

· 学科进展 ·

免疫学相关的交叉学科前沿与发展趋势*

王璞玥^{1**} 徐薇² 孟庆峰³ 杨正宗¹ 冯雪莲¹ 杜生明¹

(1 国家自然科学基金委员会 生命科学部, 北京 100085; 2 苏州大学 生物医学研究院, 苏州 215021; 3 国家自然科学基金委员会 政策局, 北京 100085)

[摘要] 免疫学是21世纪世界主要发达国家高度重视的前沿科学,是医学与生命科学中最为基础、前沿和支柱性的关键学科之一。近年来,中国免疫学发展迅速,但在逐渐得到国际认可的同时,也面临着学科发展不够平衡、研究方法体系与相关学科的实质性交叉不足等挑战。在国家自然科学基金委员会第127期双清论坛“免疫学相关的交叉学科前沿与发展趋势”研讨成果的基础上,本文结合国家重大需求和学科发展前沿,分析了免疫学基本科学问题及研究手段与生命科学内外部诸多学科发生紧密交叉的现状和挑战,阐述了该领域重大关键科学问题和前沿研究方向,提出了科学基金资助战略和未来3—5年的优先资助建议。

[关键词] 免疫学; 生命科学; 交叉学科; 前沿; 资助战略

DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.2015.02.002

21世纪被称作“生命科学的世纪”。其中,免疫学已成为发展最快且令人振奋的前沿学科之一。1901年迄今的204位诺贝尔生理学 and 医学奖获奖者中,有1/3以上的获奖科学家从事或涉及免疫学研究,见证了免疫学的战略地位。目前,免疫学科是全球科研ESI评价体系中与临床医学、微生物学等并驾齐驱的22个学科之一,其发展水平成为衡量一个国家综合科技实力的重要指标。免疫学不仅解决生命现象的本质问题,对人类重大疾病的机制破解、诊疗制剂的研发更是意义重大^[1]。在当前全球人口因病死亡因素中,心脑血管疾病、肿瘤和感染性疾病位居前三,其导致城市人口死亡的比例分别约为50%、25%和20%。而上述三大类疾病都与人类免疫系统功能紊乱或受损有关。已证实心脑血管发病的元凶—糖脂代谢异常与免疫应答紧密联系并相互调节;肿瘤的免疫发病机制与免疫治疗也因最近肿瘤治疗性单克隆抗体药物及治疗性疫苗的问世而初现曙光;感染性疾病的发病率较过去虽有下降,但结核、乙型肝炎和艾滋病仍然是困扰我国人民健康的三大主要传染病^[2],针对三大疾病的免疫机制、诊疗研究持续成为近年来国家科技重大专项重点资助项

目。降低人类重大疾病的发病率,显著提高人类健康与生命质量,完全遵从了《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020年)》所提出的“疾病防治重心前移,坚持预防为主、促进健康和防治疾病结合”的战略目标,是我国的基本国策。而上述目标的实现,依赖于新型疾病诊疗药物的研发以及新型预防和治疗性疫苗的接种,因此根本性地依赖于免疫学研究的进展。

由于免疫学基础与应用研究对解决人类重大疾病、增进人类健康、推动生物医药产业、振兴经济和增强国民实力的重要意义,近年来,免疫学持续成为世界范围的明星与支柱学科。美国、欧洲和日本陆续成立国家级免疫研究中心,如法国巴斯德研究所、日本国家免疫中心、美国SCRIPPS所和NIAID所等,重点突破人类重大疾病诊断治疗和疫苗研发,并将免疫学研究提升至战略高度。相应的,近十年来,国家自然科学基金委员会(以下简称“基金委”)为支持中国免疫学发展采取了一系列有效的管理政策,加大对免疫学的经费投入。一是针对免疫学科发展迅速,但项目资助经费基数较低的现象,基金委生命科学部在2003到2006年间连续三年每年向免

收稿日期:2014-12-08;修回日期:2014-12-31

* 本文根据第127期双清论坛内容整理

** 通信作者: wangpy@nsfc.gov.cn

疫学科倾斜 100 万元项目研究经费,在 2010—2013 年间连续四年每年向免疫学科倾斜 300 万元项目研究经费,用于资助面上项目,使得 2012—2014 年免疫学科的面上项目资助率及资助强度高于其他基础生物学和基础医学相关学科。二是基于免疫学研究与其他学科交叉的迫切需要,基金委生命科学部分别于 2004 年、2008 年和 2013 年立项了三个重大项目——“免疫识别相关的结构信息的研究”、“自身免疫识别与应答的机制研究”和“病毒逃逸免疫反应的细胞和分子机制”。三是结合我国免疫学研究基础和国家重大需求,基金委医学科学部和生命科学部 2014 年立项了“组织器官区域免疫特性与疾病”重大研究计划,从而既对有较好的创新研究思路或较好的前期结果、但尚需一段时间探索研究的申请项目以“培育项目”方式予以资助,又对有较好研究基础和积累,有明确的重要科学问题需要进一步深入系统研究的申请项目则以“重点支持项目”方式予以资助(国家自然科学基金委员会资助项目信息, <http://isis.nsf.gov.cn>)。

过去十年中我国免疫学科的飞速发展,体现了国家自然科学基金对于免疫学科的高度重视与支持,同时也提示了对免疫学科进一步加大支持力度、宽泛研究范畴、鼓励交叉与深入研究的必要性^[3]。“双清论坛”是基金委主办的高层次战略性学术研讨会,也是研讨学科优先发展领域的主要途径之一。针对我国免疫学相关交叉研究的现状与挑战,基金委于 2014 年 11 月 12—14 日召开了主题为“免疫学相关的交叉学科前沿与发展趋势”的第 127 期双清论坛。论坛主席由中国医学科学院曹雪涛院士、武汉大学舒红兵院士、厦门大学韩家淮院士和苏州大学熊思东教授共同担任。来自国内外 25 个高等院校和科研院所的 56 名专家学者应邀参加了论坛。本次双清论坛的宗旨为立足于国家人口与健康事业的重大需求,借助战略性学术交流平台,结合高水准的科研合作团队,聚焦国际学术前沿,厘清我国免疫学相关交叉学科未来发展的重要科学问题,促进免疫学与生命科学各学科及其他科学部相关学科的交叉发展。

1 免疫学科与相关学科开展交叉合作研究的必要性

免疫学基本科学问题的研究已横向拓展至多种新型免疫组织器官(肝脏、肠道)、纵向深入至单细胞、亚细胞层面的免疫功能和调节机制研究,这些系

统性免疫学研究离不开新型在体示踪影像技术、单细胞基因组学表达组学技术、分子相互作用平台技术以及大规模数据信息学分析与归纳技术的创新发展,从而与化学、力学、光学、信息学、材料科学发生密不可分的联系。同时,人类多种重大疾病的免疫机制破解、免疫诊治技术手段的革新,都需要免疫学与医学及生命科学众多分支学科如微生物学、结构生物学、干细胞生物学、肿瘤学、风湿病学等的合作与交叉。免疫系统作为生命系统的重要组成部分,与神经系统、代谢内分泌系统乃至生殖系统有着极为紧密的相互作用与联系,并存在精细的相互调控机制,提示对于人类重大疾病特别是神经系统疾病、代谢类疾病^[4]的破解,都需要免疫学科与神经学科、代谢学科的交叉研究。

因此,随着我国免疫学科近年来突飞猛进的快速发展与国际学术地位的显著提升,针对免疫学所主要解决的人类重大疾病的机制与诊疗新策略的核心任务与所需手段,实质性地开展免疫学与相关学科的交叉研究是具有重要战略意义的策略与手段,需要基金委在政策和基金资助方面的重点倾斜。

2 免疫学与其他学科交叉研究的现状与重要研究成果

2.1 免疫学与生命科学内部学科交叉研究的重要成果

免疫学始终保持快速发展和相对领先态势,不仅归功于生命科学众多学科对于免疫研究技术方法的改进,同时得益于免疫学与结构生物学、干细胞生物学、生物信息学等学科的交互促进。

(1) 免疫学与结构生物学的交叉

将经典的信号转导研究方法和成熟的结构生物学研究工具结合起来,以蛋白质及蛋白复合物为重点研究对象,兼顾基因、蛋白、细胞和模式动物多个层次,对病毒侵染与免疫应答机制进行深入研究,具有很大的创新潜力,并从感染免疫研究派生出结构免疫学这一重要分支。

(2) 免疫学与干细胞生物学的交叉

多能干细胞的培养与器官重塑,是生命科学中备受瞩目的新方向,干细胞的免疫分化与免疫排斥机制、肿瘤干细胞的维持和效应机制等必须通过免疫学交叉研究予以阐明,是干细胞生物学医学转化的前提和关键^[5]。

(3) 免疫学与演化生物学的交叉

免疫系统与演化生物学的交叉直接孕育了进化

免疫分支学科的产生,使抗原受体 TCR/BCR/MHC 及免疫应答多样性的物种起源得以揭示;趋化因子等在各物种进化的基因遗传图谱也为抗感染免疫的物种差异提供了崭新的视野^[6]。

(4) 免疫学与生物信息学的交叉

在当前生命科学的大数据信息化时代,生物信息学已成功地将经典免疫学的单点线研究转换为数字化可预测分析模式^[7]。如已获广泛应用的 CTL 表位预测工具、蛋白空间结构建模工具、基因芯片数据建模工具等,已从基因/mRNA/蛋白等多组学层面上为系统研究免疫功能提供了重要平台^[8]。

2.2 免疫学与其他学科交叉研究的重要成果

(1) 免疫学与临床医学交叉而互相促进

免疫学与自身免疫性疾病 自身免疫性疾病的全球发病率显著上升,对人类健康的危害逐步超越感染性疾病。从免疫学基础研究角度探讨自身免疫病的发病机制已取得较大进展,如疾病相关 HLA 多态性关联、自身 DNA 识别与信号传导通路、自身抗原特异性 T/B 细胞的活化和维持机制、Th 亚群的免疫炎症调控机制^[9]、IL-6/TNF L-6/TN 及其受体的炎症放大循环通路机制等^[10]。在此基础上研发的炎症因子靶向治疗药物如 TNFR 阻断剂、4 肽乙酸盐 (Copaxone) 已成功应用于 RA 和多发性硬化治疗,年销售额超数十亿元,印证了免疫学研究在自身免疫病防治方面的核心价值。

免疫学与肿瘤 凶猛的癌细胞规避了人体精致复杂的生长控制系统,打破了消灭异常细胞的细胞自杀机制,进化出对免疫系统监视的抵抗力,这涉及对发育生物学、细胞生物学和免疫学三个生命科学基础学科的交叉机制探讨。免疫学科与肿瘤学的交叉在最近 2 年取得突破性进展,已有 2 个肿瘤疫苗上市,Sipuleucel-T 个体化疫苗通过如自体 DC 的体外激活与回输,显著增强 T 细胞应答,延长晚期肿瘤患者存活期^[11]。乳头瘤病毒特异性宫颈癌疫苗已在欧美普遍接种。近期 T 细胞嵌合抗原受体及 CTLA4 单克隆抗体联合免疫治疗实现了肿瘤免疫治疗的又一重大突破^[12]。2014 年 11 月 27 日,《自然》(Nature) 杂志同期发表了 5 篇论文,将肿瘤研究的焦点转向免疫系统。为了寻找个体化的癌症疗法,越来越多的研究人员致力于探讨个体对癌症产生的免疫反应,而伴随这一研究视角转变而来的新疗法,旨在解除免疫系统的束缚,使其能够对癌细胞发动有效攻击。

免疫学与器官移植 器官移植的免疫排斥机制

与免疫干预策略直接决定了器官移植的前景。当前固有免疫及炎症驱动 GVHD 和缺血再灌注损伤的分子机制、供者 APCs 对受者次要组织相容性抗原的提呈应答、NK 和 IL-15 等免疫细胞和免疫分子的免疫调节机制及应用已取得长足进展^[13]。器官移植成功率将随免疫学研究进展获得实质性提高。

(2) 化学表观修饰是免疫调节的重要机制

化学学科不仅从微观分子化学键角度解析了免疫分子如 TCR 功能的结构基础、受配体相互作用的化学键解离规律;近期对于免疫表观调节的化学修饰机制研究^[14],揭示了外界应力、能量代谢等环境因素通过免疫分子启动子的甲基化、乙酰化、硝基化等修饰对免疫分子表达与功能进行精细调节^[15],成为了免疫调节研究的突破口。高通量数据归纳的疾病相关化学表观修饰规律及干预策略将成为免疫相关疾病基础研究的前沿方向。

(3) 糖结构生物学开拓了解析免疫分子功能的新视野

多糖作为生物组成成分及蛋白天然修饰物,广泛参与各种生物生命活动和生理过程。近年来,相关糖免疫学的研究发现:病原体、肿瘤细胞的高丰度糖修饰通过调节宿主免疫系统发生感染、侵袭和免疫逃逸^[16];多糖及其受体如 Dectin-1、甘露糖受体等通路具有对免疫细胞的调节功能; β -葡聚糖自身抗体、自身抗体的糖修饰在自身免疫病理进程起重要作用;多糖结构格局作为免疫疾病进程的分子标志物能显著促进临床诊断制剂开发^[17]等。

综上,当前免疫学与很多医学科学领域、与生命科学、化学科学的诸多学科都基于共同关注的科学问题进行了宽泛深入的交叉合作,并在代谢疾病的免疫机制、肿瘤的免疫治疗、免疫应答的化学表观调控机制等方面取得了突破性进展。

3 其他学科作为关键辅助手段促进免疫学高水平发展的成果

3.1 化学修饰与示踪技术是免疫学在体实时研究的重要手段

(1) 化学修饰新方法成为免疫学研究的重要工具 荧光和酶化学修饰是单克隆抗体检测功能的前提,荧光分子修饰与化学光学成像技术成功创造了当前推动生命科学研究深入的可视化技术;TALEN 和 CRISPR/Cas9 定点靶基因敲除技术是小鼠基因改造的新型化学修饰;而针对核酸、蛋白的多种化学、光团和金属离子修饰,赋予了核酸、蛋白

以佐剂、示踪剂、转染增效剂等多重新功能,已成为推动免疫学研究向高水平发展的重要工具。

(2)免疫调节功能小分子化合物筛选 免疫网络的相互作用与调节均借助于免疫分子的相互作用。因此通过研究和操作关键免疫分子的调节功能,可实现对重大疾病的有效免疫干预。比如,以Treg分化的决定性转录因子FoxP3表达为筛选靶点,进行小分子化合物库大规模高通量筛选,可获得具调控Treg功能的高效药物分子,具有重要的应用前景。近年来高通量手段和计算机模拟可以高效鉴定、模拟药靶并进行化学改构,使小分子免疫调节药物的研制得到前所未有的快速发展^[18]。

3.2 材料科学在免疫佐剂、递送体系、示踪检测试剂方面的重要应用

材料科学与免疫学科的交叉和联合作用近年来不断凸显,而新型疫苗的载体和佐剂、人工器官和医用生物材料的巨大需求,更加速了免疫学科与材料学科的交叉。

(1)特异靶向、时空可控的递送材料体系 免疫治疗新分子或药物必须解决特异性靶向问题。依托材料学在磁性材料、pH敏感、热敏、脂质体、多糖、金属离子材料的研发,逐一实现了免疫分子的靶向、自动释放、示踪等^[19]。如多聚乳酸-乙醇酸交酯(PLG)、脱乙酰壳多糖纳米颗粒材料,通过影响局部APC摄取抗原,增强并调节免疫应答。运用pH敏感材料实现了口服纳米颗粒在胃肠道不同部位的有序或定向释放,显著推动了肠道免疫研究与口服药物开发。可控性定向释放材料体系的开发利用将是未来免疫转化研究的重点。

(2)新型佐剂材料 开发新型佐剂是当前疫苗研究的重点之一。目前获批应用于人类的疫苗佐剂如MF59TM、MPL^(v)的主要成分是糖脂和皂苷等^[20]。目前已开发了以核酸基序CpG、MDP为代表的固有免疫激动剂来增强免疫应答。全反式维甲酸、IL-15等分子有望成为新型黏膜佐剂。

(3)新型材料用于免疫示踪和检测 纳米金颗粒电镜示踪技术、超顺磁微粒标记技术、多荧光材料标记抗体技术、转换纳米光学材料等已实现了在机体和细胞层面对免疫应答的实时监控^[21],我国科学家最近通过在体单细胞免疫成像技术,首度揭示了生发中心B-T细胞相互作用及向浆细胞转化的流程。高分辨率多荧光成像技术将成为对免疫学载体实时研究的前沿研究手段。

3.3 生物机械力与免疫系统功能的关联

生物物理学关于物质相互作用的流体动力、压

力及结构变化,揭示了免疫细胞相互作用的立体图像。最近人们发现,生物机械力对分子、细胞、组织、器官等生命体不同层次的功能都具有潜在的影响,生物机械力与生命体免疫功能之间的可能关联成为一个交叉研究前沿。

(1)肝脏免疫力学-生物学耦合 采用生物力学的研究手段,可以从特异性分子间相互作用、肝系细胞间粘附动力学以及肝生物反应器优化等不同层面考察力学因素对肝脏免疫功能的调控作用。

(2)细胞与细胞之间相互作用的生物力学 若以原子力显微镜为基础,改装单细胞力谱仪,可以从观察测量细胞与细胞之间相互作用的力学角度,阐述调节性T细胞与树突状细胞之间的相互作用力,继而从细胞之间相互作用的力学角度解释调节性T细胞如何在免疫反应的过程中实现其抑制功能,为基础免疫学研究提供了新的思路。

(3)淋巴细胞与抗原之间相互作用的生物力学 应用生物力学测量新系统TGT(Tension gauge tether),可以检测B淋巴细胞与抗原接触之间的作用力,从而揭示非记忆性B细胞(IgM B细胞)与记忆性B细胞(IgG B细胞)在感知生物力学信号阈值上的不同。探讨B淋巴细胞与抗原表面的相互作用的力学因素及其相关分子机制,将为开发基于B淋巴细胞的疫苗提供新思路。

(4)外界环境应力对免疫系统的影响 已有研究直接揭示了高血压和代谢疾病发生的免疫机制与物理压力应激触发固有免疫炎症效应相关,应运而生了对高血压和肥胖的治疗性疫苗^[22]。

3.4 信息学与数学工具将实现免疫组学数据的分析归纳

免疫相关大数据的挖掘、分析与开发 在当前信息化大数据时代,针对病原体和疾病相关进程的大规模数据库已建立。大量数据的采集、归类标记、相互关联,不同标准下的数据分类集成,不同筛选要素下的大规模数据提取、运算、分析、挖掘与可能性分析,计算机预测算法建立及少数标准筛选流程,都需要数学、信息科学与免疫学科的紧密联合。

4 我国免疫学与相关学科交叉的不足与挑战

在了解世界范围内免疫学相关交叉学科研究取得飞速进步的同时,应意识到我国在此领域的不足与挑战。一是免疫应答的表观调控、代谢与免疫互做等免疫学基础理论方面,我国科学家虽也取得重

要突破,但研究尚不成系统,缺乏原创新理论新体系的建立。二是我国自身免疫病研究的大规模临床队列优势资源仍待更有效利用,目前缺乏把基础研究与临床紧密结合的大规模横向和纵向系统研究。三是我国肿瘤免疫研究缺乏源头创新的工作,对肿瘤特异性抗原、肿瘤微环境的免疫调节、肿瘤免疫治疗的机理研究等缺乏突破性进展。四是在抗感染疫苗研发方面,我国目前仅在戊型肝炎疫苗获得创新性成果,而在艾滋病、结核、乙肝等疾病的免疫防治方面仍无重大突破。五是在化学修饰建立免疫检测新方法、生物医用新型材料方面,缺乏实质性的学科交叉研究。六是各种化学修饰分子与生物材料对人体免疫系统的长期影响亟待深入研究。七是我国严重缺乏具有自主知识产权的大数据分析仪器与软件,已成为免疫组学研究面临的最突出矛盾。

5 未来的优先资助方向建议

随着免疫学科的飞速发展与其研究方向的拓展,免疫学已成为紧密交叉联合多学科(如医学、化学、物理学、信息学、微生物学、生物化学、遗传学等)的前沿学科,并派生出多个富有活力的交叉型新分支学科,如神经免疫学、代谢免疫学、进化免疫学、结构免疫学、黏膜免疫学等,使免疫学研究范畴从传统的疫苗研发、抗原抗体结合、疾病发病机制显著拓宽至对生命现象的本质、人体各组织器官生理与病理机制、免疫应答的结构与物化基础等深层次剖析,并在很大程度上主导了生物医药产业的创新发展。

在免疫学迅速发展的今天,如何将免疫学息息相关的生命科学、医学科学、化学科学等诸多学科有机地联系起来,解决共同的科学问题,并实现对领域前沿的重大突破,是当前免疫学的前瞻性课题。我们提出未来免疫学交叉研究的两个重大核心科学问题和5个重点研究领域。

5.1 免疫应答的化学表观调控

非特异的表观调控信号如何影响组织器官的特异性免疫应答,对开放环境中的人体免疫表观调控机制的探索,是深入了解免疫识别、应答、调控本质的核心科学问题。

5.2 代谢的免疫调控

各类免疫细胞发育分化及增殖都存在辅助的代谢调控。解析免疫细胞代谢调控机制及其信号传导、与宿主及微生态代谢的相互关系,了解不同免疫细胞的代谢调控、免疫代谢产物的组学分析、免疫细胞代谢产物的流向和转运调控等,是研究生命本质

的重要问题,同时可能为临床重大疾病防治提供理论基础和新分子靶标。

5.3 未来资助的优先领域

为了促进我国免疫学科的持续、快速和引领性发展,未来应围绕上述核心科学问题,优先开展以下5个方向的研究:

(1) 免疫新器官、新亚群和新分子的再认识和新发现:(i) 重新研究和认识肝脏、肠道、皮肤、肺脏等免疫新器官的基本免疫学特性;(ii) 在各免疫器官中发现和鉴定新的免疫细胞亚群(Th, ILCs, TILs, M等);(iii) 研究生理和病理状态下免疫细胞的多样性与可塑性;(iv) 以组学等高通量技术筛选和发现更多的免疫新分子;(v) 完善和描绘免疫细胞与免疫分子的作用网络。

(2) 免疫应答的单细胞与亚细胞特征及调控机制:(i) 联合化学与生物学方法推进单细胞免疫学示踪技术的发展;(ii) 开展单细胞基因组学、单细胞转录与表达组学;(iii) 生理病理状况下示踪和研究单个免疫细胞的轨迹与相互作用;(iv) 研究单细胞内免疫分子在亚细胞结构(自噬体、线粒体等)的激活与相互作用及亚细胞结构对免疫应答的调节。

(3) 广谱中和抗体产生和作用的新机制:(i) 广谱中和抗体诱生的时相和动力学;(ii) 广谱中和抗体的基因突变机制与维持机制;(iii) 广谱中和抗体诱生的B细胞调控机制;(iv) 治疗性中和抗体作用及实效的靶点与新机制。

(4) 固有免疫应答与调节的新机制:(i) 固有免疫信号通路在黏膜微生态调控宿主免疫中的作用;(ii) 免疫屏障(胎盘、血脑屏障等)的固有免疫应答与调节机制;(iii) 固有免疫的记忆。

(5) 代谢与免疫:(i) 细胞能量、物质代谢调控免疫细胞分化发育与活化效应的机制;(ii) 免疫细胞的代谢特征、信号转导及调控机制;(iii) 细胞自噬与免疫的相互调节;(iv) 固有免疫对宿主代谢通路及抗感染免疫效应的调节;(vi) 代谢紊乱的免疫调控机制。

参 考 文 献

- [1] Cao X. Immunology in China: the past, present and future. *Nat Immunol*, 2008, 9(4): 339—42.
- [2] 王璞玥, 杨正宗, 杜生明. 从 H7N9 等甲型流感病毒看免疫学基础研究的重要作用. *中国科学基金*, 2014, 3: 187—189
- [3] 王璞玥, 杜生明. 免疫学的使命. *中国科学基金*, 2012, 4: 210—212
- [4] Pearce EL, Poffenberger MC, Chang CH et al. Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function. *Science*, 2013, 342: 1242454

- [5] Glenn JD, Whartenby KA. Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. *World J Stem Cells*, 2014, 6(5):526—539.
- [6] Iwanami N. Zebrafish as a model for understanding the evolution of the vertebrate immune system and human primary immunodeficiency. *Exp Hematol*, 2014, 42(8): 697—706.
- [7] Meissner F, Mann M. Quantitative shotgun proteomics: considerations for a high-quality workflow in immunology. *Nature immunology*, 2014, 15(2): 112—117.
- [8] Kidd BA, Peters LA, Schadt EE, Dudley JT. Unifying immunology with informatics and multiscale biology. *Nature immunology*, 2014, 15(2): 118—127.
- [9] Singh RP, Hasan S, Sharma S, et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 2014, pii: S1568—9972(14)00163—3.
- [10] Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(9):509—24.
- [11] Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013: Cancer immunotherapy. *Science*, 2013, 342:1432—1433
- [12] Tanaka T, Hishitani Y, Ogata A. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors. *Biologics*, 2014, 8: 141—153.
- [13] Stolp J, Turka LA, Wood KJ. B cells with immune-regulating function in transplantation. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(7):389—397.
- [14] Wang P, Xue Y, Han Y, et al. The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation. *Science*, 2014, 344(6181):310—3.
- [15] Gray SM, Kaech SM, Staron MM. The interface between transcriptional and epigenetic control of effector and memory CD8⁺ T-cell differentiation. *Immunol Rev*, 2014, 261(1): 157—68.
- [16] Büll C, Stöel MA, den Brok MH. Sialic acids sweeten a tumor's life. *Cancer Res*, 2014, 74(12):3199—3204.
- [17] Dalziel M, Crispin M, Scanlan CN, et al. Emerging principles for the therapeutic exploitation of glycosylation. *Science*, 2014, 343(6169):370
- [18] Campoccia D, Montanaro L, Arciola CR. A review of the biomaterials technologies for infection-resistant surfaces. *Biomaterials*, 2013, 34(34):8533—8554.
- [19] Khan TA, Reddy ST. Immunological principles regulating immunomodulation with biomaterials. *Acta Biomater*, 2014, 10(4):1720—1727.
- [20] Oleszycka E, Lavelle EC. Immunomodulatory properties of the vaccine adjuvant alum. *Curr Opin Immunol*, 2014, 28: 1—5.
- [21] Newell EW, Davis MM. Beyond model antigens: high-dimensional methods for the analysis of antigen-specific T cells. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(2):149—157.
- [22] Kraakman MJ, Murphy AJ, Jandeleit-Dahm K, et al. Macrophage polarization in obesity and type 2 diabetes: weighing down our understanding of macrophage function? *Front Immunol*, 2014, 5: 470.

The cutting edge fields of immunology-related interdisciplinary studies

Wang Puyue^{1**} Xu Wei² Meng Qingfeng³ Yang Zhengzong¹
Feng Xuelian¹ Du Shengming¹

(1. Department of Life Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085,

2. Institute of Biology and Medical Sciences, Soochow University, 215021

3. Bureau of Policy, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085)

Abstract Immunology has emerged as the most fascinating and frontier subject by most developed countries in the world. It consistently takes the leading role and directs other subjects in the industrialization fields of vaccine, antibody drugs and diagnostic reagents development, thus ascending as the most fundamental, frontier and foundational key discipline of medicine as well as Life science. The rapid and encouraging progress of immunology of China during the past decades has attracted attention from the world. The fundamental scientific questions as well as key technologic approaches involved in immunology exhibit very close relationship with many other disciplines among life science and chemistry. In order to release the restriction of the existing view and technology of immunologic research, department of Life sciences, department of Chemistry and the bureau of policy co-founded the 127th Shuangqing forum “Frontier and future directions of immunology-related interdisciplinary studies”. Based on the discussion on the key scientific questions, we propose the frontier research directions of immunology subjects recommended for preferential financing by NSFC.

Key words immunology; life sciences; interdisciplinary subject; frontier; funding policy