

浙江省基础公益研究计划

项目计划书

立项编号	LY21H160026		
项目名称:	HIF-1 α /E2F7 通路对肝癌肝移植术后 mTOR 抑制剂抑癌作用的影响及机制研究		
计划类别:	省自然科学基金		
项目类别:	探索项目		
项目负责人:	凌孙彬	电话:	18867520728
电子邮箱:	lsb0330@zju.edu.cn		
通信地址:	浙江省/杭州市/上城区 . 庆春路 79 号		
邮政编码:	310003		
依托单位:	浙江大学		
联系人:	陈曦	电话:	13735836286
申报日期:	2020-11-18		

浙江省科学技术厅
浙江省自然科学基金委员会
二〇二〇年制

填写说明

- 一、收到《浙江省基础公益研究计划项目立项通知》后，请认真阅读省基础公益研究计划有关项目和经费管理办法，按要求认真填写《浙江省基础公益研究计划项目计划书》（简称《计划书》）。填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确，并认真阅读本填报说明。
- 二、项目负责人应当按照申请书的内容填写《计划书》，除根据确定的资助额度对项目经费预算进行适当调整外，不得对申请书的其他内容进行变更。依托单位应对《计划书》内容进行审核。
- 三、《计划书》经项目负责人和依托单位签字盖章，并经省自然科学基金委员会办公室审核批准后，将作为项目执行、检查、验收的依据。
- 四、资助项目的有关研究成果，包括论文、专著、专利、获奖等情况，均须按规定标注“浙江省基础公益研究计划项目”（属于省自然科学基金的可标注“浙江省自然科学基金项目”）和立项编号。
- 五、省基础公益研究计划的项目经费管理（包括省级财政拨款经费、联合资助经费、自筹经费）依照省财政关于科技项目的有关经费管理要求执行，非省级财政拨款单位联合资助经费参照执行。

基本信息

负责人信息	姓 名	凌孙彬	性别	男	出生日期	1989-3-30
	电 话		E-mail		lsb0330@zju.edu.cn	
	证件类型	身份证 18 位	证件号码			
项目基本信息	项目名称	HIF-1 α /E2F7 通路对肝癌肝移植术后 mTOR 抑制剂抑癌作用的影响及机制研究				
	英文名称	The effect and mechanism of HIF-1 α / E2F7 pathway on tumor suppressive effect of mTOR inhibitor after liver cancer liver transplantation				
	计划类别	省自然科学基金	项目类别	探索项目		
	项目研究阶段	基础研究				
	国家自然科学基金学科代码	H1617				
	国家自然科学基金学科代码名称	医学科学部/肿瘤学/消化系统肿瘤				
	国家标准学科分类与代码	3202710				
	国家标准学科分类与代码名称	临床医学/外科学/普通外科学				
	预计研究年限	2021 年 1 月 至 2023 年 12 月				
	项目总经费	10	其中省财政资助经费	10 万元		
	中文关键词	E2F7; 肝癌; 肝移植; mTOR 抑制剂				
	英文关键词	E2F7; liver cancer; liver transplantation; mTOR inhibitor				
中文摘要	项目研究内容与目标: 申请人前期研究发现 mTOR 抑制剂(如西罗莫司)的使用可使超过米兰/杭州标准的肝癌肝移植患者生存获益。有趣的是,在超过杭州标准的患者中,接受移植前局部治疗(如 TACE)的患者,术后使用西罗莫司不能有生存获益,而未接受移植前局部治疗的患者,西罗莫司可显著提高预后。申请人进一步研究发现肝移植术前局部介入治疗可使残余肝癌组织发生 HIF-1α/E2F7 通路激活,进而影响 mTOR 抑制剂对肝移植术后肿瘤的复发和进展。基于已有的前期研究结果和国内外研究现状,申请人拟研究 HIF-1α/E2F7 通路对肝癌肝移植术后 mTOR 抑制剂抑癌作用的影响及机制,在肝癌细胞、动物及肝癌肝移植受者术后组织标本等多个层次进行探索,以期能让更多的肝癌肝移植患者从现有的免疫抑制剂方案中获益。					

项目组成员

编号	姓名	成员类别	证件号码	性别	单位名称	电话
1	凌孙彬	负责人		男	浙江大学	
2	段鑫	会员成员		男	浙江大学/医学院/附属第一医院	
3	王丹阳	会员成员		男	浙江大学/医学院/附属第一医院	
4	阮健	会员成员		男	浙江大学/医学院/附属第一医院	
5	叶茜薇	非会员成员		女	浙江大学	
6	詹启帆	非会员成员		男	浙江大学	
7						

项目经费

项目总经费 10 万元, 其中省财政资助经费 10 万元 (第一批财政拨款 10 万元, 第二批财政拨款 0 万元), 联合资助经费 0 万元, 自筹经费 0 万元。

科研经费	名称	项目总经费预算 (万元)
直接费用	1、设备费	0.00
	2、材料费	5.00
	3、测试化验加工费	1.00
	4、燃料动力费	0.00
	5、差旅费、会议费、合作、协作研究与交流费	0.00
	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0.00
	7、人员劳务费	1.00
	8、专家咨询费	0.00
间接费用	9、间接费用	3.00

需增添的仪器及设备:

无

研究计划

2021 年度

研究内容: 1.E2F7 对肝癌细胞 sirolimus 敏感性的影响研究

2.HIF-1 α 调控 E2F7 表达及 E2F7 对 TSC1/mTOR 通路活性的调控研究

研究目标: 完成 E2F7 对肝癌细胞 mTOR 抑制剂敏感性的影响研究; 完成 HIF-1 α 调控 E2F7 表达的研究。

2022 年度

研究内容: 1.E2F7 对 TSC1/mTOR 通路活性的调控研究

2.E2F7 对肝癌肝移植患者术后西罗莫司免疫抑制剂方案生存获益的影响研究

研究目标: 完成 E2F7 对 TSC1/mTOR 通路活性的调控研究; 完成 E2F7 对肝癌肝移植患者术后西罗莫司免疫抑制剂方案生存获益的影响研究

2023 年度

研究内容: 整理实验数据, 撰写论文与投稿; 实验成果参与国内、国际会议的交流; 撰写结题报告。

研究目标: 至少发表 1 篇与以本项目内容为主的 SCI 论文, 完成结题报告。

预期研究成果:

- 1.为本单位肝癌肝移植患者术后西罗莫司使用判断提供分子指标检测的建议
- 2.发表 SCI 论文 1 篇
- 3.协助培养研究生 2 名

预期发表的主要期刊论文 1 篇:

S(S)CI 收录	1	EI 收录	0	其他发表论文	0
-----------	---	-------	---	--------	---

预期完成的其他成果 0 项:

授权的发明专利	0	专著	0
---------	---	----	---

拟解决的重点科学问题:

1. HIF-1 α /E2F7 通路是否影响肝癌细胞对 mTOR 抑制剂的敏感性。
2. E2F7 是否能作为肝癌肝移植术后预测 mTOR 抑制剂敏感性的分子标志物。

签字和盖章页

我接受浙江省基础公益研究计划的资助,将按照项目申请书、批准通知和计划书负责实施本项目,严格遵守浙江省基础公益研究计划相关项目和经费管理规定,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。

项目负责人(签字):

2020年12月31日

我单位同意承担上述浙江省基础公益研究计划项目,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,严格遵守浙江省基础公益研究计划相关项目和经费管理规定,并督促实施。

依托单位(公章):



浙江省自然科学基金委员会办公室审批意见:

同意。

浙江省自然科学基金委员会办公室



国家自然科学基金资助项目批准通知

徐骁 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》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：81930016，项目名称：免疫代谢稳态失衡在移植肝早期功能不全中的作用及机制研究，直接费用：297.00万元，项目起止年月：2020年01月至2024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，须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

电子版计划书通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，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，打印纸质版计划书（一式两份，双面打印），依托单位审核并加盖单位公章，将申请书纸质签字盖章页订在其中一份计划书之后，一并将上述材料报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。电子版和纸质版计划书内容应当保证一致。

请注意：依托单位应在邮寄纸质版计划书时，补交获资助的青年科学基金项目、优秀青年科学基金项目和重点项目申请书的纸质签字盖章页（A4纸），其签字盖章的信息应与电子申请书保持一致。自然科学基金委将对申请书纸质签字盖章页进行审核，对存在问题的，允许依托单位进行一次修改或补齐。

向自然科学基金委补交申请书纸质签字盖章页、提交和报送计划书截止时间节点如下：

1. **2019年9月11日16点：**提交电子版计划书的截止时间（视为计划书正式提交时间）；
2. **2019年9月18日16点：**提交电子修改版计划书的截止时间；
3. **2019年9月26日16点：**报送纸质版计划书（其中一份包含申请书纸质签字盖章页）的截止时间。
4. **2019年10月18日16点：**报送修改后的申请书纸质签字盖章页的截止时间。

请按照以上规定及时提交电子版计划书，并报送纸质版计划书和申请书纸质签字盖章页，未说明理由且逾期不报计划书或申请书纸质签字盖章页者，视为自动放弃接受资助；未按要求修改或逾期提交申请书纸质签字盖章页者，将视情况给予暂缓拨付经费等处理。

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

2019年8月16日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81930016	项目负责人	徐骁	申请代码1	H0321
项目名称	免疫代谢稳态失衡在移植肝早期功能不全中的作用及机制研究				
资助类别	重点项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	浙江大学				
直接费用	297.00 万元	起止年月	2020年01月 至 2024年12月		
通讯评审意见： <1>具体评价意见： 一、请针对申请项目的原创性（如新思想、新理论、新方法、新技术等）进行详细评述。 本项目创新性较好，拟明确circFASN/miR-33a/CPT1A通路介导免疫代谢稳态失衡导致移植术后EAD的机制，更将新型纳米技术运用于此项目中，思路以及技术均前沿，属交叉学科创新。 二、请评述申请项目所提出创新点的科学价值及对相关领域的潜在影响。 本研究创新性将代谢组学与免疫组学结合，交叉运用已用的pH/ROS纳米材料研究基础，可为纠正肝移植免疫代谢失衡和EDA治疗提供新的思路和治疗策略，具有重要的科学意义和临床应用前景。 三、请评述申请人与参与者的研究基础与研究方案的可行性。 申请者丰富科学研究基础，成熟的科研团队以及国家重点实验室条件，能保证本实验的顺利进行。 四、其他建议 无 <2>具体评价意见： 一、请针对申请项目的原创性（如新思想、新理论、新方法、新技术等）进行详细评述。 申请者提出由于缺血再灌注损伤可引起肝细胞代谢失衡，异常代谢产物进一步引起免疫系统紊乱，是早期移植失功的重要原因。本项目作者提出免疫代谢稳态失衡介导移植后EAD的假说，将对该假说进行深入阐述，同时开展基于新型纳米药物重建免疫代谢稳态平衡，以期改善EAD。 二、请评述申请项目所提出创新点的科学价值及对相关领域的潜在影响。 EAD是DCD肝移植后常见而重要的并发症，与移植及受者预后密切相关，EAD的发生机制还不清楚。作者根据前期工作发现，提出免疫代谢稳态失衡介导移植后EAD的假说，该假说具有较为突出的创新性，作者还将开展基于新型纳米药物重建免疫代谢稳态平衡，用以改善EAD。该项研究具有重要的科学价值和潜在应用价值。 三、请评述申请人与参与者的研究基础与研究方案的可行性。 申请人具有良好的研究工作基础，有多篇高质量相关论文发表。与本项目有关的前期工作积累较扎实。研究方案基本可行，建议在选择研究分子靶点的时候，不要仅仅局限在miR-33a、circFASN、NLRP3中，可能会有一些新的发现。 四、其他建议 是否可获取再灌注前后多个时刻活检肝组织的代谢组学变化信息，因血浆不足以完全忠实反映肝脏代谢改变。 <3>具体评价意见： 一、请针对申请项目的原创性（如新思想、新理论、新方法、新技术等）进行详细评述。 申请人提出的“免疫代谢稳态失衡介导移植后EAD”的理念有较高的原创性。本项目将系统研究供肝代谢网络经历IRI后引起免疫代谢稳态失衡介导EAD的具体机制；同时开展基于新型纳米					

药物重建免疫代谢稳态平衡相关研究以期改善EAD，为EAD防治新策略提供重要科学依据。

二、请评述申请项目所提出创新点的科学价值及对相关领域的潜在影响。

三、请评述申请人与参与者的研究基础与研究方案的可行性。

申请人具有相关的研究基础

四、其他建议

<4>具体评价意见：

一、请针对申请项目的原创性（如新思想、新理论、新方法、新技术等）进行详细评述。

本申请项目拟探索免疫代谢稳态失衡在移植肝早期功能不全中的作用及机制研究，并拟筛选早期预警标记物、构建基于新型纳米载体系统的靶向干预策略，具有较好的原创性。

二、请评述申请项目所提出创新点的科学价值及对相关领域的潜在影响。

申请项目所提出的创新点具有较重要的科学价值，对于阐明肝移植术后早期功能不全的发病机制和寻找潜在干预靶点有重要的理论价值和临床意义。

三、请评述申请人与参与者的研究基础与研究方案的可行性。

申请人及其团队具有较好的研究背景和研究经历，在肝移植发病机制方面作了系列工作，研究方案可行性较好。

四、其他建议

<5>具体评价意见：

一、请针对申请项目的原创性（如新思想、新理论、新方法、新技术等）进行详细评述。

对EAD 发生及治疗的认识提出自己的观点。 能否得到同行的公认（未见权威移植专业期刊发表相关文章）不明。具体内容见其他建议。

二、请评述申请项目所提出创新点的科学价值及对相关领域的潜在影响。

有创新设想，但前期数据的说服力不太强。具体内容见其他建议。

三、请评述申请人与参与者的研究基础与研究方案的可行性。

申请者及队伍壮大，有许多前期工作，但前期结果的相关性及说明力不太强。 见其他建议。

四、其他建议

EAD与I/R的发生分界不名确。 无证据显示移植肝内NLRP3与肝功能不全的关系。

2.1.1 研究内容以细胞培养（缺氧、复氧）对研究缺血、再灌注的指导意义不大。

2.1.2 肝细胞circFANS 特异敲除和miR-33A特异过表达对研究IRI有帮助，但无EAD的发生及检测指标。能否诱导EAD 发生及移植时及后的相关因素，如免疫抑制剂的应用未考虑其中。 小鼠肝抑制不接受免疫抑制剂，而人肝移植后，不管配型是否完美（很难实现），都需要免疫抑制剂。免疫抑制剂、抗生素对移植肝的影响，如增加代谢负担或毒性，应该纳入EAD的发病机制中。

2.1.3的纳米靶向药物的干预缺乏有效性证据、和机理，与IRI及EAD发生机制及代谢、免疫稳态改变无衔接。药物干预对ROS无作用。靶向NLRP3 不一定能扭转和预防IRI和EAD的发生。

2.1.4EAD的预警指标与IRI和EAD的发病机制及临床表现关系不大，预警作用不大。

不如在获取移植前或离体直接了解脂肪肝的程度及肝纤维化的程度，判断EAD的发生及预后的关系。

前期结果中miR-33 、circFANS、CAP-A1 的变化来源肝肿瘤细胞的体外培养，而非IRI 或EAD模型，说服力不大。

对M1细胞的观察仅限于肝内构成比的变化，而无动物模型分离后的体外功能研究及移植病人的数据。

对预警指标，除ALT和AST常规指标外，仅靠VEGF的染色变化（主观性太大），而无定量指标，而且是肝组织（需活检），对提示EAD发生意义不大。

外周血单个核细胞分型结果虽发现差异，但两组间统计学差异都不名确。

纳米靶向载体仅提示对肝肿瘤的靶向给药作用，对移植肝无太多数据支持。

因此，本标书在总体概念上有跨越式设想，虽然对EAD已有初步认识，但数据大多来自体外肿瘤细胞的结果，缺乏动物模型及移植受体患者观察数据，预警及纳米载体的结果不具说明力，总体上看大跨度间数据链脱节，有拼凑感觉。

修改意见：

医学科学部

2019年8月16日