

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

徐月梅 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：

81702596，项目名称：E3泛素连接酶HRD1/脂肪酸合酶（FASN）在乳腺癌发生发展中的分子机制研究，直接费用：20.00万元，项目起止年月：2018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。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**2017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**2017年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2017年9月26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表

国家自然科学基金委员会
医学科学部
2017年8月17日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81702596	项目负责人	徐月梅	申请代码1	H1622
项目名称	E3泛素连接酶HRD1/脂肪酸合酶（FASN）在乳腺癌发生发展中的分子机制研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	南京大学				
直接费用	20.00 万元	起止年月	2018年01月 至 2020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>该项目拟探讨E3连接酶HRD1通过介导FASN降解进而抑制乳腺癌发生发展的机制，解析HRD1/FASN对乳腺癌细胞能量代谢的影响。</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>该项目预期能够明确HRD1与FASN之间的关系，明确HRD1对PI3K/AKT/mtor信号通路中的关键分子的影响；明确FASN对乳腺癌生长和转移的关系。有一定的科学价值。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>该项目提出了明确的科学问题，具有一定的创新性。国内外尚未见HRD1与FASN相互作用的相关报道。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>该项目的研究内容、研究方案和所采取的技术路线基本能验证所提出的科学问题，方法逻辑性和可行性好。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>该项目的申请人有较好的科研能力，所在团队和单位具有完成该项目的科研条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>HRD1作为E3连接酶，申请者前期研究发现其可以促进IGF1R降解来抑制乳腺癌，同样作为HRD1的底物，FASN与IGF1R及其他底物之间有无竞争关系，如何确定所导致的下游信号通路的改变是由FASN或者其他底物的改变导致。建议增加这部分研究。</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>课题组前期研究发现，E3泛素连接酶HRD1在乳腺癌组织中的表达水平显著低于相应癌旁组织；过表达HRD1能显著抑制乳腺癌细胞的增值、生长与转移。而脂肪酸合酶（FASN）在人类乳腺癌细胞中的表达水平显著高于正常乳腺上皮细胞，并可激活PI3K/Akt/mTOR轴信号通路，增强mTOR活性，反过来可依次增强转录因子SREBP-1活性，导致FASN mRNA表达水平的增加，进而参与乳腺癌细胞的侵袭和转移。质谱分析结果表明，FASN是HRD1的作用底物之一。由此，本课题设想HRD1可介导FASN的降解进而抑制乳腺癌的发生发展，旨在探讨乳腺癌细胞中HRD1与FASN相互作用的机制，期待为临床治疗乳腺癌找到新的药物靶点。</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>本课题拟探讨并深入研究乳腺癌细胞中HRD1与FASN相互作用的机制，期待为临床治疗乳腺癌找到新的药物靶点。如能够得出确定结果，将具有一定科学价值。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>假说提出明确，通过前期工作发现问题，并进一步研究后得出FASN与HRD1相互作用，故提出大</p>					

胆假说，国内外无相关报道，具有创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容及技术路线明确，具有逻辑性，方法可行，结论能够证实假说。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人为硕士学位，工作及学习年限短，但课题组人员组成较好，分配合理，能够很大程度上弥补这一弱点，依托单位具备相应条件，可以开展研究。

（五） 其它意见或修改建议

无

<3>

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

本申请拟在前期研究发现E3泛素连接酶HRD1在乳腺癌组织中表达异常下调，而FASN高表达，且为前者的潜在底物的基础上，进一步探索HRD1通过泛素化降解FASN进而抑制乳腺癌进展的具体机制，为治疗提供新的思路和可能的靶点。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

本项目预期明确HRD1是FASN的抑制因子，介导了后者的泛素化降解，并解析HRD1/FASN对乳腺癌细胞能量代谢的影响，整体具有较好的科研价值。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

申请的科学问题明确，即泛素连接酶HRD1在乳腺癌通过泛素化降解FASN进而抑制乳腺癌进展，整体具有较好的新颖性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

本项目的研究内容和方案能较好地验证提出的科学问题，采用的技术路线具有较好的可操作性，具体建议如下：

1. HRD1是否在体内外能够泛素化FASN，泛素的连接方式是什么？
2. HRD1是否通过对FASN的泛素化调控影响乳腺癌细胞的能量代谢、增殖、迁移等表型？

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人有长期从事科学研究的经历，在国际期刊有SCI论文的发表，具有一定的科研能力，研究组基本具备了完成该项目的研究条件。

（五） 其它意见或修改建议

无

修改意见：

医学科学部

2017年8月17日