

# 肿瘤基础研究对促进新时期癌症防治工作具有关键作用

张赞, 刘芝华\*

国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 分子肿瘤学国家重点实验室, 北京 100021

**摘要** 癌症是全球范围内最主要的健康问题之一。研发癌症防治的新技术、新药物、新疗法, 是中国人民和全人类共同的迫切需求, 也是全球科技竞争的重点方向。肿瘤基础研究对癌症防治工作起着关键作用。指出了当前中国癌症领域“从0到1”研发诊断治疗新靶点、新药物的创新能力仍与世界一流水平有差距, 面临的关键问题不是研究成果转化程度不高, 而是基础研究的深度广度不足。建议为促进新时期癌症防治工作, 应当高度重视肿瘤基础研究, 通过稳定的经费支持、合理的项目设置、健全产学研合作机制、促进国际合作等措施支持高水平肿瘤基础研究的发展。

**关键词** 肿瘤基础研究; 癌症防治; 健康中国

癌症是全球范围内最主要的健康问题之一, 在2020年导致全球近1000万人死亡, 是人类第二大死亡原因<sup>[1]</sup>。中国人口基数庞大, 癌症整体新发病例数和死亡人数都显著高于其他国家, 居于世界首位。因人口老龄化逐渐加剧和城乡卫生条件差异导致的总体早诊率偏低等因素影响, 当前中国许多癌种的发病率仍在持续升高, 癌症总体死亡率高于世界平均水平, 癌症防控形势十分严峻<sup>[1-2]</sup>。现在中国每年所需的癌症相关医疗花费超过2200亿元<sup>[3]</sup>, 对癌症患者家庭和医疗保障系统都造成了极其沉重的负担。

研发癌症防治的新技术、新药物、新疗法, 是中国人民和全人类共同的迫切需求, 也是全球科技竞争的重点方向。在过去几十年里, 虽然癌症基础研究和临床治疗取得了许多积极进展, 但目前仍然没有足够精准有效的早期诊断技术, 许多患者发现时已经进入晚期; 而对于多数晚期癌症患者, 目前仍然缺乏普遍有效的治愈手段。

中国癌症领域的新药研发和临床试验在过去一段时间取得了快速发展, 一批国产新药通过临床评估获准上市, 为中国癌症诊疗水平的提高提供了重要支持。但也应看到, 当前中国癌症领域生物医

收稿日期: 2023-06-28; 修回日期: 2023-09-06

基金项目: 科技部重点研发计划项目(2021YFC2501000)

作者简介: 张赞, 研究员, 研究方向为肿瘤微环境及肿瘤转移分子机制, 电子信箱: yunzhang@cicams.ac.cn; 刘芝华(通信作者), 研究员, 研究方向为肿瘤基础与转化, 电子信箱: liuzh@cicams.ac.cn

引用格式: 张赞, 刘芝华. 肿瘤基础研究对促进新时期癌症防治工作具有关键作用[J]. 科技导报, 2023, 41(18): 6-10; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.18.001

药企业绝大多数只开展仿制药的开发或针对国外已验证靶点进行微创新,同质化严重。这种现状反映了在癌症生物学机制理论研究和抗癌原创靶点研发方面,中国距离世界一流水平仍有很大差距。

建立高水平的癌症防治系统需要多措并举的总体设计,包括健康生活方式的普及推广、癌症早诊技术的革新、新药物和新疗法的研发等。科学设计这一体系需要对癌症生物学的深刻理解认识,需要基于科学回答这一领域的一系列根本问题:怎样的健康生活方式更能预防癌症发生?哪些技术方法和分子靶标最能精准判断早期癌症发生?如何研发全新的癌症治疗关键靶点和药物?如何设计个体化的癌症组合疗法从而最好发挥现有药物的效能?想要回答这些问题,肿瘤基础研究起着极为关键的作用。

## 1 肿瘤基础研究的主要内容

肿瘤基础研究包括对不同癌症类型发生、发展分子机理的阐释,以及对肿瘤诊断和干预新方法的探索,其目的在于阐明最根本的癌症生物学知识,为之后的转化研究、临床试验和真实世界实践奠定坚实基础。

对癌症背后机理的好奇与探索贯穿着医学史的发展。希波克拉底基于四体液学说猜测黑胆汁的异常聚集导致癌症,《黄帝内经》讲“四时八风之客于经络之中,为瘤者也”,算得上对于癌症生物学的古老探索。20世纪遗传学和分子生物学的迅速发展真正为现代癌症生物学打开了大门。在20世纪初,美国病理学家 Rous 发现了可以导致鸟类罹患肉瘤的病毒——劳氏肉瘤病毒(Rous sarcoma virus),并对其进行了深入的研究<sup>[4]</sup>。虽然这项发现让当时的许多科学家做出了“病毒是肿瘤发生的主要原因”这个错误猜测,一度带偏了人们理解癌症发生的真实原因,却也为寻找到人类的癌基因奠定了基础。

随着更加深入的研究,一些科学家发现了劳氏肉瘤病毒内包含的真正引发肉瘤的致癌基因,更为重要的是发现了人类和很多其他物种都含有与这

种致癌基因非常类似、却有小部分序列不同的“原癌”基因。在这项获得1989年诺贝尔生理学奖的研究中,Harold Varmus 和 John Michael Bishop 2位科学家猜测这些源于人体自身的“原癌”基因在发生一些特定的序列变化——特定基因突变后会改变正常细胞的行为,促使细胞发生不受控制的持续增殖,从而引发细胞癌变<sup>[5]</sup>。不久之后,与多种人类癌症紧密相关的 *Ras* 原癌基因及其致癌突变的发现为这个理论提供了坚实的支持<sup>[6]</sup>,随后第一个人类抑癌基因 *Rb* 及其缺失突变的发现更丰富了细胞癌变的基因突变学说<sup>[7]</sup>,这些发现奠定了今天人们理解细胞癌变的最重要基础。人们同时发现,很多环境致癌物正是通过诱导这些原癌基因的突变而促进癌症发生<sup>[8]</sup>,这也为制订预防癌症发生的公共卫生政策提供了理论支持。

这些让人们获得对癌症这一疾病基本认识的研究正是肿瘤基础研究中的经典之作。在之后的研究中,科学家与肿瘤临床医生发现了更多关于癌症这个复杂疾病的重要特征<sup>[9-10]</sup>。尤其是人们认识到这一疾病存在多个层次的异质性问题:在器官组织层面,“癌症”这个名称下包含着几百种不同的癌种和亚型,有着不同的病理发展特征和预后情况,要求不同的诊断和治疗方法;在分子细胞层面,同一病人体内可能存在差异很大的癌细胞,当使用比较单一的治疗方法时会因为不同癌细胞亚群的存在而很快产生抗药性。同样重要的是,在细胞癌变、形成原位肿瘤直至最终发展为转移性疾病的过程中,没有发生癌变的机体正常细胞和机体内存在的微生物等也参与到疾病发展过程中,与癌细胞发生复杂的相互作用,并影响疾病的进展。直到今天,人们对于癌症复杂性及不同癌种间共性与特性的认知仍然很不完备,这也是迄今为止没能发展出有效的癌症早筛和治愈方法的一个根本原因。

## 2 肿瘤基础研究的重要性

回望癌症研究和治疗的百年历史,可以看到肿瘤基础研究的发展引领着几乎所有重要的治疗范式改变。

现代肿瘤化疗发端于美国 Sidney Farber 医生对于血细胞增殖途径研究进展的关注,“叶酸促进高速分裂的血细胞进行细胞增殖”的基础研究最终促成了他使用叶酸拮抗剂治疗白血病的临床试验,从而开启了癌症治疗的化疗时代<sup>[1]</sup>。直到今天,对于细胞增殖过程和特定化学药物影响这一过程的基础研究仍然在不断深入,为肿瘤临床医生优化化疗方案、寻找更好的组合治疗方法提供着最关键的推动力量。

癌症靶向治疗时代的开启更加依赖现代癌症生物学的进展。有了对于癌基因和抑癌基因的认识,人们开始设计针对癌基因或抑癌基因的靶向治疗方法。因为这种方法能在分子层面精确识别癌细胞独有而正常细胞没有的特征,所以比化疗的副作用更小。当前肿瘤治疗领域广泛使用的格列卫、赫赛汀、吉非替尼等药物,都属于靶向药物的范畴。在人们进入基因组时代后,对于各类癌症亚型常见的癌基因已经进行了全面而深入的解析,几百种癌基因已经被发现。当前,很多癌症患者会接受肿瘤基因检测,往往报告里会有许多基因突变的结果。但遗憾的是,对于其中绝大多数,目前还没有针对性的有效靶向药物。如何研发更多更好的靶向治疗药物、让肿瘤基因检测中的大部分信息变得有临床治疗意义,仍然要依赖肿瘤基础研究的新发现和新进展。

在过去十几年间,癌症治疗领域最重要的发展是在免疫治疗领域。针对 PD-1 和 CTLA-4 通路的免疫检查点抑制剂被发现在多种癌种中可以恢复机体免疫系统对癌细胞的攻击能力,在一些患者中甚至可以实现临床治愈。以人类免疫系统中的杀伤性 T 细胞为基础、经过工程改造从而识别特定癌细胞抗原的 CAR-T 细胞等细胞治疗方法也被证明对几种血液肿瘤有非常好的治疗效果。这些激动人心的进展离不开人们在过去几十年时间里对肿瘤免疫学基础知识的不断深入探索。当前,癌症免疫治疗方向仍然面临只有很少一部分患者能够响应这类疗法的难题,如何让更多的癌症患者从免疫治疗中受益、让癌症变成可控的慢性病,关键还要看肿瘤基础研究进展。

不仅在癌症治疗的领域,肿瘤基础研究的成果同样对于癌症防治公共卫生政策的制定、癌症筛查方法的发展有着极为重要的作用。例如,发现烟草等环境致癌物诱发细胞癌变为控烟运动提供了理论依据。除此之外,基础研究中发现的乙肝病毒、人乳头瘤病毒(HPV)、幽门螺杆菌分别与肝癌、宫颈癌、胃癌发生相关的分子机制,为病原微生物增加特定癌症类型发病几率提供了生物学解释,也促成了乙肝疫苗、HPV 疫苗的研发以及在高危人群中幽门螺杆菌根除疗法的应用,对相应癌种的预防起到了显著的推动作用。

当前,最为有效的癌症发病率与死亡率降低的方式为早期预防和筛查,通过高水平肿瘤基础研究发展高效的早筛早诊技术有着非常重要的意义。随着癌症生物学的发展和新技术的不断涌现,对于癌症发生早期分子机制的理解在不断加深,例如,发现在癌基因突变基础上,炎症引发的细胞表观遗传变化可以促进细胞癌变<sup>[2]</sup>,这些新发现为设计更好的癌症预防策略提供了新的视角。同时,针对循环肿瘤基因、循环癌细胞的检测技术在不断更新<sup>[13-14]</sup>,这些新技术有可能仅通过抽血检测就提供是否存在肿瘤以及肿瘤类型等关键信息,具有为癌症早筛提供更便利、更准确检测方法的潜力。

着眼全球,目前肿瘤基础研究正进入高速发展的时期,随着遗传学、分子生物学研究技术的迅速发展以及与其他领域学科交叉的不断深入,围绕肿瘤发生发展中的关键科学问题,许多新的发现不断涌现。例如,单细胞分析技术和基因组学技术的发展,使得对肿瘤微环境中各类细胞亚群的数量、状态变化及其与疾病进展的关联得到深入研究<sup>[5]</sup>;随着结构生物学的发展和药物设计技术的创新,Ras 等一些传统认为无法成为药物靶点的关键分子现在可以被靶向干预<sup>[6]</sup>。尤其是癌细胞逃避免疫系统识别和攻击的分子机制得到广泛关注,这成为当前肿瘤基础研究的一个重点方向<sup>[7]</sup>。发展促进免疫系统识别癌细胞特定抗原,同时抑制癌细胞免疫逃逸的技术方法有着重大的临床意义。

值得注意的是,一个容易被忽视的肿瘤基础研究的重大贡献是对专业人才的培养。现代癌症生

物学的快速发展使这一领域的专业性不断增强,同时因为研究、预防、治疗方面仍有许多未解难题,在科学研究、临床试验、新药研发、药物审批、国际合作等方面对高水平专业人才的需求很大,而肿瘤基础研究和该专业的人才培养深度关联,能够持续不断产出对肿瘤前沿研究熟悉、科学素质优异、逻辑思维缜密的新一代专业人才。

### 3 发展高水平肿瘤基础研究的政策建议

在科技领域,高速追赶世界一流水平十几年后,中国已经取得了有目共睹的成绩,但接近研究前沿的同时也自然面临跟踪、模仿为主的发展模式难以为继的情况,到了更多需要“从0到1”发展原始创新的新阶段。在肿瘤基础研究和新药研发领域,面临着同样的情形。一方面,中国有着不同于其他国家的癌种分布和人群特征,防控策略、基础及转化研究中的很多问题无法依赖发达国家去首先解决;另一方面,高水平基础研究产出不足也在很大程度上加剧了中国癌症领域新药研发方面同质化、低水平的竞争,造成了很大的资源浪费。当前社会迫切期待新的癌症治疗方法能够出现,但目前面临的关键问题不是转化的程度不高,而是基础研究的深度广度不足。

发展高水平的肿瘤基础研究,建议可以从以下几个方面着手。

1) 继续加强对肿瘤基础研究的经费投入。科学技术部、国家卫生健康委员会和国家自然科学基金委员会已经加强了对癌症研究的支持力度,但在肿瘤基础研究方面的投入与发达国家仍然有很大差距。例如,美国通过国家癌症研究所提供政府层面癌症研发专项经费,2025年在基础研究方面计划经费高达42亿美元<sup>[18]</sup>。同时,在2022年重启了2016年设立的“癌症登月计划”(Cancer Moonshot),将在7年内额外拨款18亿美元进行癌症研究和综合防治,希望在25年内将癌症死亡率至少降低50%<sup>[19]</sup>。英国癌症研究中心与美国国家癌症研究所2020年共同发起癌症大挑战(Cancer Grand

Challenges)计划,投入3亿8千万美元支持对癌症领域最富挑战性的科学问题展开探索<sup>[20]</sup>。中国肿瘤基础研究领域的科研团队正在不断增加,应当继续加强对肿瘤基础研究的经费投入,支持高水平团队做出更多创新突破。

2) 根据中国癌种分布和人群特征,更多设置肿瘤基础研究方面的专门科技项目。考虑到癌症对人民生命健康的重大威胁和肿瘤基础研究对癌症防治的关键作用,应当在国家重大研究计划、战略性国际合作项目等重大科技任务中,更多设置肿瘤基础研究方面的专门科技项目,依托国家重点实验室、国家科研机构等抓手,发挥新型举国体制优势,集中力量解决一些中国急需、全球关注的肿瘤基础研究关键问题。同时,充分利用重大科技任务实践培养锻炼一批有潜质的青年科学家,为这一领域的持续发展奠定基础。

3) 健全肿瘤基础研究机构、新药研发企业、产业基金的合作关系,促进企业和社会资金参与支持肿瘤基础研究。应当通过多种渠道和方式让有关人员理解肿瘤基础研究在癌症防治工作中的关键作用,引导新药研发企业、产业基金与肿瘤基础研究机构 and 科学家深度合作,丰富肿瘤基础研究的资金来源,促进更多“从0到1”的新靶点、新药物、新疗法研发,同时促进相关科技企业的高水平发展。

4) 促进支持肿瘤基础研究领域国际合作,让更多中国智慧参与解决癌症这一全人类共同面临的巨大挑战。现代科学的前沿发展、人才培养都离不开国际合作,尤其是在基础研究领域。目前,在肿瘤基础研究领域,美国、欧洲等发达国家和地区仍然有最多的一流人才和最好的科研产出。为更好发展肿瘤基础研究,应当继续支持国际科研合作和人才交流,一方面,促进中国科学家了解最前沿的研究进展,通过国际合作做出更多研究成果;另一方面,支持取得杰出成果、综合素质突出的中国科学家有更多机会参与相关国际学术活动,主持开展或深度参与一些在肿瘤基础研究方面有重大影响力的国际合作项目,在这一全人类共同面对的重大健康挑战方面发挥更多中国智慧、提供更多中国方案。

## 参考文献 (References)

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] Zheng R S, Zhang S W, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *Journal of the National Cancer Center*, 2022, 2(1): 1–9.
- [3] Cai Y, Xue M, Chen W Q, et al. Expenditure of hospital care on cancer in China, from 2011 to 2015[J]. *Chinese Journal of Cancer Research*, 2017, 29(3): 253–262.
- [4] Rous P. A transmissible avian neoplasm (Sarcoma of the common fowl)[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 1910, 12: 696–705.
- [5] Bishop J M. Cellular oncogenes and retroviruses[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 1983, 52: 301–354.
- [6] Shih C, Padhy L C, Murray M, et al. Transforming genes of carcinomas and neuroblastomas introduced into mouse fibroblasts[J]. *Nature*, 1981, 290(5803): 261–264.
- [7] Friend S H, Bernards R, Rogelj S, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma[J]. *Nature*, 1986, 323(6089): 643–646.
- [8] Loeb L A, Harris C C. Advances in chemical carcinogenesis: A historical review and prospective[J]. *Cancer Research*, 2008, 68(17): 6863–6872.
- [9] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: The next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674.
- [10] Hanahan D. Hallmarks of cancer: New dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31–46.
- [11] Miller D R. A tribute to Sidney Farber: The father of modern chemotherapy[J]. *British Journal of Haematology*, 2006, 134(1): 20–26.
- [12] Poggetto E D, Ho I, Balestrieri C, et al. Epithelial memory of inflammation limits tissue damage while promoting pancreatic tumorigenesis[J]. *Science*, 2021, 373(6561): eabj0486.
- [13] Lawrence R, Watters M, Davies C R, et al. Circulating tumour cells for early detection of clinically relevant cancer[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2023, 20(7): 487–500.
- [14] Tivey A, Church M, Rothwell D, et al. Circulating tumour DNA—looking beyond the blood[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2022, 19(9): 600–612.
- [15] Wang D, Liu B, Zhang Z. Accelerating the understanding of cancer biology through the lens of genomics[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1755–1771.
- [16] Seton-Rogers S. KRAS-G12C in the crosshairs[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2020, 20(1): 33.
- [17] Sharma P, Goswami S, Raychaudhuri D, et al. Immune checkpoint therapy—current perspectives and future directions[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1652–1669.
- [18] NCI research project grants funding and R01 paylines (FY 2023)[EB/OL]. [2023–08–28]. <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=12747>.
- [19] Cancer moonshot SM[EB/OL]. [2023–08–28]. <https://www.cancer.gov/research/key-initiatives/moonshot-cancer-initiative>.
- [20] Cancer grand challenges[EB/OL]. [2023–08–28]. <https://cancergrandchallenges.org>.

## Basic research holds the key for successful cancer prevention and treatment

ZHANG Yun, LIU Zhihua\*

State Key Laboratory of Molecular Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

**Abstract** Cancer is one of the major health challenges worldwide. It is in urgent need to develop new technologies, new medicine, and new strategies to prevent and treat cancer. Cancer research is one key area in today's global scientific competition. Importantly, basic research holds the key for successful cancer prevention and treatment. It is the major reason why we are behind the world-class level in developing novel cancer targets and drugs. In order to promote cancer prevention and treatment in the new era, we should pay special attention to cancer basic research. High-level cancer basic research could be supported through stable financial funding, wise project setting, improved industry-university-research cooperation mechanisms, and effective international cooperation.

**Keywords** cancer basic research; cancer prevention and treatment; healthy China ●



(责任编辑 王丽娜)