

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

饶慧瑛 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：

81870406，项目名称：调控Gasdermin

D的去泛素化酶参与非酒精性脂肪性肝炎病程的机制研究，直接费用：53.00万元，项目起止年月：2019年01月至2022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。

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**2018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**2018年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2018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
2018年8月16日



扫描全能王 创建

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81870406	项目负责人	饶慧瑛	申请代码1	H0314
项目名称	调控Gasdermin D的去泛素化酶参与非酒精性脂肪性肝炎病程的机制研究				
资助类别	面上项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	北京大学				
直接费用	53.00 万元	起止年月	2019年01月 至 2022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>已有多篇文献报道Gsdmd介导的焦亡参与NASH的病程进展。申请者前期的研究发现NASH小鼠体内Gsdmd蛋白上调而Gsdmd mRNA下调，进一步研究发现NASH小鼠体内Gsdmd的K48位泛素化水平下降，提示泛素化修饰参与Gsdmd对NASH的调节。拟对调控Gsdmd的去泛素化酶、作用形式和参与NASH发生发展的机制进行深入研究。</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>本项目有望丰富Gsdmd介导的焦亡参与NASH的病程进展的机制，为深入理解NASH的发病机制和寻找治疗NASH新靶点提供实验基础，有重要临床意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>NASH状态下，机体具体调控Gsdmd表达的机制尚不清楚。该项目切入点为蛋白翻译后修饰调控Gsdmd进而影响NASH疾病进程，创新性佳。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>建议补充去泛素化酶如何调控Gsdmd蛋白含量的实验，比如是否影响了蛋白稳定性等等。鉴于蛋白翻译后修饰酶可同时调控组织细胞内多个蛋白，研究内容第5部分实验设计和本项目假说联系不够紧密，建议补充restore实验，证实泛素化水平改变后逆转Gsdmd参与NASH的表型。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人在肝病的临床和应用基础研究方面有较好的积累。实验室完全具备开展研究的条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>立项依据中对于Gsdmd的降解方式阐述不够。</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>该项目主要研究Gsdmd的上游通路，首先明确Gsdmd在不同NASH模型中的表达情况，同时，明确调控Gsdmd的去泛素化酶，阐明调控Gsdmd去泛素化酶依赖caspase1的机制，研究Gsdmd的去泛素化酶参与NASH病程的机制。申请人拟进一步阐明Gsdmd参与NASH病程进展的分子机制。</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>申请人认为Gsdmd的去泛素化酶可以通过caspase1依赖的途径调控Gsdmd的泛素化水平，从而影响NASH的发生和发展。目前有研究发现细胞焦亡相关蛋白Gsdmd在NASH的发生发展中起到重要的作用。该研究拟进一步阐明其上游机制，该项目研究可能为治疗NASH提供新的靶点。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>该项目的科学问题阐述明确，该项目主要以Gsdmd为核心，通过对其上游泛素化调控酶以及通路进行研究，来进一步阐明Gsdmd参与NASH的分子机制。细胞焦亡也是一个比较新颖的话题，值得进一步研究</p>					



（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该项目的研究内容、研究方案和设计路线都具有一定的逻辑性。目前该项目已经完成部分研究，包括发现Gsdmd介导的焦亡参与了NASH的进展，Gsdmd的泛素化水平下降，同时已经完成发现部分相互作用蛋白与去泛素化酶USP7存在相互作用。具有一定的可行性。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人有主持国家自然科学基金青年项目以及十二五重大专项子课题的经历，积累了一定的工作经验，有利于本项目的开展。其团队人员构成合理，依托单位具有完成研究的条件支持。

（五） 其它意见或修改建议

<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

项目基于前期研究发现泛素-蛋白酶体途径介导的Gsdmd蛋白的降解减少与NASH发展相关，推测调控Gsdmd的去泛素化酶参与NASH的发病机制，研究拟采用酵母双杂交、免疫共沉淀联合多维质谱分析鉴定调控Gsdmd的去泛素化酶，明确调控Gsdmd的去泛素化酶依赖于Caspase1的具体机制，并探索调控Gsdmd的去泛素化酶参与NASH的具体机制。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

本研究将通过动物和细胞模型明确Gsdmd在不同NASH模型中的表达水平及泛素化水平；鉴定调控Gsdmd的去泛素化酶；研究调控Gsdmd的去泛素化酶依赖Caspase1的机制；研究调控Gsdmd的去泛素化酶在NASH病程进展中的作用，从而阐明Gsdmd参与NASH进展的分子机制。项目具有一定的科学意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

Gasdermin D (Gsdmd) 蛋白家族介导的细胞焦亡参与NASH的病程进展，项目基于前期研究及文献基础上拟展开进一步的深入探索，具有一定特色。但在研究背景的阐述中，对关键的核心问题“Gsdmd的去泛素化酶参与NASH发展及可能的调控机制”的阐述不够深入，重点不突出。申请人在前期的MCD诱导的NASH小鼠模型中发现Gsdmd表达异常以及Gsdmd的泛素化水平下降，而本项目主要将在饮食诱导的NASH小鼠模型上进一步验证前期研究的结果，并探讨可能的机制，研究内容及实验设计的创新性不够。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容包括动物模型和细胞实验，分别验证Gsdmd的泛素化与NASH的相关性及探讨可能的分子机制。但研究方案中存在问题：单纯高脂饮食只能诱导小鼠的NAFLD模型而非NASH模型，此外，体外细胞实验中以PA孵育Hepa1-6细胞也仅是模拟了高脂环境诱导NAFLD模型而非NASH细胞模型，因而从根本上说研究设计的缺陷将导致实验的可行性受质疑。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

项目相关的前期研究基础较充分和扎实，申请人在病毒性肝病领域具有较好的研究能力，但在NAFLD领域还有待深入。

（五） 其它意见或修改建议

完善整体项目

修改意见：

医学科学部

2018年8月16日



资助通知书

zrjjwsys@bjnsf.org

收件人: rao.huiying@163.com

时 间: 2018-2-2 16:40:02

附 件:

北京市自然科学基金申报项目资助通知

北京大学人民医院饶慧瑛同志:

您申请的2018年度北京市自然科学基金项目《肝细胞特异性MRI对比剂用于肝细胞功能评估的分子机制研究及在丙型肝炎的应用研究》,

经专家评审, 报北京市自然科学基金委员会审定, 决定予以资助。本项目资助编号为7182174, 资助金额为20万元, 执行期限为2018年1月至2020年12月。

请按照附件中的注意事项填写并按要求提交任务书。

北京市自然科学基金委员会办公室
2018年02月02日

附件: 注意事项

1、项目负责人以申请项目时的用户名和密码(如遗忘请与您单位科管部门联系)通过北京市自然科学基金网站(<http://bjnsf.bjkw.gov.cn/>)登录北京市自然科学基金依托单位工作系统(以下简称依托单位工作系统), 查阅并按照《资助项目任务书填报流程》的要求填写, 并于2018年02月08日前通过依托单位工作系统提交项目任务书。

2、项目负责人不得对其他内容进行变更。

3、项目负责人发表与本项目相关的论著、论文等须进行标注, 中文标注为“北京市自然科学基金资助项目(7182174)”, 英文标注为“Supported by Beijing Natural Science Foundation (7182174)”。在项目进行验收时, 未标注的论著、论文等不能作为本项目所取得的研究成果予以考核。

4、本项目经费管理按照《北京市自然科学基金项目资助经费管理办法》执行。



扫描全能王 创建

密级： 公开

国家科技重大专项课题任务合同书

专项名称：	艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治
主题：	病毒性肝炎
课题编号：	2017ZX10202202
课题名称：	免疫调节 / 抗病毒联合治疗新方案提高慢性乙型肝炎临床治愈率及其对远期转归影响的研究
课题责任单位：	浙江大学
课题组长：	杨益大
起止年限：	2017 年 1 月至 2020 年 12 月

中华人民共和国科学技术部制

二〇 年 月



扫描全能王 创建

国家重大科技专项课题信息表

课题编号		2017ZX10202202			
课题名称		免疫调节 / 抗病毒联合治疗新方案提高慢性乙型肝炎临床治愈率及其对远期转归影响的研究			
专项牵头组织单位		中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会			
		中央军委后勤保障部卫生局			
密 级		公开		参加单位总数	19 个
课题责任单位	名 称	浙江大学		单位代码	47009501-6
	单位所在地	浙江省杭州市		代码	330100
	通讯地址	浙江省杭州市西湖区余杭塘路 866 号		邮编	310058
	开户银行	中国银行股份有限公司杭州市高新技术开发区支行紫金港分理处（特设账户）			
	银行帐号	377958360852			
	单位性质	高等院校		代码	12
	上级行政主管部门	教育部		代码	360
	国务院国资委企业	否	“211 工程”大学	是	
课题负责人	姓 名	杨益大		性 别	男
	学 位	博士		出生日期	1965 年 07 月 23 日
	职 称	正高级		专 业	临床医学与医学技术类
	为本课题工作时间（人月）	40			
	学 术 荣 誉				
	所在单位	浙江大学			
	身份证件	身份证	身份证件号码	[REDACTED]	
	联系电话	0571-87236731		E-mail	yangyida65@163.com
课题联系人	姓 名	陆颖锋		职 务	无
	所在单位	浙江大学			
	联系电话	13656653358		E-mail	inscript@163.com
子课题	序号	子课题负责人姓名		所在单位名称	



负责人及其所在单位	1	杨益大	浙江大学
	2	章益民	浙江大学
	3	贾红宇	浙江大学
	4	孙剑	南方医科大学
	5	孙剑	南方医科大学
参加课题人数	227 人。 其中：	正高级 32 人，副高级 44 人，中级 56 人，初级 39 人，其他 56 人； 博士 82 人，硕士 97 人，学士 48 人，其他 0 人。	
投入人月总数	4973 人月		
起始时间	2017 年 1 月	终止时间	2020 年 12 月
课题活动类型	应用基础研究		
创新类型	原始创新		
主要研究内容及目标(1000 字以内)	<p>主要研究内容：1) 提高 HBeAg 阳性慢乙肝临床治愈率新方案的研究：入组 HBeAg 阳性慢乙肝患者 300 例，随机分为 3 组，每组 100 例，分别给予 (a) PEG-IFN-α (b) TDF+ PEG-IFN-α；(c) TDF+ PEG-IFN-α + GM-CSF+乙肝疫苗治疗 48 周，统计 HBsAg 阴转率。2) 提高 HBeAg 阴性慢乙肝临床治愈率新方案的研究：入组 HBeAg 阴性慢乙肝患者 300 例，随机分为 3 组，每组 100 例，分别给予 (a) PEG-IFN-α；(b) TDF+PEG-IFN-α；(c) TDF+PEG-IFN-α +GM-CSF+乙肝疫苗治疗 48 周，统计 HBsAg 阴转率。3) 入组“十二五” INSCRIPT 研究随访队列中 HBsAg 明显下降的慢乙肝患者 160 例，随机分为 2 组，每组 80 例，分别给予 (a) TDF+PEG-IFN-α +GM-CSF+乙肝疫苗、(b) TDF 治疗 48 周，统计 HBsAg 阴转率。4) 从宿主基因组学、蛋白组学和细胞水平的角度比较聚乙二醇干扰素和/或核苷(酸)类似物治疗临床治愈(HBV DNA 低于检测下限，HBsAg 消失或血清学转换)和非临床治愈患者的特点，筛选出预测临床治愈患者的生物学指标，建立乙肝临床治愈预测模型；寻找出预测 HBV 相关肝癌发生的生物学指标，提出早期肝癌发生的预测模型。5) 筛选纳入 200 例 NUC 治疗的超应答者(HBsAg <200 IU/mL)，随机接受 NUC+乙型肝炎疫苗 20ug、NUC+乙型肝炎疫苗 60ug、NUC+乙型肝炎疫苗安慰剂，治疗 24 周，停药随访 24 周，以探索 NUC 联合乙型肝炎疫苗提高治愈率的作用。应用风险评估模型，筛选纳入 1200 例相对高风险受试者(肝硬化人群)，随机接受 NUC+他汀类药物、NUC+他汀类药物+胰岛素增敏剂，单用 NUC，三组均治疗至少 144 周，以评估基于他汀类/胰岛素增敏剂套式联合的新方案对乙型肝炎相关肝细胞癌发生的影响。目标：实现 HBeAg 阳性慢乙肝患者 HBsAg 阴转率达到 10%以上，HBeAg 阴性慢乙肝患者 HBsAg 阴转率达到 15%以上；“十二五”临床随访队列中</p>		



	HBsAg 明显下降的慢乙肝患者 HBsAg 阴转率达到 20%以上。依托已建成的大样本（11095 例）、长期随访（平均随访时间 5-15 年）的乙肝临床研究队列，提出适合我国国情的成本效益高的原创性治疗方案，使高危人群（肝硬化人群）3 年累积肝癌发生率在现有核苷（酸）类药物治疗的基础上进一步下降 20%。
预期成果	论文论著 其他
预期知识产权	获得国外发明专利 <u>0</u> 项，国内发明专利 <u>0</u> 项，其他 <u>0</u> 项。
预期技术标准制定	无
经费预算	5261.35 万元，其中专项经费 5261.35 万元。



任务表 4-2

任务编号	2017ZX10202202004002			任务名称	乙型肝炎临床治愈及疾病进展相关的新生物标志物及预测模型建立-2		
参与单位数量	1						
任务负责人姓名	饶慧琰	性别	女	出生年月	1978 年 02 月	业务专业	临床医学
任务负责人 所在单位名称	北京大学人民医院			单位代码	40000088-6		
身份证件类型	身份证	证件号码				技术职称	正高级
学术荣誉						为本课题工作时间 (人月)	20
总经费 (万元)	147.80	中央财政经费 (万元)	147.80	地方财政经费 (万元)	0	单位自筹经费(万元)	0
						其他渠道经费(万元)	0
研究目标	发现并验证 5-10 个与乙肝抗病毒治疗应答和/或疾病预后相关的新生物标志物,提出符合我国乙肝患者疾病特点的肝癌预测评估模型和临床治愈预测模型						
研究内容	依托大样本队列,开展与肝癌发生和乙肝治愈相关的免疫学和宿主免疫学研究。						
预期成果及考核 指标	1. 提出符合我国乙肝患者病情特点的重大专项肝癌评估模型和重大专项治愈预测模型;2. 从宿主遗传的角度验证 5~10 个与乙肝抗病毒治疗应答或肝硬化肝癌发生密切相关的 SNP; 3. 从免疫学机理的角度,提出实现临床治愈的新策略新思路; 4. 发表 SCI 论文 2~3 篇。						
任务核心成果的 时间节点	2020/12/31						



任务编号	2017ZX10202202005002			任务名称	乙型肝炎联合治疗新方案对疾病远期转归的影响-2		
参与单位数量	1						
任务负责人姓名	饶慧瑛	性别	女	出生年月	1978 年 02 月	业务专业	临床医学
任务负责人 所在单位名称	北京大学人民医院			单位代码	400000088-6		
身份证件类型	身份证	证件号码				技术职称	正高级
学术荣誉						为本课题工作时间 (人月)	18
总经费 (万元)	87.30	中央财政经费 (万元)	87.30	地方财政经费 (万元)	0	单位自筹经费(万元)	0
						其他渠道经费(万元)	0
研究目标	提出适合我国国情的成本效益高的治疗新方案,使整体治疗人群肝硬化、肝癌的5年累积发生率及其相关病死率较现有治疗方案进一步下降20%。						
研究内容	继续对原有队列中的慢乙肝患者进行长期随访参与新的临床研究入组						
预期成果及考核 指标	1.进一步完善已建成的大样本(11095例)、长期随访、数据库及样本库管理规范的大型乙肝临床研究队列;2.使整体治疗人群肝硬化、肝癌的5年累积发生率及其相关病死率较现有治疗方案进一步下降20%;临床治愈率提升到20%以上;3.发表SCI论文2~3篇。						
任务核心成果的 时间节点	2020/12/31						



76



扫描全能王 创建

九、任务书签订各方签章

专项牵头组织单位（专项实施管理办公室）（甲方）：

负责人（签字）：



课题责任单位（乙方）：

法人代表（签字）：

课题组长（签字）：



资金等匹配条件落实保证方

乙方地方（或行业）有关部门（单位）：

负责人（签字）：

（公章）

年 月 日

