

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

浙江大学 羊正纲先生/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：81270500，项目名称Sirt1 对 HBV DNA 转录复制的调控作用及机制研究，资助金额75.00万元，项目起止年月：2013 年 01 月至2016 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://isis.nsfc.gov.cn>），获取《国家自然科学基金资助项目研究计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。计划书电子文件通过科学基金网络信息系统（<https://isis.nsfc.gov.cn>）或通过电子邮件发至 report@pro.nsfc.gov.cn 信箱，由依托单位确认后提交至自然科学基金委；计划书纸质文件（一式两份）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 医学科学部 科学部。

请按照依托单位规定时间，及时将电子和纸质计划书提交依托单位进行确认审核。自然科学基金委接收依托单位报送计划书截止时间为 **2012 年 9 月 10 日**。

对于有修改意见的项目，请按修改意见调整计划书相关内容；如对修改意见有异议，须在计划书报送截止日期前提出。

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

国家自然科学基金委员会

医学科学部

2012 年 8 月 17 日

项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81270500	项目负责人	羊正纲	申请代码 1	H0316
项目名称	Sirt1 对 HBV DNA 转录复制的调控作用及机制研究				
资助类别	面上项目	亚类说明	非连续资助类项目		
附注说明					
依托单位	浙江大学				
资助金额	75.00 万元	起止年月	2013 年 01 月至 2016 年 12 月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1> 对 HBV 复制过程调控的研究将为研发新的抗 HBV 策略提供依据。申请者以 Sirt1 为研究对象，前期研究发现其对 HBV 的转录复制有调控作用，结合广泛复习文献，设计该研究，拟在体外和在体深入研究 Sirt1 对 HBV 转录复制过程的调控机制和信号通路。选题具有一定的创新性，研究内容得当，方案合理，技术路线可行，研究方法先进，申请者及其团队具有较强的研究能力，前期有较好的工作基础。</p> <p><2> 项目《Sirt 1 对 HBV DNA 转录复制的调控作用及机制研究》在前期研究成果的基础上，提出 sirt1 可以通过抑制转录因子 HNF4、PPAR 、 HNF1 等，抑制 HBV DNA 在宿主细胞内的复制这一假说。试图探索利用 sirt1 过表达作为 HBV 治疗的潜在可能。本课题具有有创新性的理论依据，一定的前期工作基础，优秀的团队。但是在课题的前期基础和实验设计环节上还有缺陷，具体如下：</p> <p>1. 申请者所进行的前期研究成果主要是利用肝癌细胞株完成的，研究结果显示 sirt1 高表达可以明显抑制 HBV DNA 的复制。这一结果很有启发性。但考虑到 HNF4、PPAR 、 HNF1 等转录因子在体内的广泛作用，sirt1 高表达是否会引起肝脏细胞正常代谢的显著变化还不得而知，需要一些前期实验证实；类似的，在课题设计中，也应当增加相应的环节，确保 sirt1 高表达所导致的 HBV DNA 复制下降没有伴随显著的细胞代谢障碍。 2.sirt1 和 sirt2 类似，主要是在能量受限条件下对维持细胞代谢发挥重要作用。目前已有研究证实， sirt1 过表达可以导致小鼠低血糖，低胆固醇等一系列能量代谢障碍症状。考虑到肝脏细胞在体内代谢中的重要作用，sirt1 在肝脏中的高表达是否会导致严重的后果目前也不清楚。课题申请人在动物实验设计这一环节并没有考虑到这一因素，需要进一步完善实验设计。</p> <p><3> 该课题研究 NAD+依赖的蛋白去乙酰化酶 Sirt1 在 HBV 转录复制中的作用，阐明起调控 HBV DNA 转录的信号通路；并在 HBV 转基因小鼠模型中进一步表达验证。课题思维和设计较新颖，具有一定的前期工作基础。</p>					

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2012 年 8 月 17 日