

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

王伟林 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：

81572307，项目名称：缺氧状态下胰腺癌细胞对特异性酪氨酸激酶抑制剂的获得性耐药的新型机理，直接费用：60.00万元，项目起止年月：2016年01月至2019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。**注意：请严格按照《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》填写计划书的资金预算表，其中，劳务费、专家咨询费科目所列金额与申请书相比不得调增。**

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**2015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**2015年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2015年9月25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

国家自然科学基金委员会
医学科学部
2015年8月17日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81572307	项目负责人	王伟林	申请代码1	H1617
项目名称	缺氧状态下胰腺癌细胞对特异性酪氨酸激酶抑制剂的获得性耐药的新型机理				
资助类别	面上项目	亚类说明			
附注说明	常规面上项目				
依托单位	浙江大学				
直接费用	60.00 万元	起止年月	2016年01月 至 2019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>胰腺癌预后差，缺乏理想化疗方案，新的分子靶向治疗药物（TKI制剂）治疗效果亦欠佳。申请人在前期研究中发现，缺氧状态下多种癌细胞对MET/RON特异性TKI产生获得性耐药，其机制与HIF-1α介导的DEC-2高表达进而抑制MET/RON转录活性相关。本课题根据上述研究基础，提出胰腺癌细胞中亦存在这样一种新的TKI获得性耐药机制，即在缺氧条件下，HIF1-α调控DEC-2转录抑制因子活性，进而特异性地抑制MET/RON基因启动子转录活性，导致TKI药物靶分子消失，产生耐药。研究内容包括：明确缺氧状态下胰腺癌细胞中HIF1-α调控DEC-2表达的分子机理；确定缺氧条件下DEC-2与MET/RON基因启动结合的的特异性序列并确定对其转录功能的抑制效应；验证DEC-2作为新的药物靶点以增强胰腺癌细胞对TKI药物敏感性的可行性。</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>课题拟阐明缺氧状态下胰腺癌细胞对TKI制剂产生获得性耐药作用的新的分子机制（HIF-1α—DEC-2—MET/RON），同时验证并研发以DEC-2蛋白作为治疗靶点以克服缺氧条件下胰腺癌细胞对TKI产生耐药的新的治疗策略。课题设计有一定的科学意义及临床实用价值，其顺利实施有望改善胰腺癌对TKI治疗效果差的现状。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>科学问题明确，提出胰腺癌细胞在缺氧状态下可能存在新的TKI获得性耐药机制假说，具有较好的创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>研究内容较为充实，研究方案基本合理，技术路线清晰，实验设计可行性较好，能够较好地验证其科学假说。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人具备丰富的科研经历，主持过2项国家自然科学基金项目（一项已结题），有较好的前期工作基础，体现了相当的科研工作水平。研究条件优良。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>无</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>申请人拟探讨乏氧条件下胰腺癌细胞对TKI获得性耐药现象的机理。</p> <p>科学问题：缺氧导致的胰腺癌细胞的获得性耐药现象是通过HIF-1α调节DEC-2转录抑制因子的活性实现的。DEC-2特异性的抑制MET/RON基因启动子转录，从而导致药物靶分子的消失。</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>申请项目的预期结果可靠，可行，其科学价值较大，不仅解释了TKI耐药的机理，而且</p>					

有可能为临床逆转耐药提供新的参考。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

科学问题明确，具有很高的创新性，申请人建立缺氧下DEC-2介导的MET/RON下调效应为一种新型的癌细胞对TKI获得性耐药作用的机理。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容详实可信，研究方案详细，所采用的技术路线严谨，能验证所提出的科学问题，方法逻辑性强，可行

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人的研究能力强，研究经历丰富；具备完成该项目的研究条件。

（五） 其它意见或修改建议

建议尝试探讨HIF-1抑制剂与TKI的协同作用。

<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

本课题的目的是阐明胰腺癌细胞在缺氧环境下获得特异性耐药的分子机理。癌细胞在缺氧下导致的获得性耐药是通过HIF-1 α 调控DEC-2转录抑制因子活性而实现。DEC-2特异性抑制MET/RON基因启动子转录导致TKI药物靶分子消失，癌细胞耐药性形成。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

深入研究胰腺癌的耐药机理，发现耐药过程中的重要环节和关键分子，是胰腺癌的研究热点与方向，申请人创新性的将乏氧与胰腺癌TKI获得性耐药结合起来，具有一定的科学价值及引用意义，值得深入开展。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

申请人拟探索缺氧条件下DEC-2介导的MET/RON下调效应为一种新型的癌细胞对酪氨酸激酶抑制剂获得性耐药的作用机理，提出抗肿瘤耐药靶向治疗的策略，具有一定的创新性，将在研究靶向性抗癌疗法面临TKI获得性耐药作用领域开创一个新的范例。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

申请人首先通过研究HIF-1 α 直接调节DEC-2在缺氧性癌细胞中表达和转录抑制活性的分子机理，再通过相关实验进一步明确DEC-2在缺氧条件下是如何与MET/RON基因的启动子结合，从而抑制MET/RON基因的转录活性，再验证DEC-2作为药物靶点的作用，以期逆转缺氧细胞对MET/RON特异性抑制剂的耐药性，从而增强肿瘤对药物的敏感性，探索DEC-2作为药物靶分子的使用意义。技术路线合理，具备一定的逻辑性与可行性。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人及其团队长期从事胰腺癌的基础和临床研究，以及RON介导的肿瘤生物学研究，具备一定的科研基础与研究能力，相关实验室也配置完善。

（五） 其它意见或修改建议

无特殊

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2015年8月17日

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

王伟林 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：

81773096，项目名称：受体酪氨酸激酶RON介导胰腺癌细胞侵袭性转移的病理机制，直接费用：55.00万元，项目起止年月：2018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.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。**注意：请严格按照《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》填写计划书的资金预算表，其中，劳务费、专家咨询费科目所列金额与申请书相比不得调增。**

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**2017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**2017年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2017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
2017年8月17日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81773096	项目负责人	王伟林	申请代码1	H1606
项目名称	受体酪氨酸激酶RON介导胰腺癌细胞侵袭性转移的病理机制				
资助类别	面上项目	亚类说明			
附注说明	常规面上项目				
依托单位	浙江大学				
直接费用	55.00 万元	起止年月	2018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 该项目主要研究受体酪氨酸激酶RON160促进胰腺癌细胞的EMT机制研究</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 该项目主要研究受体酪氨酸激酶RON促进胰腺癌细胞的EMT机制研究，RON160在胰腺癌研究较少，且项目仍在临床转化方面研究较深。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 该项目临床转化研究较深入，有创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 该项目主要研究RON其变异体在胰腺癌中促进EMT的具体机制，项目人阐述了可能的RSK和b-arrestin 1或PRL-3促进EMT的机制。并在RON变异体单抗的临床应用上有较深入的研究。该项目假设推论合理，关于RON促EMT的研究已有报道，但具体该项目的研究机制尚未有人报道。项目研究目标清晰，研究内容丰富。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 该项目研究队伍和研究条件良好，前期工作亦能支撑项目设想，工作条件能满足项目要求</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 主要研究内容：（1）抗RON单克隆抗体对人胰腺癌细胞在小鼠体内原位生长和侵袭性转移的抑制作用。（2）RON及其变异体RON160介导的胰腺癌侵袭性生长的信息传导机理及其关键环节。（3）抗RON抗体在胰腺癌治疗中的作用。 申请人提出的科学假说：胰腺上皮在癌变过程中造成RON异型性表达，时胰腺癌细胞侵袭性生长和恶性转移的重要条件，RON可作为胰腺癌治疗的靶点。</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 该项目的科学目标是：阐明RON及其变异体RON160在胰腺癌侵袭性生长中的作用及机制；阐明RON单抗抗胰腺癌作用及机制。该研究目标明确，具有较重要的科学价值和临床意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 该研究项目科学问题明确，即RON介导了胰腺癌的侵袭即转移。具有较强的探索性，总体来说该申请有较强的创新性</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 该项目研究内容目标明确，研究内容详实，逻辑性较强，科学性较好，具有较重要的临床意义，设计方案合理，所采用的技术路线能验证所提出的科学问题和假说，可行性较好。</p>					

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人具有较多的研究经历，具备较强的研究水平。发表多篇SCI文章，具备完成该项目的科研能力。申请人所依托的平台具有完成该项目的研究条件。

（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

本项目在现有的“受体酪氨酸激酶-β-Catenin-细胞侵袭移行”轴心学说的基础上，着眼于受体酪氨酸激酶RON及其变异体，提出了“RON-ERK1/2-DVL-β-Catenin-EMT-侵袭性生长”转移模型，推测RON的异型性表达是胰腺癌细胞侵袭性生长和恶性转移的重要条件。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该课题拟预期证实RON及其致癌型变异体RON160介导的胰腺癌侵袭性生长与肝转移的分子机理，及特异性抗RON单克隆抗体的抑制性作用。该项目的研究可为揭示胰腺癌转移的分子机制提供新的理论证据，并提示新的胰腺癌生物治疗靶点，是基础研究与临床应用的很好结合。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

胰腺癌的早期转移和高侵袭性是造成患者死亡的主要原因，故针对胰腺癌的转移机制已有大量研究。本项目在现有的“受体酪氨酸激酶-β-Catenin-细胞侵袭移行”轴心学说的基础上，着眼于受体酪氨酸激酶RON及其变异体，提出了“RON-ERK1/2-DVL-β-Catenin-EMT-侵袭性生长”转移模型，推测RON的异型性表达是胰腺癌细胞侵袭性生长和恶性转移的重要条件。科学假说合理，具有创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该项目研究内容部分一方面考察了RON及其变异体RON160介导的胰腺癌侵袭性生长和恶性转移的分子机制，另一方面考察了该课题组具有自主知识产权的RON单克隆抗体在胰腺癌细胞和小鼠原位接种瘤中的有效性。内容完整，实验设计合理，能够验证其科学假说。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人具备相应的理论研究和实验技术能力，且具备完成该项目的研究条件。

（五） 其它意见或修改建议

修改意见：

医学科学部

2017年8月17日