究及临床应用转化,发展基于人工智能的炎—癌转化调控网络与表型预测的新技术、新方法。因此,我们需要精准绘制跨尺度的正常生理状态—低水平慢性炎症—复杂疾病前病变—复杂疾病的连续表型谱、微生态变化谱、炎症免疫、转录组与蛋白组谱,系统阐明微生态尤其消化道微生态在疾病发生发展中的演变机制,进一步明确宿主黏膜上皮细胞与免疫应答相互作用的网络调控,深入探讨特征微生态预警疾病发生发展或预测预后的策略,精准确立特征微生态作为干预的靶点组合,个性定制干预炎症免疫实现复杂疾病有效治疗与长期管控的健康管理方案,无疑都将有助于突破当下“局部器官”的研究局限,拓展复杂疾病“整体研究观”的研究策略,为复杂疾病基础理论新突破与治疗模式新

变革奠定重要的科学基础,确立尽快实现慢病防控的中国方案。

致谢 该重大研究计划实施 9 年,成果显著,特在此向所有做出贡献的参研人员、付出诸多心血的指导专家组和管理工作组全体人员表示衷心的感谢和最诚挚的敬意!

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, 2018, 68(6) : 394—424.
- [2] Chen W, Sun KX, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014. Chinese Journal of Cancer Research, 2018, 30(1) : 1—12.

- [3] Zheng R, Gu X, Li X, et al. Analysis on the trend of cancer incidence and age change in cancer registry areas of China, 2000 to 2014. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2018, 52(6): 593—600.
- [4] Zheng R, Qu C, Zhang S, et al. Liver cancer incidence and mortality in China: temporal trends and projections to 2030. *Chinese Journal of Cancer Research*, 2018, 30(6): 571—579.
- [5] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008, 454(7203): 436—444.
- [6] Medzhitov R. Inflammation 2010: New adventures of an old flame. *Cell*, 2010, 140(6): 771—776.
- [7] Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*, 2010, 140(6): 871—882.
- [8] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*, 2002, 420(6917): 860—867.
- [9] Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature*, 2002, 420(6917): 846—852.
- [10] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144(5): 646—674.
- [11] Yan W, Liu X, Ma H, et al. Tim-3 fosters HCC development by enhancing TGF- β -mediated alternative activation of macrophages. *Gut*, 2015, 64(10): 1593—1604.
- [12] Li F, Wei H, Wei H, et al. Blocking the natural killer (NK) cell inhibitory receptor NKG2A increases activity of human NK cells and clears HBV infection in mice. *Gastroenterology*, 2013, 144(2): 392—401.
- [13] Xu L, Yin W, Sun R, et al. Liver type I regulatory T cells suppress germinal center formation in HBV-tolerant mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(42): 16993—16998.
- [14] Xu L, Yin W, Sun R, et al. Kupffer cell - derived IL - 10 plays a key role in maintaining humoral immune tolerance in hepatitis B virus - persistent mice. *Hepatology*, 2014, 59(2): 443—452.
- [15] Liu X, Chang X, Leng S, et al. Detection for disease tipping points by landscape dynamic network biomarkers. *National Science Review*, 2019, 6(4): 775—785.
- [16] Yang B, Li M, Tang W, et al. Dynamic network biomarker indicates pulmonary metastasis at the tipping point of hepatocellular carcinoma. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 678.
- [17] Zhao J, Zhou Y, Zhang X, et al. Part mutual information for quantifying direct associations in networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(18): 5130—5135.

The Regulatory Network for Malignant Transformation of Non-resolving Inflammation and Its Molecular Mechanism

Wu Lei¹ Jia Cai^{1, 2} Xu Yanying^{1*} Sun Ruijuan^{1*}
 Xu Qiang³ Fu Jing⁴ Geng Meiyu⁵ Wang Hongyang^{4*}

1. *Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085*
2. *Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190*
3. *Nanjing University, Nanjing 210023*
4. *The Second Military Medical University, Shanghai 200433*
5. *Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203*

Abstract In this paper, the background, scientific objectives, strategic planning, implementation and academic management, as well as the overall outcome of the Major Research Plan “The Regulatory Network for Malignant Transformation of Non-resolving Inflammation and Its Molecular Mechanism” are reviewed. The future perspective in the relative fields are also provided.

Keywords Major Research Plan; non-resolving inflammation; malignant transformation; regulatory network; molecular mechanism

(责任编辑 张强)

* Corresponding Author, Email: hywangk@vip.sina.com, sunrj@nsfc.gov.cn, xuyy@nsfc.gov.cn