**25. “代谢物及细胞感受代谢物异常与肿瘤发生发展”重大项目指南**

细胞代谢的改变是肿瘤的重要特征之一。大量研究发现肿瘤细胞发生了代谢重编程，并且对肿瘤代谢的认识已经不再局限于糖酵解和三羧酸循环的改变，诸多代谢通路包括脂肪酸代谢、胆固醇代谢、谷氨酰胺代谢、丝氨酸代谢、一碳单位代谢、胆碱代谢等，在肿瘤细胞中均发生了重编程变化。随着肿瘤生物学研究的不断深入，细胞代谢异常在肿瘤发生发展中的作用研究已成为活跃的国际学术前沿，细胞代谢异常先于肿瘤发生的理论也逐步在研究中得到了证实。近年来，研究发现葡萄糖缺乏可促进KRAS野生型的细胞获得KRAS及其信号通路分子的突变，首次证明细胞代谢异常可以导致原癌基因突变。2-HG竞争性抑制多种α-KG依赖的双加氧酶活性（如：介导DNA氧化去甲基化的Tet双加氧酶），以及其他表观遗传调控相关的酶（如：组蛋白去甲基化酶）等，从而影响表观遗传调控，启动肿瘤的发生、影响肿瘤的进展。这些研究发现提供了代谢改变可以促进肿瘤发生的直接证据，而且其调控的关键节点也正在成为肿瘤诊断和治疗中潜在的靶点。基于肿瘤代谢改变的研究成果，将为肿瘤的分子诊断、精确分型、预后分析、靶向治疗和药物反应性等提供重要的理论指导。

　　肿瘤代谢改变与肿瘤发生发展之间的关系涉及复杂的生物学过程和多种分子机制，而代谢物及细胞感受代谢物异常在其中的作用日益受到关注。例如:代谢产物乳酸可以直接增加某些蛋白的稳定性，从而促进细胞增殖和血管新生；肿瘤细胞能感受环境代谢物变化，增加肿瘤侵袭转移相关蛋白的合成；肿瘤细胞还能调整自身的能量感受通路，增强对代谢压力的适应，提高在低营养状态下的存活率，是肿瘤产生抗药性的因素之一。此外，肿瘤细胞还通过与免疫细胞竞争营养，而抑制抗肿瘤免疫，如：肿瘤细胞糖酵解增高可以引起肿瘤微环境中T细胞营养不良，抑制T细胞肿瘤免疫；调控胆固醇代谢途径可提高肿瘤特异的细胞毒T细胞的活性，增强抗肿瘤细胞免疫。肿瘤代谢研究的领域已进一步扩展到肿瘤微环境，以及对肿瘤免疫的影响。因此，发现代谢物异常、了解细胞如何感受代谢物异常、代谢异常对细胞的恶性转化作用以及对肿瘤免疫微环境的改造等是重要的前沿科学问题，阐明其内在的分子机制将为肿瘤预防、早期诊断和治疗提供新思路。

　　本立项拟以发现与肿瘤发生相关的代谢物为切入点，研究重要代谢物异常在细胞恶性转化中的作用及其分子机制；明确细胞感受代谢物失调的机制及其在肿瘤发生发展中的意义；探索代谢异常对肿瘤微环境的改造及其生物学效应和机制。从而阐释代谢异常在肿瘤细胞及其微环境的基因表达与信号转导中的作用和地位，深入理解代谢物（或包括相关代谢酶）和细胞感受代谢物失调在肿瘤发生发展中的功能与机制，为临床转化提供新的诊断靶标与治疗靶点。本项目的实施对促进代谢生物学、化学、免疫学与肿瘤学基础和临床研究的学科交叉，具有重要的意义。

　　一、科学目标

　　以我国常见高发的1-2种肿瘤为模型，发现一批在肿瘤发生发展中有明确调控作用的重要代谢物，研究这些代谢物异常在细胞恶性转化中的作用及其机制,确定代谢物和细胞相互作用失调在肿瘤发生中的作用与机制，解析代谢物对肿瘤细胞信号转导与基因表达的调控功能，阐明代谢异常对肿瘤微环境的改造及其生物学效应，建立适于转化研究的代谢物体外及体内研究的实验平台，发现可能用于肿瘤临床诊断的代谢物分子标记物，鉴定可能具有肿瘤临床治疗前景的代谢物分子靶标。

　　二、研究内容

　　选择我国常见高发的1-2种肿瘤为模型，开展如下四方面的研究：

　　（一）肿瘤相关代谢物的发现：采用高通量代谢组学、蛋白组学和生物信息学等检测手段，发现、筛选和鉴定一批与肿瘤表型特征密切相关的代谢物；运用细胞模型、荷瘤小鼠及转基因小鼠等动物模型，证实其体内外对正常细胞的恶性转化作用。

　　（二）代谢物诱导细胞恶性转化的机制：建立适于转化研究的代谢物体外及体内研究的实验平台，研究前期验证的肿瘤相关异常代谢物诱导细胞恶性转化的机制，包括表观遗传调控、转录调控、翻译后修饰以及信号转导通路等。

　　（三）肿瘤细胞感受代谢物的调控：综合运用生物化学、细胞生物学及分子生物学等方法，鉴定肿瘤细胞感受特定代谢物的受体，解析肿瘤细胞感受细胞内外代谢物的通路变化及其对代谢活动的影响，以及在不同营养状态下，肿瘤细胞感受代谢物相关通路的调控作用。

　　（四）代谢异常对肿瘤微环境的改造及其生物学效应：研究代谢异常（代谢物或相关代谢酶变化）对肿瘤微环境的影响，特别是对微环境炎症细胞、肿瘤相关免疫细胞的募集、激活和功能的调控，阐明代谢异常对肿瘤微环境的改造作用、其产生的生物学效应和对肿瘤发生发展的影响。

　　三、申请注意事项

　　（一）本重大项目要求针对上述四部分研究内容，分别设置4个课题。

　　（二）申请书的附注说明选择“代谢物及细胞感受代谢物异常与肿瘤发生发展”（以上选择不准确或未选择的项目申请将不予受理）。

　　（三）申请人申请的直接费用预算不得超过1530万元/项（含1530万元/项）。

　　（四）本项目由医学科学部、生命科学部和化学科学部联合提出，由医学科学部负责受理。