



项目批准号	81072026
归口管理部门	
申请代码	H1617
收件日期	

国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别：面上项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：肝细胞癌的一种新亚型：双表型肝癌的细胞分选、分子生物学特性及其临床病理学意义

资助经费：38.00 万元 执行年限：2011.01-2013.12

负责人：丛文铭

通讯地址：上海市翔殷路 800 号

邮政编码：200433 电话：021-81875191

电子邮件：wmcong@smmu.edu.cn

依托单位：中国人民解放军第二军医大学

联系人：陆伟 电话：021-81870765

填表日期：2010年8月25日

国家自然科学基金委员会



国家自然科学基金委员会资助项目计划书填报说明

- 一、收到《国家自然科学基金委员会资助项目批准通知》（以下简称《批准通知》）后，请认真阅读本填报说明和自然科学基金相关项目及财务管理办法（查阅 [Http://www.nsf.gov.cn/](http://www.nsf.gov.cn/)），按《批准通知》的要求认真填写《国家自然科学基金委员会资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《计划书》经主管科学部审核批准后，将作为项目研究计划执行和检查、验收的依据。
- 三、《计划书》为个性化表格，简表部分自动生成，不同类别的项目按不同要求撰写。请按以下提纲撰写《计划书》：
 - 1、各类获资助项目都必须撰写中、英文摘要及主题词，填报经费预算表。
 - 2、对于基金面上项目，项目组成员和研究内容按申请书执行，一般不得修改。如果《批准通知》中明确要求调整研究内容，须在《计划书》报告正文中对修改的内容作详细说明。没有要求修改的内容时，只需在报告正文中填写“研究内容和研究目标按照申请书执行”即可。
 - 3、重点、重大项目的项目组成员和研究内容根据批准项目的实际情况填报，不能自行降低、更改研究目标，或缩减关键的研究内容。此外，还要突出以下几点：
 - （1）研究的难点和在实施过程中可能碰到的问题，拟采用的研究方案和技术路线；
 - （2）项目组主要成员分工，并请说明课题及合作单位之间的关系与分工；
 - 4、国家杰出青年科学基金和海外青年学者合作研究基金的计划书正文按下列提纲撰写：
 - 1) 研究方向
 - 2) 结合国内外研究现状，说明研究工作的学术思想和科学意义（限两个页面）
 - 3) 研究内容、研究方案及预期目标（限两个页面）
 - 4) 分年度进度安排
 - 5) 研究队伍的组成情况



简表

申请者信息	姓 名	丛文铭	性 别	男	出生年月	1955 年 12 月	民 族	汉族
	学 位	博士			职称	教授		
	电 话	021-81875191		电子邮件		wmcong@smmu.edu.cn		
	传 真	021-81875191		个人网页				
	工 作 单 位	中国人民解放军第二军医大学						
	所 在 院 系 所	东方肝胆外科医院病理科						
依托单位信息	名 称	中国人民解放军第二军医大学					代 码	20043303
	联 系 人	陆伟		电子邮件		kyb@smmu.edu.cn		
	电 话	021-81870765		网站地址				
合作单位信息	单 位 名 称						代 码	
项目基本信息	项 目 名 称	肝细胞癌的一种新亚型:双表型肝癌的细胞分选、分子生物学特性及其临床病理学意义						
	资 助 类 别	面上项目			亚 类 说 明			
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H1617:消化系统肿瘤			H1608:肿瘤诊断			
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2011.01-2013.12			研究属性	应用基础研究		
	资助经费	38.00 万元						



项目摘要

中文摘要(500 字以内)：

我们前期在对肝细胞癌(HCC)表型特征的研究中，观察到约 10%的 HCC 中>15%的 HCC 细胞能同时强表达肝细胞和胆管细胞两种不同细胞谱系的标志物，我们称之为双表型 HCC(DPHCC)。与仅表达肝细胞性标志物的单表型 HCC 相比，DPHCC 在细胞分化、血管侵犯和术后生存率等方面均表现出更加恶性的生物学特性。据此，我们推测 DPHCC 是 HCC 的一种新亚型。本课题拟从 DPHCC 中分选双表型细胞，观察该细胞在裸鼠接种建模和体外诱导分化条件下的成瘤能力、细胞分化模式以及子代细胞的表型特点；与单表型 HCC 细胞和人肝前体细胞系对比，观察与双表型细胞在基因芯片表达谱、重要信号转导通路和相关蛋白的表达水平，以及基因组微卫星杂合性缺失谱上的差异；结合对 200 例手术切除 DPHCC 的临床病理学多变量统计学分析，以期提出 DPHCC 的细胞起源路径、分子变异特征、双表型现象对细胞生物学行为的影响、诊断标准以及临床诊治策略。

关键词(不超过 5 个，用分号分开)：肝细胞癌；表型；基因芯片；生物学特性；诊断

Abstract(limited to 500 words)：

Our previous studies showed that more than 15% of hepatocellular carcinomas (HCC) cells can simultaneously express liver cell and biliary cell markers in 10% of HCC surgical specimens, which, therefore, we named as dual-phenotype HCC (DPHCC). Compared with uni-phenotype HCCs which only express liver cell markers, DPHCCs display more malignant biological behavior in cellular differentiation, blood vessel invasion and survival rate after hepatic surgery. Thus, we suppose DPHCC is a new subtype of HCC. In this project, we intend to sort dual-phenotype cells from DPHCC tissues firstly, and then detect the DPHCC cells' capability of tumorigenesis in nude mouse in vivo and the model of cellular differentiation in vitro, as well as the daughter cell's phenotype under the conditions of induced differentiation. Compared with uni-phenotype HCC cells and human hepatic progenitor cells, we also wish to observe the characteristics of DPHCC cells in the gene expression spectrum by gene chip, the expression levels of some important signaling pathways and related proteins, and loss of heterozygosity of genomic microsatellites. Combining the multivariate statistic analysis of clinicopathological features in 200 patients who undertake hepatic operation for DPHCC, we hope to propose the consideration on DPHCC cell origin, molecular variation characters, the influence of dual-phenotype on cellular biology, diagnostic criterion, and strategy of clinical therapy.

Keywords(limited to 5 keywords,seperated by;):hepatocellular carcinoma; phenotype; gene chip; biological features; diagnosis



经费预算表

(金额单位:万元)

预算编制说明:

1. 在填报本表之前, 请根据项目资助类别认真阅读相关的资助经费管理办法; 经费预算的编制以申请书中的《经费申请表》为基础, 以《国家自然科学基金项目资助批准通知书》中的资助金额为依据;
2. 编制经费预算时, 不考虑不可预见因素和前期投入;
购置与试制仪器设备在 5 万元以上 (包括 5 万元) 时, 须在报告正文中逐项说明用途和必要性。

科 目	预算经费	备 注 (计算依据与说明)
一 . 研究经费	32.1000	
1. 科研业务费	16.8000	
(1) 测试/计算/分析费	13.0000	细胞分选:5 万; 电镜和流式仪检测:1.5 万; 基因、蛋白和微卫星谱检测:6.5 万
(2) 能源/动力费	0.0000	
(3) 会议费/差旅费	2.0000	参加 3 次全国学术会议, 2 次国内召开的国际性学术会议, 召开 1 次小型专题研讨会
(4) 出版物/文献/信息传播事务费	1.8000	论文发表费: SCI 论文 2-3 篇, 国内核心期刊 1-2 篇
(5) 其它	0.0000	
2. 实验材料费	10.0000	
(1) 原材料/试剂/药品购置费	3.5000	实验用裸鼠及饲养费/卵圆细胞、干细胞、胆管细胞和肝细胞性抗体
(2) 其它	6.5000	常规化剂和消耗性材料, 包括电泳胶、试管、枪头、HepaRG 细胞系、细胞培养等
3. 仪器设备费	4.5000	补充加样器、水浴箱、组织粉碎机和震荡器等小型消耗性器材
4. 实验室改装费	0.8000	改善实验室净化和通风条件
5. 协作费	0.0000	
二 . 国际合作与交流费	2.5000	
1. 项目组成员出国合作交流	1.5000	参加国际专业学术会议交流 1 次
2. 境外专家来华合作交流	1.0000	接待 1 次国外同行专家工作访问
三 . 劳务费	1.5000	直接参加项目研究的研究生、博士后人员的劳务费用
四 . 管理费	1.9000	按有关规定, 科研管理费 5%
合 计	38.0000	
与本项目相关的其他经费来源	国家其他计划资助经费	0.0000
	其他经费资助 (含部门匹配)	0.0000
	其他经费来源合计	0.0000



报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。



国家自然科学基金资助项目签批审核表

<p>我接受国家自然科学基金的资助，将按照申请书、项目批准意见和计划书负责实施本项目（批准号：81072026），严格遵守国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、财务等各项规定，切实保证研究工作时间，认真开展研究工作，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。</p> <p>项目负责人（签章）： 年 月 日</p>		<p>我单位同意承担上述国家自然科学基金项目，将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件，严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。</p> <p>依托单位（公章） 年 月 日</p>					
本栏目由基金委填写	<p>科学处审查意见：</p>						
	<p>建议年度拨款计划（本栏目为自动生成，单位：万元）：</p>						
	年度	总 额	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
	金额						
本栏目主要用于重大项目等	<p>科学部审查意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
	<p>相关局室审核意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
<p>委领导审批意见：</p> <p>委领导（签章）： 年 月 日</p>							



项目批准号	81272662
归口管理部门	
申请代码	H1617
收件日期	

国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别：面上项目

亚类说明：非连续资助类项目

附注说明：

项目名称：复发性肝癌克隆型特异性 miRNAs 标签及对靶基因的调控和应用

资助经费：60.00 万元 执行年限：2013.01-2016.12

负责人：丛文铭

通讯地址：上海市翔殷路 800 号

邮政编码：200433 电话：021-81875191

电子邮件：wmcong@smmu.edu.cn

依托单位：中国人民解放军第二军医大学

联系人：陆伟 电话：021-81870765

填表日期：2012年9月4日

国家自然科学基金委员会



国家自然科学基金委员会资助项目计划书填报说明

- 一、收到《国家自然科学基金委员会资助项目批准通知》（以下简称《批准通知》）后，请认真阅读本填报说明和自然科学基金相关项目及财务管理办法（查阅[Http://www.nsf.gov.cn/](http://www.nsf.gov.cn/)），按《批准通知》的要求认真填写《国家自然科学基金委员会资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《计划书》经主管科学部审核批准后，将作为项目研究计划执行和检查、验收的依据。
- 三、《计划书》为个性化表格，简表部分自动生成，不同类别的项目按不同要求撰写。请按以下提纲撰写《计划书》：
 - 1、各类获资助项目都必须撰写中、英文摘要及主题词，填报经费预算表。
 - 2、对于基金面上项目，项目组成员和研究内容按申请书执行，一般不得修改。如果《批准通知》中明确要求调整研究内容，须在《计划书》报告正文中对修改的内容作详细说明。没有要求修改的内容时，只需在报告正文中填写“研究内容和研究目标按照申请书执行”即可。
 - 3、重点、重大项目的项目组成员和研究内容根据批准项目的实际情况填报，不能自行降低、更改研究目标，或缩减关键的研究内容。此外，还要突出以下几点：
 - （1）研究的难点和在实施过程中可能碰到的问题，拟采用的研究方案和技术路线；
 - （2）项目组主要成员分工，并请说明课题及合作单位之间的关系与分工；
 - 4、国家杰出青年科学基金和海外青年学者合作研究基金的计划书正文按下列提纲撰写：
 - 1) 研究方向
 - 2) 结合国内外研究现状，说明研究工作的学术思想和科学意义（限两个页面）
 - 3) 研究内容、研究方案及预期目标（限两个页面）
 - 4) 分年度进度安排
 - 5) 研究队伍的组成情况



简表

申请者信息	姓 名	丛文铭	性 别	男	出生年月	1955 年 12 月	民 族	汉族
	学 位	博士			职 称	教授		
	电 话	021-81875191		电子邮件		wmcong@smmu.edu.cn		
	传 真	021-81875191		个 人 网 页				
	工 作 单 位	中国人民解放军第二军医大学						
	所 在 院 系 所	东方肝胆外科医院病理科						
依托单位信息	名 称	中国人民解放军第二军医大学					代 码	20043303
	联 系 人	陆伟		电子邮件		kyb@smmu.edu.cn		
	电 话	021-81870765		网站地址				
合作单位信息	单 位 名 称						代 码	
项目基本信息	项 目 名 称	复发性肝癌克隆型特异性 miRNAs 标签及对靶基因的调控和应用						
	资 助 类 别	面上项目			亚 类 说 明	非连续资助类项目		
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H1617:消化系统肿瘤			H1608:肿瘤诊断			
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2013.01-2016.12			研究属性	基础研究		
	资助经费	60.00 万元						



项目摘要

中文摘要(500 字以内):

我们曾研究提出复发性肝癌(RHCC)具有单克隆和多克隆两种起源模式特征,用以指导临床个体化治疗和判断预后,但目前仍缺乏 RHCC 克隆分型适用的分子标志物及发生机制的研究。我们在近期研究中发现,let-7g 在肝癌与配对 RHCC 组织之间呈显著差异表达。为此,我们拟采用 miRNAs 芯片技术,扩大优化不同克隆型 RHCC 差异表达的 miRNAs,在 60 对原发和 RHCC 配对病例中进行验证,建立起评估 RHCC 克隆型与发生风险的 miRNAs 检测谱系及临床实验室适用性检测技术流程;通过靶基因数据库,预测并验证目的 miRNAs 的靶基因,构建携带目的 miRNAs 和 shRNA 的慢病毒载体,检测人肝癌细胞系感染后在靶基因功能调控、癌细胞的增殖、侵袭和凋亡及裸鼠成瘤能力上的变化特点,阐明目的 miRNAs 在 RHCC 克隆型发生中的作用机制,为临床评估 RHCC 克隆类型、判断预后及制定个体化治疗策略提供理论依据和有效的诊断方法。

关键词(不超过 5 个,用分号分开):肝细胞癌;复发;克隆起源;微小 RNA;诊断

Abstract(limited to 500 words):

We have proposed a concept that postoperative recurrent hepatocellular carcinoma (RHCC) has 2 origin patterns derived from monoclonal (intrahepatic metastasis) or polyclonal origins (a new primary tumor) for guiding individualized treatment and evaluating survival. However, it still remains a hot issue in looking for more applied molecular diagnostic markers to correctly determine the patterns of clonal origin, as well as the mechanism of RHCC. Recently, we firstly found some MicroRNAs (miRNAs), such as miR-let-7g, were highly differentially expressed in primary and paired recurrent HCC tissues. Therefore, we are going to adopt miRNAs chip technology to further expand the optimization of differentially expressed miRNAs, which will be validated in 60 pairs of primary and matched RHCCs, to establish miRNA profiles for evaluating recurrent risk and suitable detection techniques in clinic lab, to forecast and validate the objective miRNA's target gene through the target gene database, to construct a lentiviral vector carrying the target miRNAs and shRNA, to detect the changes of cancer cells in the regulation of target gene function, proliferation, invasion and apoptosis after the lentiviral infection, to clarify the roles of target miRNAs in the occurrence of clone typing of RHCC, and therefore, to provide a theoretical basis and effective diagnostic method for the clinic to evaluate RHCC's clone types and prognosis and to design the individualized treatment strategies.

Keywords(limited to 5 keywords,seperated by;):Hepatocellular carcinoma;Postoperative recurrent;Clonal origin;MicroRNAs;Diagnosis



经费预算表

(金额单位: 万元)

预算编制说明:

1. 在填报本表之前, 请根据项目资助类别认真阅读相关的资助经费管理办法; 经费预算的编制以申请书中的《经费申请表》为基础, 以《国家自然科学基金项目资助批准通知书》中的资助金额为依据;
2. 编制经费预算时, 不考虑不可预见因素和前期投入;
购置与试制仪器设备在 5 万元以上 (包括 5 万元) 时, 须在报告正文中逐项说明用途和必要性。

科 目	预算经费	备 注 (计算依据与说明)
一. 研究经费	39.0000	
1. 科研业务费	16.5000	
(1) 测试/计算/分析费	12.0000	miRNAs 芯片筛选, miRNAs 定量 PCR 检测, 生物信息学分析
(2) 能源/动力费	1.0000	实验室水、电消耗
(3) 会议费/差旅费	2.5000	参加 4-5 次全国学术会议, 召开 1 次 8 人小型专题研讨会
(4) 出版物/文献/信息传播事务费	1.0000	论文发表费: SCI 论文 1-2 篇, 国内核心期刊 1-2 篇
(5) 其它	0.0000	
2. 实验材料费	19.5000	
(1) 原材料/试剂/药品购置费	10.0000	60 对 RHCC 石蜡组织 DNA 和 RNA 抽提 Kit, 基因功能研究 Kit, 裸鼠实验
(2) 其它	9.5000	qRT-PCR 反转录检测体系和检测, 常规化剂、耗材, 引物合成, 基因微卫星检测
3. 仪器设备费	3.0000	加样器、水浴箱、震荡器等小型消耗性器材, 蛋白提取 Kit, 细胞培养实验等
4. 实验室改装费	0.0000	
5. 协作费	0.0000	
二. 国际合作与交流费	9.0000	
1. 项目组成员出国合作交流	6.0000	项目组成员 2 人出国参加国际专业学术会议交流
2. 境外专家来华合作交流	3.0000	邀请国外专家 2 人来华合作开展合作研究并学术交流
三. 劳务费	9.0000	用于直接参加本项目的 3 名研究生的劳务费
四. 管理费	3.0000	用于项目的组织实施管理费用
合 计	60.0000	
与本项目相关的其他经费来源	国家其他计划资助经费	0.0000
	其他经费资助 (含部门匹配)	0.0000
	其他经费来源合计	0.0000



报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。



国家自然科学基金资助项目签批审核表

<p>我接受国家自然科学基金的资助，将按照申请书、项目批准意见和计划书负责实施本项目（批准号：81272662），严格遵守国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、财务等各项规定，切实保证研究工作时间，认真开展研究工作，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。</p> <p>项目负责人（签章）： 年 月 日</p>		<p>我单位同意承担上述国家自然科学基金项目，将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件，严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。</p> <p>依托单位（公章） 年 月 日</p>					
本栏目由基金委填写	科学处审查意见：						
	建议年度拨款计划（本栏目为自动生成，单位：万元）：						
	年度	总 额	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
	金额						
本栏目主要用于重大项目等	科学部审查意见：						
	负责人（签章）： 年 月 日						
	相关局室审查意见：						
本栏目主要用于重大项目等	负责人（签章）： 年 月 日						
	委领导审批意见：						
本栏目主要用于重大项目等	委领导（签章）： 年 月 日						



项目批准号	81472278
申请代码	H1617
归口管理部门	
依托单位代码	20043308A1419-2576



814722781008810

国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别：面上项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：MiR-483-5p通过靶基因CacyBP调控Wnt信号通路关键分子维持双表型肝细胞癌双向分化的机制研究

资助经费：80万元

执行年限：2015.01-2018.12

负责人：丛文铭

通讯地址：上海市杨浦区长海路225号

邮政编码：200438

电话：021-81875191

电子邮件：wmcong@smmu.edu.cn

依托单位：中国人民解放军第二军医大学

联系人：黎爱军

电话：021-81870763

填表日期：2014年08月25日

国家自然科学基金委员会制



国家自然科学基金委员会资助项目计划书填报说明

- 一、项目负责人收到《关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知》（以下简称《批准通知》）后，请认真阅读本填报说明和自然科学基金相关项目及财务管理办法（查阅<http://www.nsfc.gov.cn/>），按《批准通知》的要求认真填写《国家自然科学基金委员会资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《计划书》经主管科学部审核批准后，将作为项目研究计划执行和检查、验收的依据。
- 三、《计划书》简表部分自动生成，其他部分按以下要求填写：
 - （一）各类获资助项目都必须填写中、英文摘要及主题词，按批准经费填报经费预算表。
 - （二）正文撰写：
 1. 对于面上项目、青年科学基金项目、地区科学基金项目，如果《批准通知》中没有修改要求的，只需选择“研究内容和研究目标按照申请书执行”即可；如果《批准通知》中明确要求调整研究内容的，须选择“根据研究方案修改意见更改”并填报相关修改内容。
 2. 对于重点项目、重大项目、科学仪器基础研究专款项目及国家重大科研仪器设备研制专项（自由申请）项目，须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求填报研究内容，不得自行降低、更改研究目标（或仪器研制指标）或缩减关键的研究内容。此外，还要突出以下几点：
 - 1) 研究的难点和在实施过程中可能碰到的问题（或仪器研制风险），拟采用的研究方案和技术路线；
 - 2) 项目主要参与者分工，并请说明课题及合作单位之间的关系与分工。
 3. 对于国家杰出青年科学基金、优秀青年科学基金和海外及港澳学者合作研究基金项目，须选择“根据研究方案修改意见更改”，按下列提纲撰写：
 - 1) 研究方向；
 - 2) 结合国内外研究现状，说明研究工作的学术思想和科学意义（限两个页面）；
 - 3) 研究内容、研究方案及预期目标（限两个页面）；
 - 4) 分年度进度安排；
 - 5) 研究队伍的组成情况。
 4. 对于其他类型项目，参照面上项目填报。



简表

申请者信息	姓 名	丛文铭	性 别	男	出生年月	1955年12月	民 族	汉族
	学 位	博士			职称	教授		
	电 话	021-81875191		电子邮件		wmcong@smmu.edu.cn		
	传 真			个人网页				
	工 作 单 位	中国人民解放军第二军医大学						
	所 在 院 系 所	东方肝胆外科医院病理科						
依托单位信息	名 称	中国人民解放军第二军医大学					代码	20043308A1419
	联 系 人	黎爱军		电子邮件		lovary3214@aliyun.com		
	电 话	021-81870763		网站地址				
合作单位信息	单 位 名 称							代 码
项目基本信息	项 目 名 称	MiR-483-5p通过靶基因CacyBP调控Wnt信号通路关键分子维持双表型肝细胞癌双向分化的机制研究						
	资 助 类 别	面上项目			亚 类 说 明			
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H1617			H1602			
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2015.01-2018.12						
	资 助 经 费	80.0000万元						



项目摘要

中文摘要(500字以内):

我们前期研究发现:双表型肝细胞癌(DPHCC)表达胆管CK19分子、具有肝祖细胞特征和高复发风险、肝祖细胞的增殖受Wnt通路调控、从术后复发肝癌筛选出miR-483-5p高表达,预测靶基因CacyBP与Wnt信号通路活性相关,这些结果为探讨miRNA-靶基因-Wnt通路轴调控DPHCC双向分化的分子机制提供了新思路。为此,本课题拟通过调控DPHCC细胞miR-483-5p和CacyBP的表达,明确对Wnt通路关键分子的调控路径及对CK19表型及侵袭能力的影响;检测100例DPHCC中miR-483-5p、CacyBP和Wnt通路关联分子的表达特点,并与预后和生物学特性的相关性进行统计学分析。本研究有望率先提出DPHCC类型相关miRNA-靶基因-Wnt信号通路轴、阐明其调控双表型特性与双重生物学行为的分子机制、提出有潜在诊治价值的分子靶标、明确DPHCC亚型对制订个体化诊疗策略的指导意义。

关键词: C09_肝和肝内胆管肿瘤

Abstract(limited to 4000 words):

We previously found that dual-phenotype hepatocellular carcinoma (DPHCC) can express both hepatocellular biomarkers(AFP/Hep Par-1) and biliary biomarkers(CA19-9/CK19), and showed the characteristics of hepatic progenitor cells (HPCs) with highly postoperative recurrent risk; HPCs were activated with highly proliferation activity by the activation of Wnt signaling pathway. By microRNAs screening assay, we firstly found that the expression of miR-483-5p was significantly increased in the postoperative recurrent HCC, its target gene, CacyBP was also related to the activity of Wnt pathway. The above results reasonably leading to the hypothesis that miR-483-5p, through its target gene of CacyBP, regulates the activity of Wnt/ β -catenin pathway, which may present the molecular mechanism underlying the regulation of DPHCC's bidirectional differentiation through miR-483-5p-CacyBP-Wnt/ β -catenin signaling pathway axis. Therefore, in the present study, our aims are: (a). to clarify that CacyBP suppression by miR-483-5p accounts for Wnt/ β -catenin hyperactivation, and the miR-483-5p-CacyBP-Wnt/ β -catenin-dependent pathway might enhance CK19 expression and the invasive ability of DPHCC cells; (b). to confirm the correlation among the expressions of key moleculars of Wnt/ β -catenin pathway, miR-483-5p and its target gene CacyBP in DPHCC cells and DPHCC tissues; (c). and to establish the molecular phenotype by analyzing the association of the above molecular expressions with tumor biological behaviours and clinicopathological features, including long-term prognoses in 100 patients with DPHCC. This project holds great promises to firstly discover special miR483-5p-CacyBP-Wnt/ β -catenin signaling cascade for regulating the dual genetic phenotypes of DPHCC, clarifies the molecular mechanism in regulating the double-phenotype characteristics and biological behaviours of DPHCC, provides the molecular targets with potential diagnostic and therapeutic values, and explicit the significance of DPHCC submolecular classification in determining the new individualized therapeutic strategy.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Dual liver and biliary phenotype; Molecular classification; Signaling pathway; Genomic regulation



项目组主要成员

编号	姓名	出生年月	性别	职称	学位	单位名称	电话	电子邮件	项目分工	每年工作时间（月）				
1	丛文铭	1955.12	男	教授	博士	中国人民解放军第二军医大学	021-81875191	wmcong@smmu.edu.cn	项目负责人	6				
2	钱尤雯	1983.9	女	讲师	博士	中国人民解放军第二军医大学	021-81875192	vivian.qyw@gmail.com	信号通路调控实验	6				
3	董辉	1976.5	女	讲师	博士	中国人民解放军第二军医大学	021-81875192	huidongwh@126.com	细胞生物学功能实验	6				
4	陆新元	1981.12	男	讲师	硕士	中国人民解放军第二军医大学	021-81875192	xinyuanlu@163.com	分子靶点检测与验证	6				
5	张姗姗	1982.1	女	博士生	硕士	中国人民解放军第二军医大学	021-81875335	drzhangss@163.com	靶向基因敲除实验	8				
6	朱玉瑶	1988.6	女	硕士生	学士	中国人民解放军第二军医大学	021-81875193	zhuzhu880625@sina.com	药物敏感性实验	8				
7	冯龙海	1989.6	男	硕士生	学士	中国人民解放军第二军医大学	021-81875193	fenglonghai_0618@126.com	动物模型实验	8				
8	冼志红	1973.3	女	副主任技师	其他	中国人民解放军第二军医大学	021-81875194	xianzh7210@163.com	免疫组化和蛋白检测	8				
9	俞花	1982.2	女	主管技师	其他	中国人民解放军第二军医大学	021-81875195	gwsandyh@sohu.com	病理制片和数据库管理	8				
总人数			高级		中级		初级		博士后		博士生		硕士生	
9			2		4						1		2	



经费预算表

(金额单位:万元)

预算编制说明:		
1. 在填报本表之前, 请根据项目资助类别认真阅读相关的资助经费管理办法; 经费预算的编制以申请书中的《经费申请表》为基础, 以《国家自然科学基金项目资助批准通知书》中的资助金额为依据;		
2. 编制经费预算时, 不考虑不可预见因素和前期投入;		
3. 购置与试制仪器设备在5万元以上(包括5万元)时, 须在报告正文中逐项说明用途和必要性。		
科目	预算经费	备注(计算依据与说明)
一. 研究经费	58.0000	
1. 科研业务费	16.0000	
(1) 测试/计算/分析费	10.0000	病毒包装、载体构建、靶基因预测
(2) 能源/动力费	1.0000	实验室水、电、煤气消耗
(3) 会议费/差旅费	2.0000	全国学术会议、专题研讨会等
(4) 出版物/文献/信息传播事务费	3.0000	发表费、文献查新、幻灯制作、通讯费等
(5) 其他	0	
2. 实验室材料费	33.0000	
(1) 原材料/试剂/药品购置费	16.0000	RNA提取、PCR、细胞功能及裸鼠实验
(2) 其他	17.0000	流式、磁珠分选、荧光素酶系统、细胞培养等
3. 仪器设备费	4.0000	
(1) 购置	4.0000	加样器、震荡器、小型天平、组织匀浆器等
(2) 试制	0	
4. 实验室改装费	3.0000	改善实验室防尘、净化、排污、通风和照明等
5. 协作费	2.0000	合作开展关键技术指标的检测、生物信息处理
二. 国际合作与交流费	10.0000	
1. 出境国际旅费	4.0000	参加相关国际肿瘤学术专业会议交流
2. 境外合作人员来华生活费	0	
3. 来华举办学术会议费	6.0000	邀请国外同行专家访问和开展学术交流
4. 其他	0	
三. 劳务费	8.0000	直接参加项目研究的研究生、博士后人员的劳务费用
四. 管理费	4.0000	不得超过预算经费的5%
合 计	80.0000	
与本项目相关的其他经费来源	国家其他计划资助经费	0
	其他经费资助(含部门匹配)	0
	其他经费来源合计	0



报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。



国家自然科学基金资助项目签批审核表

	<p>我接受国家自然科学基金的资助，将按照申请书、项目批准意见和计划书负责实施本项目（批准号：81472278），严格遵守国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、财务等各项规定，切实保证研究工作时间，认真开展研究工作，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。</p> <p>项目负责人（签章）： 年 月 日</p>	<p>我单位同意承担上述国家自然科学基金项目，将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件，严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。</p> <p>依托单位（公章） 年 月 日</p>					
本栏目由基金委填写	<p>科学处审查意见：</p>						
	<p>建议年度拨款计划（本栏目为自动生成，单位：万元）：</p>						
	年度	总额	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
	金额						
	<p>科学部审查意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
本栏目主要用于重大项目等	<p>相关局室审核意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
	<p>委领导审批意见：</p> <p>委领导（签章）： 年 月 日</p>						

(81221061)

专家研讨会

创新群体学术带头人

王红阳 第二军医大学附属东方肝胆外科医院生物信号转导实验室主任

创新群体学术骨干

谢渭芬 第二军医大学附属长征医院消化内科主任

戚中田 第二军医大学基础部微生物学教研室主任

曹文广 第二军医大学基础部流行病学教研室主任

沈 锋 第二军医大学附属东方肝胆外科医院副院长

丛文铭 第二军医大学附属东方肝胆外科医院病理科主任

钱其军 第二军医大学附属东方肝胆外科医院病毒治疗研究室主任

卫立辛 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肿瘤免疫实验室主任

周伟平 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外三科主任

程树群 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外六科主任