

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

万冕 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：

81800929，项目名称：ER/EZH2/E-Cadherin信号轴参与调控牙釉质发育的表观遗传学研究，直接费用：22.00万元，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	81800929	项目负责人	万冕	申请代码1	H1401
项目名称	ER/EZH2/E-Cadherin信号轴参与调控牙釉质发育的表观遗传学研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	四川大学				
直接费用	22.00 万元	起止年月	2019年01月 至 2021年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;</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>该项目拟研究组蛋白甲基化H3K27me3在牙釉质发育中的调控作用，探讨BPA是否通过Era上调EZH2介导的H3K27me3的水平，进而抑制牙釉质发育关键基因E-Cad表达，从而导致釉质发育异常。</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>预期将发现EZH2通过调控牙釉质发育的关键基因E-Cad启动子区H3K27me3的水平，从而调控其转录活性的实验证据，揭示BPA通过ER/EZH2/E-Cad信号通路，干扰牙釉质发育的表观遗传学机制，为釉质发育异常的防治提供新思路，有较好的科学意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>项目前期结果，提出假说，认为BPA通过Era上调EZH2介导的H3K27me3在E-cad启动子区的富集水平，进而抑制牙釉质发育基因E-Cad的转录，导致了牙釉质发育的异常。该假说有一定的前期研究数据支撑，尚未有相关的报道，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>研究内容和实验方案设计合理可行，可望达到预期目的。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人具有博士学位，发表过SCI论文，有较好的前期工作基础，工作单位具备完成该项目的条件，可望达到预期目的。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>&lt;2&gt;</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>主要研究内容：研究组蛋白甲基化H3K27me3在牙釉质发育的调控作用，探索环境因素BPA通过Era上调EZH2介导的H3K27me3在基因组的富集水平，进而抑制牙釉质发育关键基因E-cad表达的作用机制，完整阐述ER/EZH2/E-cad信号轴调控牙釉质发育的表观遗传机制。</p> <p>科学问题假说：探讨ER/EZH2/E-cad信号轴调控牙釉质发育的表观遗传机制。</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>本课题将分析DDE模型小鼠中牙釉质发育关键基因启动子区组蛋白甲基化富集水平与其转录水平的相关性，揭示组蛋白甲基化修饰在牙釉质发育中的作用机制；研究EZH2调控关键牙釉质发育基因E-cad表达的表观遗传机制；分析转录因子Era调控关键组蛋白修饰因子EZH2转录的作用机制。</p> <p>研究结果将为防治牙釉质发育缺陷性疾病提供策略</p>					

<p>(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性 科学问题明确即探讨ER/EZH2/E-cad信号轴调控牙釉质发育的表观遗传机制。 该课题首次从表观遗传学组蛋白甲基化的角度阐释牙釉质发育缺陷的机制, 具有一定的创新性。</p> <p>(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究内容、研究方案及技术路线能够验证所提出的科学问题, 具有一定的逻辑性和可行性。</p> <p>(四) 申请人的研究能力和研究条件 申请人具有较好的前期工作基础和经验, 掌握相关实验技术, 具备相关实验细胞和试剂等资源, 工作单位提供实验设备及技术支持, 保证实验的顺利实施。</p> <p>(五) 其它意见或修改建议</p>	<p>&lt;3&gt;</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 该项目模拟环境因素双酚A (BPA) 刺激, 分别在体外敲低组蛋白甲基化修饰酶 (EZH2) 和建立体内敲除雌激素受体 <math>\alpha</math> (ER <math>\alpha</math>) 小鼠模型, 模拟牙釉质发育缺陷 (DDE)。通过生物信息学分析和体外细胞水平研究, 探索H3K27me3相关EZH2在牙釉质发育关键基因E-Cadherin转录中的表观遗传调控机制, 以及环境因素通过转录因子ER <math>\alpha</math> 调控EZH2的作用机制。提出假设: BPA 暴露通过影响牙釉质发育关键基因启动子区 H3K27me3 富集水平调控其转录活性, 进而干扰牙釉质发育进程, 导致牙釉质发育缺陷; EZH2 是参与调控牙釉质发育的关键组蛋白调控因子; ER <math>\alpha</math> 与EZH2启动子区的雌激素反应元件结合并激活 EZH2 转录, 促进H3K27me3 富集, 影响釉质发育。</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 该项目预期成功构建DDE小鼠模型, 并揭示组蛋白甲基化修饰在牙釉质发育中的潜在作用机制。通过体外实验敲低EZH2和构建条件性敲除EZH2小鼠, 阐明EZH2是通过调节E-Cadherin启动子区H3K27me3富集水平来调节其转录, 并调控牙釉质发育的表观遗传机制。最后分析转录调控因子ER <math>\alpha</math> 对牙源性上皮EZH2转录的作用机制。该研究丰富了组蛋白甲基化在牙釉质发育中的研究进展, 并将环境因素、表观遗传机制与生物进程紧密结合, 为DDE的防治提供了理论基础和新策略, 具有较高科学意义。</p> <p>(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性 该项目根据前期研究成果, 明确的H3K27me3在牙釉质发育过程中的重要作用; 并通过数据分析探讨了潜在的协作基因ER <math>\alpha</math> 和下游基因E-Cadherin。该研究探索组蛋白甲基化修饰在DDE中的表观遗传机制, 且基于高通量测序, 首次探讨EZH2通过调控E-Cadherin启动子区的H3K27me3富集水平来发挥作用, 并结合环境因素探讨表观遗传学机制, 为DDE的防治提供了新靶点, 具有一定创新性。</p> <p>(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 该研究分阶段进行, 层层推进, 结合体内体外研究和生物信息学分析, 依次探讨了H3K27me3参与调控牙釉质发育、H3K27me3组蛋白甲基转移酶EZH2通过抑制E-Cadherin转录来调控牙釉质发育、ER <math>\alpha</math> 通过激活EZH2来调控牙釉质发育。该实验方法和技术路线基本能验证上述假说。该研究试验方法逻辑性较强, 有前期实验基础, 人员组成合理, 具有可行性。</p> <p>(四) 申请人的研究能力和研究条件 该项目申请人具有相关研究经历及研究基础, 先后参加多个相关研究项目, 在国内外杂志上发表多篇论文, 具有较高水平。基本具备完成该项目的研究条件。</p> <p>(五) 其它意见或修改建议 该项目的研究方法步骤不够详细, 尤其是生物信息学分析的过程比较简略。在前期的生物信息学分析的研究成果展示上也有同样的问题。</p> <p>修改意见:</p>
---	---



申报编号：19MZGC0081

立项编号：2019JDRC0096

密级：

## 四川省科技计划项目 任务合同书

计划类型：苗子工程

EZH2抑制剂GSK126在牙釉质发育缺陷疾病治疗中的

项目名称：应用潜能研究

承担单位：四川大学（盖章）

项目负责人：（签字）

推荐单位：四川省科学技术厅

立项经费：10（万元）

项目起止年限：2019-01-30 至 2021-01-29

四川省科学技术厅制

## 任务合同书填写和打印说明

1. 填写任务合同书各项内容应实事求是，认真填写，表述明确。外来语要同时用原文和中文表达，第一次出现的缩略词，须注明全称。
2. 密级由项目负责人提出，按有关保密规定，审核确定。
3. 任务合同书的各个部分都必须填写，原则上不能有空白；确实无法填写的内容，请填“无”或“0”。
4. 任务合同书是项目经费拨付、中期检查、评估、验收的依据。任务合同书的内容可参照项目申报书填写，对于申请经费和立项经费相同的项目，任务合同书的相关内容原则上应与项目申报书的相关内容一致，各项指标不能调减，确需调减的要提出书面申请说明理由报四川省科技厅相关处室同意后方可变更。
5. 任务合同书必须通过网络在线填写、上报，并经承担单位、推荐单位和四川省科技厅审核合格，必须确保网上的电子文档与最终打印稿一致。
6. 项目负责人将任务合同书打印四份纸质文档，A4纸，左侧装订，不得加用塑料等额外装订材料。由承担单位和推荐单位审核签署意见并加盖公章后，报送四川省科技厅相关处室进行纸质文档和网上的审核签署。纸质文档盖“四川省科学技术厅科研项目合同专用章”后，四川省科技厅存档一份，另三份返项目单位归档（推荐单位一份、承担单位一份、项目负责人一份）。
7. 任务合同书是四川省科技厅与项目承担各方的约束性文本，具有合同效力，其中四川省科技厅为甲方，项目承担单位为乙方，推荐单位为丙方。任务合同书受《中华人民共和国合同法》、《四川省科技计划项目管理办法》等相关法律法规和管理制度保护，由四川省科技厅负责解释。

