

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

北京大学 邱晓彦先生/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:81320108020,项目名称IgG 分子在急性髓细胞白血病(AML)发生发展中的意义及其作为 AML 治疗新靶点的应用前景,资助金额280.00万元,项目起止年月:2014 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://isis.nsfc.gov.cn>),获取《国家自然科学基金资助项目研究计划书》(以下简称计划书)并按要求填写。计划书电子文件通过科学基金网络信息系统(<https://isis.nsfc.gov.cn>)上传,由依托单位确认后,自然科学基金委进行审核;计划书纸质文件(一式两份)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。

自然科学基金委接收依托单位提交计划书电子版截止时间为**2013 年 9 月 11 日 16 点前**,提交计划书电子修改版截止时间为**2013 年 9 月 18 日 16 点前**;计划书纸质版于计划书电子版通过自然科学基金委审核后再行打印(建议双面打印),自然科学基金委接收计划书纸质版截止时间为**2013 年 9 月 27 日 16 点前**。

请按照依托单位规定时间,及时将计划书电子版和纸质版先后提交依托单位进行确认审核。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。计划书电子文件和纸质文件内容应当保证一致。

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

2013 年 08 月 15 日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81320108020	项目负责人	邱晓彦	申请代码 1	H1602
项目名称	IgG 分子在急性髓细胞白血病（AML）发生发展中的意义及其作为 AML 治疗新靶点的应用前景				
资助类别	国际(地区)合作与交流项目	亚类说明	合作研究		
附注说明	重大国际(地区)合作研究项目(非组织间协议项目)				
依托单位	北京大学				
资助金额	280.00 万元	起止年月	2014 年 01 月至 2018 年 12 月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1>抗体一直被固定地视为 B 细胞特异产物，中方合作申请人早期工作即发现，肿瘤细胞可以合成免疫球蛋白，其课题组始终围绕这一方向进行研究，取得了一系列研究成果，为本合作项目，积累了大量工作基础。美国合作申请人在血液肿瘤方面，同样做出了很好工作，特别是在血液肿瘤的病理方面，并且合作双方已有非常良好的合作记录，有共同的研究兴趣。</p> <p><2>申请人基于发现 AML 亦高表达 “IgG”，且 IgG 在 AML 细胞中表达水平与不良的预后密切相关，故拟探讨 IgG 基因表达与 AML 发生发展的相关性及其机制，为 AML 诊断、预后及转归提供理论依据。申请人在相关研究领域有着长期扎实的研究基础，并取得了出色成绩。该课题思路清晰，实验设计总体合理可靠，但存在以下问题：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 尽管申请人在相关领域做出了出色工作，但引用非 B 细胞来源的 IgG 分子文献，应注意到更早的研究：Kimoto Y. Genes Chromosomes Cancer 1998;22:83-6 以及 Okabe H, Satoh S, Sydney S. Cancer Res 2001;61:2129-37。 2. 申请书中说明合作者之一祖幼立教授的在研基金为\$400 万（Page 2），而该合作者提供的材料中证实合作基金来源于 R01CA151955 和 R33CA173382，经查此两项经费均将于 2015 年到期，每年的 direct costs 分别为 20 万和 25 万美元，且两项研究的内容与申请人的研究关系亦不密切（纳米药物研发及循环肿瘤细胞检测技术），虽然另一合作者的研究似乎更密切。因此，课题申请中涉及到美方不同合作单位不同研究方向课题之间的经费转移。 3. 申请书中第 3 页文献 5：申请人应为第一作者兼共同通讯作者。申请书中的书写方式有误，容易被误导为申请人为唯一通讯作者。 4. 从申请书中判断，至少部分临床样本须由美方提供给申请人，并在中方实验室进行检测。此过程设计到遗传资源的出入境，申请人并未提供相应证据。还有部分临床样本须由国内其他单位提供，申请人并未提供相关证明材料。因此，作为研究的重要基础临床样本是否能获得充分保证存疑。 <p>鉴于申请人在该领域进行了长期的工作，有扎实的工作的基础，具有相应的学术地位，课题亦具有一定的创新性，建议适当资助。</p> <p><3>1、该课题拟明确 IgG 基因表达与 AML 的相关性及可能机制，明确 Ig 突变与 AML 诊断、预后的关系及以 IgG 为靶标的靶向治疗的可行性。该选题具有一定的科学意义和临床应用前景，但总体思路和研究方案创新性一般。</p> <ol style="list-style-type: none"> 2、标书书写规范，技术路线和研究方法不够具体，对研究中的关键步骤阐述不够详细。 3、与本课题相关的前期工作基础略显薄弱。 4、申请人从事相关专业多年，具有较好的科研能力，但是在该研究领域发表的高水平论文不多。 					

<4>申请者旨在研究 IgG 在急性髓细胞白血病（AML）发生发展中的作用及其机制，探讨 IgG 为靶标的靶向治疗可能性。前期研究成果支持相关理论，创新性强。合作者主要致力于 AML 的分子诊断。双方在各自的学术领域积累了丰富的经验，设备和人员配备方面存在良好的互补性，已联合发表文章多篇，定期进行互访交流，为此次国际合作项目的开展奠定了良好的工作基础，经费预算合理，建议优先资助。

<5>非 B 细胞 Ig 分子是包括申请人邱晓燕在内的我国科学家首先发现和报道的为数不多的原创性研究成果。这一发现不仅是免疫学发展和认识上的突破，由于其与肿瘤的密切关系，更有可能成为肿瘤诊断、疗效评估和新的治疗靶点的巨大潜力。申请人在相关领域已有二十年持之以恒的专研积累，已建立起一系列成熟和有效的技术平台及研究工具，目前已进入开花结果的时期。申请人特别是与合作人殷澄自 2009 年以来已共同发表 7 篇研究论文，反应出有长期和紧密的合作，同时双方在 AML 疾病相关研究领域有恰当的互补，相信会有利于和推动研究的进展。因此建议优先资助。

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2013 年 08 月 15 日

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

邱晓彦 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：

91642206，项目名称：上皮来源的Ig在上皮免疫稳态、炎-癌转化及上皮性肿瘤发生发展中的意义，直接费用：200.00万元，项目起止年月：2017年01月至2020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。计划书电子文件通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，由依托单位确认后，自然科学基金委进行审核；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。

自然科学基金委接收依托单位提交计划书电子版截止时间为**2016年12月23日16点前**，提交计划书电子修改版截止时间为**2016年12月30日16点前**；计划书纸质版于计划书电子版通过自然科学基金委审核后行打印（建议双面打印），自然科学基金委接收计划书纸质版截止时间为**2017年01月06日16点前**。

请按照依托单位规定时间，及时将计划书电子版和纸质版先后提交依托单位进行确认审核。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。计划书电子文件和纸质文件内容应当保证一致。

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

2016年12月08日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	91642206	项目负责人	邱晓彦	申请代码1	H10
项目名称	上皮来源的Ig在上皮免疫稳态、炎-癌转化及上皮性肿瘤发生发展中的意义				
资助类别	重大研究计划		亚类说明	重点支持项目	
附注说明	组织器官区域免疫特性与疾病				
依托单位	北京大学				
直接费用	200.00 万元		起止年月	2017年01月 至 2020年12月	
通讯评审意见：					
<p><1>申请者长期从事非B来源Ig及其作用相关研究，用丰富的数据证明了上皮细胞自表达Ig，并可能参与上皮生理及病理过程。该项研究中申请者拟利用肠上皮细胞为模型，研究不同病理生理（正常、炎症、肿瘤）状态下上皮来源Ig的差异，及上皮来源Ig在上皮免疫稳态、慢性炎症及炎癌转化中的作用及其分子机制，以明确肿瘤性上皮来源I作为靶点治疗肿瘤的前景。课题设计方案较详细、研究思路清楚、技术方法可行，前期研究数据丰富。申请者在非B来源Ig研究中具有良好积累，形成了自己的特色，其研究结果已经初步获得国内外学者的认可，并形成了明确的科学问题。</p> <p>以下问题值得探讨：</p> <p>1、上皮来源肿瘤种类繁多，但各自发生机制及微环境各不相同；而非B来源Ig在多种上皮来源肿瘤细胞及血液肿瘤细胞中具有保守结构，如何解释不同肿瘤的区域免疫特点及肿瘤发生机制？</p> <p>2、申请者前期已经获得多项基金资助，但主要发表结果集中于证明不同非B来源Ig的存在；2015年结题的重大专项培育项目迄今尚未直接相关文章发表</p> <p>3、申请者在比较在研国际合作课题（2014-2018）与现申请项目时指出现申请项目重点研究肿瘤细胞分泌Ig，但所设计研究方案难以区分分泌Ig及胞内Ig</p>					
<p><2>本项目着眼于研究上皮细胞作为重要免疫参与者，在上皮样炎症和癌变过程中的重要作用，并以肠上皮细胞为切入点，系统研究上皮分泌Ig在上皮炎症、炎-癌转变以及肿瘤微环境中的作用。上皮细胞作为体内广泛存在的细胞，本身就具有一定的免疫能力。申请人前期工作中发现，上皮细胞本身就可以分泌Ig。而在炎症和肿瘤的发生发展过程中，Ig都具有很重要的作用。详细研究上皮分泌Ig在相关过程中的作用，将有助于我们了解上皮样癌变的机制，并有机会寻找到治疗上皮样肿瘤的靶点，以改善相关肿瘤的治疗策略。申请人本身在相关研究领域积累了大量经验，有丰富的工作经验。在依托单位和团队构成上也很好。但是，上皮具有免疫能力这一点进来已经有了很多的相关报道，在此项目中，申请人对于上皮在炎症和肿瘤的作用还是过于偏向自己曾经的发现，而没有对其他的上皮分泌因子或者Ig的其他可能作用进行探讨，在创新性上有所欠缺。</p>					
<p><3>1. 科学问题与学术思想等：该申请的科学问题是：上皮来源的Ig（non-B Ig）在上皮肿瘤发生发展过程中的意义。该申请的学术思路与大多数申请存在不同，不是立足于分析结肠癌的免疫细胞组成和细胞因子特征，而是从Ig出发研究Ig的类别和特征，进而研究Ig对上皮肿瘤的影响以及免疫细胞功能的影响，基本上也符合“组织器官区域免疫特性与疾病”这一重大研究计划的目标。该研究是前期AML相关研究的继续，更换了研究内容为结肠癌（上皮性肿瘤）；在研究的技术手段上注意区分了正常上皮、炎性上皮和癌性上皮细胞，区分性较好。申请人还采用Ig体外处理免疫细胞，然后分析其对细胞功能的影响。可能的不足之处和存疑之处在于：结肠癌肿瘤异质性对于研究的影响，研究缺乏特别的措施；体外Ig处理是否能够模拟体内免疫细胞的微环境（如位置、表型和接触等）。</p> <p>2. 工作基础：申请书详细阐述了团队在各个研究部分前期在技术、发现等方面的积累，是一个有经验的团队。</p> <p>3. 预期突破和进展：可能会发现新的Ig类型或者新的Ig特征，可能发现特定Ig对于结肠癌免疫微环境塑造的影响，可能验证特定Ig的靶向治疗效应。</p> <p>4. 经费：经费预算较详细，分配合理。</p>					
<p><4>申请人一直围绕非B细胞产生，而是肿瘤细胞产生的Ig进行研究，具有较好的原创性。本项</p>					

目，申请人进一步上皮来源的Ig在上皮免疫稳态、炎-癌转化及上皮性肿瘤发生发展进行研究，具有较好的研究意义，申请人对于该项目具有较好的研究基础。

<5>申请人长期从事nonB-Ig的研究，具有较好的研究基础。本项目基于上皮性肿瘤细胞高表达Ig, 并参与肿瘤发生发展这一现象，拟进一步探讨上皮来源Ig分子在慢性炎症、炎癌转化及肿瘤发生发展中的作用和具体分子机制。科学问题上具有一定的创新性，方案基本可行，从前期研究基础中可预期到较好的进展。但从申请人目前的研究领域来看，上皮性肿瘤细胞来源的Ig具有多效性，因此体内的研究结果看到的表型更多的是多方面影响的结果，如何去阐明Ig分子在诸如免疫逃逸，炎癌转变等过程中的独特或区别的调控机制，具有较大的挑战性，建议在后续研究中聚焦重要过程深入研究相关的调控机制。

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2016年12月08日