

国家自然科学基金资助项目批准通知

(包干制项目)

万剑华 先生/女士:

根据《国家自然科学基金条例》、相关项目管理办法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)决定资助您申请的项目。项目批准号: 82100686, 项目名称: 基于NLRP3/Caspase-1/GSDMD经典细胞焦亡途径探讨M3受体诱导小鼠急性胰腺炎的作用及机制研究, 资助经费: 30.00万元, 项目起止年月: 2022年01月至 2024年12月, 有关项目的评审意见及修改意见附后。

请您尽快登录科学基金网络信息系统(<https://isisn.nsf.gov.cn>), **认真阅读《国家自然科学基金资助项目计划书填报说明》并按要求填写《国家自然科学基金资助项目计划书》(以下简称计划书)**。对于有修改意见的项目,请您按修改意见及时调整计划书相关内容;如您对修改意见有异议,须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

请您将电子版计划书通过科学基金网络信息系统(<https://isisn.nsf.gov.cn>)提交,由依托单位审核后提交至自然科学基金委。自然科学基金委审核未通过者,将退回的电子版计划书修改后再行提交;审核通过者,打印纸质版计划书(一式两份,双面打印)并在项目负责人承诺栏签字,由依托单位在承诺栏加盖依托单位公章,且将申请书纸质签字盖章页订在其中一份计划书之后,一并报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。纸质版计划书应当保证与审核通过的电子版计划书内容一致。**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。**

向自然科学基金委提交电子版计划书、报送纸质版计划书并补交申请书纸质签字盖章页截止时间节点如下:

1. **2021年10月22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. **2021年10月29日16点:** 提交修改后电子版计划书的截止时间;
3. **2021年11月5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. 2021年11月25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

2021年10月12日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	82100686	项目负责人	万剑华	申请代码1	H0313
项目名称	基于NLRP3/Caspase-1/GSDMD经典细胞焦亡途径探讨M3受体诱导小鼠急性胰腺炎的作用及机制研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	南昌大学				
直接费用	30.00 万元	起止年月	2022年01月 至 2024年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1>具体评价意见：</p> <p>一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。 该项目提出M3受体介导胰腺细胞发生焦亡激活大量炎症因子而发生AP，并且提出了NLRP3/caspase-1调节GSDMD导致焦亡的分子机制，通过验证此假设，为AP的发生过程提供了新的理论依据，以及药物治疗提高干预靶点。研究思想具有一定的新颖性</p> <p>二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。</p> <p>三、请评述申请人的创新潜力与研究方案的可行性。</p> <p>四、其他建议 可进一步在机制上明确caspase-1如何调节GSDMD，通过突变等方式筛查两者的作用位点</p> <p><2>具体评价意见：</p> <p>一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。 该项目提出了一种AP重症化的科学假说，即M3受体激活后经NLRP3炎性小体介导的经典细胞焦亡途径引起胰腺腺泡细胞焦亡，从而造成腺泡细胞损伤并促进AP重症化。尽管NLRP3炎性小体介导的经典焦亡途径在参与胰腺腺泡细胞损伤并促进AP重症化的研究早有报道，但由M3受体激活来介导该过程的发生这一观点具有明显的新颖性。遗憾的是，申请者未能提供充分的证据来支持这一新观点。M3受体与NLRP3信号之间是怎样联系的是本项目的核心，然而在立题依据的论述中未予以充分阐释，仅仅通过预实验观察到M3受体激活可上调NLRP3的表达还不足以支持这一观点。NLRP3炎性小体激活一般需要两级信号，那么M3受体激活后如何提供NLRP3炎性小体激活所需的信号？此外，有文献报道在心肌细胞中，M3受体激活可抑制NLRP3炎性小体，下调caspase-1和IL-1β，从而减轻炎症反应（PMID: 30196290），这一结果与本项目提出的观点相左，申请者未引用这一结果并进行分析阐释。综上，该项目的研究思想虽有新颖性，但其支撑证据还不够充分。</p> <p>二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。 该项目所关注的问题即M3受体通过NLRP3经典焦亡途径参与AP重症化具有一定的新颖性，如能证实对AP研究领域具有科学价值，对细胞焦亡调控这一前沿领域有一定的潜在贡献。</p> <p>三、请评述申请人的创新潜力与研究方案的可行性。 申请人有一定的前期研究基础和创新潜力。该项目研究方案尚可。</p> <p>四、其他建议</p> <p><3>具体评价意见：</p> <p>一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。 本项目关注M3受体在小鼠AP中的作用，并基于NLRP3/Caspase-1/GSDMD经典细胞焦亡途径进行机制探讨。关注AP中的热点与难点问题，且首次就M3受体与NLRP3/Caspase-1/GSDMD通路的关系</p>					

联进行研究，认为本项目有较高的新颖性和独特性。

二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。

腺泡细胞死亡作为AP发生发展中的关键事件之一，对其进行深入探究将对于AP的发病机制，以至AP的干预治疗发挥重要的作用，因此认为本项目有一定的科学价值并可能将对本领域产生一定的潜在贡献。

三、请评述申请人的创新潜力与研究方案的可行性。

本项目的前期研究基础较为丰富，申请人接受系统正规的科研训练，研究计划设计严谨合理，认为本项目可行性高。

四、其他建议

caspase-1蛋白同样需要同时曝光全条带（pro）与切割条带（cleaved）

修改意见：

医学科学部

2021年10月12日