

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

马静 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》的规定和专家评审意见，国家自然科学基金委员会（以下简称自然科学基金委）决定批准资助您的申请项目。项目批准号：

81500455，项目名称：多靶点抑制X区、PreS1和NTCP基因后对HBV感染和清除的影响，直接费用：18.00万元，项目起止年月：2016年01月至2018年12月，有关项目的评审意见及修改意见附后。

请尽早登录科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>），获取《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。对于有修改意见的项目，请按修改意见及时调整计划书相关内容；如对修改意见有异议，须在计划书电子版报送截止日期前提出。**注意：请严格按照《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》填写计划书的资金预算表，其中，劳务费、专家咨询费科目所列金额与申请书相比不得调增。**

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，由依托单位审核后提交至自然科学基金委进行审核。审核未通过者，返回修改后再行提交；审核通过者，打印为计划书纸质版（一式两份，双面打印），由依托单位审核并加盖单位公章后报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。计划书电子版和纸质版内容应当保证一致。

向自然科学基金委提交和报送计划书截止时间节点如下：

- 1、提交计划书电子版截止时间为**2015年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交计划书电子修改版截止时间为**2015年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2015年9月25日16点**。

请按照以上规定及时提交计划书电子版，并报送计划书纸质版，未说明理由且逾期不报计划书者，视为自动放弃接受资助。

附件：项目评审意见及修改意见

国家自然科学基金委员会
医学科学部
2015年8月17日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81500455	项目负责人	马静	申请代码1	H0316
项目名称	多靶点抑制X区、PreS1和NTCP基因后对HBV感染和清除的影响				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	中南大学				
直接费用	18.00 万元	起止年月	2016年01月 至 2018年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1></p> <p>一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说</p> <p>主要研究内容：首先构建CRISPR/Cas体系，并通过这一系统筛选有效切割靶点，并进一步验证结论。</p> <p>科学假说：PreS1区、X区和NTCP基因的69个特异性靶点存在对减少病毒入侵及清除体内cccDNA具有较好效果的联合靶点，对开发新型抗乙肝病毒药物提供新思路。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>本项目预期可以在对PreS1区、X区和NTCP基因的69个特异性靶点中筛选出最能减少病毒入侵和清除体内cccDNA的联合靶点，拟为开发新型抗病毒药物提供理论线索。该课题具有一定的临床实践应用潜在价值，有实现转化的可能。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>科学问题描述较为清晰，通过定位特殊的靶点，在一定程度上阻断HBV入侵肝细胞，并清除细胞内的cccDNA。该科学问题诊断了目前慢性乙型肝炎治疗领域中的难点问题，运用分子生物学手段，从两个重要的侧面来解决HBV难以彻底清除的实际困境，为新型抗病毒药物的开发提供潜在的信息和可能的靶点。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>研究内容的安排基本合理，所采用的研究方案及实验方法基本可以验证所提出的科学假说。根据申请者所在的部门，对于所用人类标本来源渠道以及病例资料，请进一步说明，以增加课题的可行性。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请者有一定的科研经历，接受过较为系统的科研训练，发表过一定数量的论文，但论文的质量有待进一步提高。另外，大部分论文与本次项目申请关联不是很紧密。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>标书条理性、逻辑性以及学术用语的规范性有待进一步加强。</p> <p><2></p> <p>一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说</p> <p>该项目在已有实验结果基础上拟利用CRISPR/Cas-9系统同时切割cccDNA的PreS1、X区以期找到能够抑制cccDNA的新技术，同时找到针对宿主NTCP的靶点，抑制HBV的感染。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>cccDNA是目前乙肝治疗的一个难点，该项目预期结果对抑制cccDNA的研究提供一种新的可能，具有潜在的治疗价值。</p>					

<p>(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性</p> <p>申请者科学问题拟通过特异性位点的选择, 利用CRISPR/Cas9系统找到有效抑制cccDNA的靶点, 科学问题明确。CRISPR/Cas9抑制HBV复制的文章已有报道, 但是同时多个靶点同时抑制HBV DNA的复制, 目前文献没有报道。</p>
<p>(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>申请者前期研究内容较充分, 后期验证实验及分子机制研究思路清晰, 技术成熟, 可行性强。NTCP的验证实验需要HBV感染细胞模型, 而HepG2. 2. 15和huh7均不是感染HBV, 申请者实验设计时候需进行替代。</p>
<p>(四) 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人研究能力可, 研究成员具有相关技术, 所承担的实验室具备完成该项目的研究条件。</p>
<p>(五) 其它意见或修改建议</p> <p>无</p>
<p><3></p> <p>一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说</p> <p>该项目针对PreS1区、X区和NTCP基因的69个靶点, 拟采用CRISPR/Cas系统联合切割单一或多靶点, 以达到最大程度的减少HBV进入细胞以及降解细胞核内cccDNA, 为抗HBV治疗提供新思路。</p> <p>二、具体意见</p> <p>(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>如何有效的清除cccDNA是乙肝治疗的关键同时也是一个难点。与以前的TALEN技术相比, CRISPR/Cas9系统在真核细胞中对靶向基因进行切割和修饰具有更高的效率。申请人已在前期工作中已应用该技术对HBV X区8个特异性靶点进行切割, 降低了cccDNA, 为本项目的顺利开展打下较好的前期工作基础。项目准备对preS1、X区和HBV功能性受体NTCP等基因的69个特异性靶点进行筛选, 找寻能有效清除cccDNA的靶点组合。</p> <p>(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性</p> <p>科学问题明确, 通过筛选特异性靶点寻求有效清除cccDNA的靶点组合。应用新发展的CRISPR/Cas9技术实现清除HBV cccDNA具一定创新性。</p> <p>(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>项目方法的选择合理可行, 应能完成预定的目标。</p> <p>(四) 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人曾在耶鲁大学郑永齐(为多种抗病毒(包括抗HBV)和抗肿瘤药物的发明人)教授实验室短期学习和工作。在项目相关领域积累了一定的科研经验。已经开展了部分前期工作, 具备完成该项目的研究条件。</p> <p>(五) 其它意见或修改建议</p> <p>对研究方案的修改意见:</p> <div style="text-align: right; padding-right: 50px;"> <p>医学科学部</p> <p>2015年8月17日</p> </div>