

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

甘蕾 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：

81803553，项目名称：3-BrPA通过自噬诱导MCT1表达异常影响MYCN扩增神经母细胞瘤代谢的分子机制研究，直接费用：21.00万元，项目起止年月：2019年01月至2021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.nsf.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.nsf.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

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81803553	项目负责人	甘蕾	申请代码1	H3105
项目名称	3-BrPA通过自噬诱导MCT1表达异常影响MYCN扩增神经母细胞瘤代谢的分子机制研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	苏州大学				
直接费用	21.00 万元	起止年月	2019年01月 至 2021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 申请者前期研究发现MYCN扩增的高危神经母细胞瘤（NB）内自噬激活，而糖酵解抑制剂代表药物3-BrPA抑制其自噬，并影响MCT1的表达。故提出假说：3-BrPA抑制MYCN扩增引起的NB自噬，影响Wnt / β-catenin信号通路，抑制MCT1表达，造成NB细胞代谢崩塌。</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 项目预期明确MYCN扩增的高危神经母细胞瘤中的自噬活性及自噬与神经母细胞瘤代谢的联系，明确3-BrPA通过抑制自噬影响高危神经母细胞瘤MCT1表达的可能分子机制；揭示MCT1在神经母细胞瘤代谢途径中的重要作用；为寻找有效治疗MYCN扩增高危神经母细胞瘤患者的新靶点建立基础。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 研究假说合理，能结合动物体内、外实验，临床样本全面考核神经母细胞瘤代谢途径中的关键分子，并明确自噬在高危神经母细胞瘤肿瘤代谢中的作用。具有一定的创新性。但申请书的表达不是很清楚。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究方案设计合理，为验证该假说，收集MYCN扩增不同的NB肿瘤组织和细胞，通过免疫荧光、电镜，免疫组化等方法，明确细胞内的自噬活性，并采用GC-WS、基因芯片，分析MCT1沉默对B细胞代谢的影响。另一方面，3-BrPA处理NB细胞后，检测细胞内的自噬活性及Wnt / β-catenin通路中的蛋白，明确MCT1抑制的分子机制。研究可行。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 申请者具有良好的学术背景，具备实验经验和较强的研究能力，研究条件优越。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</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 本项目拟在前期发现的基础之上，研究3-BrPA影响MCYN扩增的NB细胞代谢的机制，即观察3-BrPA通过抑制自噬影响wnt/beta-catenin从而导致MCT1表达下降，进而造成NB细胞内代谢异常，影响细胞生长这一作用途径。以期寻找有效治疗MYCN扩增高危母细胞瘤的新靶点，为糖代谢抑制剂用于MCYN扩增神经母细胞瘤的治疗提供依据。</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 本项目的预期将获得证明3-BrPA通过抑制自噬影响wnt/beta-catenin从而导致MCT1表达下降的研究结果。科学价值总体不大，且该研究只是证明这个通路的存在，不能实现项目所提到的研究目的，即寻找有效治疗MYCN扩增高危母细胞瘤的新靶点，为糖代谢抑制剂用于MCYN扩增神经母细胞瘤的治疗提供依据。</p>					

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性

本项目科学假说是明确的。本项目虽然前期工作发现3-BrPA可以使MYCN扩增的NB细胞大量死亡, 也可以使细胞中的MCT1下降, 并能抑制自噬, 但是据文献做出3-BrPA通过抑制自噬影响wnt/ β -catenin从而导致MCT1表达下降的研究构想创新性不强, 研究意义不明确。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

本项目研究内容能够验证所提出的科学假说, 研究方法及所采用的技术路线基本可行的。但是科学假说的创新性不足, 研究内容的完成也不能实现本项目要达到的研究目的。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

申请人从事过肿瘤代谢方向的研究, 在国际业内优秀杂志上发表过相关文章。具有较好的科研能力。所在单位具备该项目的研究条件。

(五) 其它意见或修改建议

凝练思路, 提出创新性些的科学问题, 并确保科学问题的解决与研究目的一致。

<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

申请人前期发现了MYCN扩增神经母细胞瘤(NB)内存在的自噬激活能被糖代谢抑制剂3-BrPA所抑制, 在本研究中拟进一步确定3-BrPA通过影响Wnt/ β -catenin抑制MCT1表达, 而造成NB细胞的代谢崩塌, 为该药物用于治疗MYCN扩增NB提供了理论依据。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该项目的研究的预期结果对研究糖代谢抑制剂在抗肿瘤中应用有较好的指导价值

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性

科学问题较明确, 有较好的创新性

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容和方案能部分验证所提出的科学问题, 可行性较好。但糖酵解在正常细胞中也有重要作用, 3-BrPA是否能安全的用于肿瘤治疗还需要进行相关的对照实验和小鼠的安全性/毒性评估, 另外研究中设计了大量细胞增殖迁移、细胞周期和凋亡等实验, 但对假说中主要提出的自噬相关的实验设计不足, 还需要增加例如自噬小体检测等实验用于证明自噬的发生。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

申请人实验室具备完成该项目的基本条件, 申请人已经有较好的前期研究基础。

(五) 其它意见或修改建议

摘要中首次出现缩写(NB)需写出全称

<4>

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

该项目拟进行3-BrPA通过自噬诱导MCT1表达异常影响MYCN扩增神经母细胞瘤代谢的分子机制研究, 前期实验发现MYCN扩增NB内自噬激活, 3-BrPA抑制其自噬, 影响MCT1表达, 拟收集MYCN扩增不同的NB肿瘤组织和细胞, 通过免疫荧光、电镜、免疫组化等方法, 明确细胞内的自噬活性, 并采用GC-MS、基因芯片, 分析MCT1沉默对NB细胞代谢的影响, 3-BrPA处理NB细胞后, 检测细胞内的自噬活性及Wnt/ β -catenin通路中的蛋白, 明确MCT1抑制的分子机制。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

有很好的预期结果及科学意义。

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性

提出的科学问题很明确, 具有很好的创新性。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容、研究方案及所采用的技术路线能验证所提出的科学问题, 方法具有很好的逻辑性和可行性。

(四) 申请人的研究能力和研究条件
申请人的研究能力强, 完全具备完成该项目的研究条件。

(五) 其它意见或修改建议
无

<5>

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
恶性肿瘤通过代谢编程维持细胞快速增殖, 在MYCN扩增的神经母细胞瘤中存在自噬激活、MCT1过表达等情况, 但它们之间的关系尚不清晰, 可能与代谢有关。申请人认为糖酵解抑制剂3-BrPA能够抑制MYCN扩增的神经母细胞瘤的自噬, 并抑制MCT1的表达, 造成神经母细胞瘤的代谢崩塌。为此, 在MYCN扩增的神经母细胞瘤组织和细胞中深入研究3-BrPA抑制MCT1表达的分子机制, 为3-BrPA用于神经母细胞瘤治疗提供理论参考。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
通过研究MCT1在MYCN扩增的神经母细胞瘤代谢过程中的确切作用, 以及3-BrPA对其表达调控的分子机制, 有助于理解在MYCN扩增的神经母细胞瘤中存在自噬激活、MCT1过表达与代谢的关系, 也为3-BrPA用于神经母细胞瘤治疗提供理论参考, 有一定的临床应用价值。

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性
该项目旨在解决自噬激活、MCT1过表达与代谢之间的关系, 有一定的创新性。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
项目的研究内容、方案及技路线设计较为合理、逻辑性较强, 具有一定的可行性。不足之处在于涉及到的研究内容过多, 一项青年基金全部完成会有些吃力。

(四) 申请人的研究能力和研究条件
项目申请人具备一定研究积累和工作基础, 项目开展所在单位为三甲医院, 各项试验设备完善, 具有较好的实验条件, 能够满足项目所需。

(五) 其它意见或修改建议
无

修改意见:

医学科学部

2018年8月16日