**“血液肿瘤的细胞异质性及其演化研究”重大项目指南**

　血液肿瘤是典型的多克隆异质性疾病，具有细胞表型清晰、诊断分型精细、细胞谱系明确、可追踪起源，且在肿瘤进展过程中能实时取样等独特优势，是研究肿瘤细胞异质性及其演化的理想模型。解析肿瘤细胞异质性演化过程有助于寻找临床治疗的敏感窗口，为肿瘤的精准临床诊治提供新的有效途径，也为其他肿瘤治疗提供参考，具有十分重要的临床意义。单细胞组学等研究手段为研究肿瘤异质性提供了强有力的工具，它能够精确刻画不同细胞群的多组学特征，揭示细胞异质性的发生发展过程。

**一、科学目标**

　　以血液肿瘤为研究对象，解析肿瘤异质性和追溯异质性的起源，揭示肿瘤异质性在微环境和药物作用下的演化规律，探索基于肿瘤异质性的靶向治疗和化疗策略，为血液肿瘤异质性的临床干预提供科学证据。

**二、研究内容**

　　（一）造血细胞异质性的形成规律及调控机制。

　　利用实验血液学、单细胞功能及单细胞组学等技术手段，系统性揭示胚胎发育和成体期造血细胞的异质性特征及其形成规律，研究关键分子在造血细胞异质性形成过程中的调控作用及分子机制。

　　（二）血液肿瘤细胞异质性及异质性克隆的演化规律。

　　结合血液肿瘤的临床资源，分析不同药物治疗前后的肿瘤细胞异质性，刻画和比较血液肿瘤细胞异质性的克隆演化模式，探索异质性演化规律和临床疗效及预后的相关性。

　　（三）血液肿瘤细胞异质性的微环境调控。

　　研究骨髓微环境与肿瘤细胞之间的相互作用，阐明微环境对肿瘤细胞生物学特性和异质性的调控机理，探讨微环境对异质性演化的生物学意义。

　　（四）基于血液肿瘤细胞异质性的治疗策略探索。

　　从肿瘤细胞异质性及其克隆演化规律，解析肿瘤药物抗药性发生的分子机理，研究解决耐药的治疗新策略，探索异质性演化规律指导下临床靶向治疗和化疗的新策略。

**三、申请注意事项**

　　（一）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“血液肿瘤的细胞异质性及其演化研究”，申请代码1选择H08。

　　（三） 申请人申请的直接费用预算不得超过1700万元/项（含1700万元/项）。

　　（四）本项目由医学科学部负责受理。