

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

饶慧瑛 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：

81870406，项目名称：调控Gasdermin

D的去泛素化酶参与非酒精性脂肪性肝炎病程的机制研究，直接费用：53.00万元，项目起止年月：2019年01月至2022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	81870406	项目负责人	饶慧瑛	申请代码1	H0314
项目名称	调控Gasdermin D的去泛素化酶参与非酒精性脂肪性肝炎病程的机制研究				
资助类别	面上项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	北京大学				
直接费用	53.00 万元	起止年月	2019年01月 至 2022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 已有多篇文献报道Gsdmd介导的焦亡参与NASH的病程进展。申请者前期的研究发现NASH小鼠体内Gsdmd蛋白上调而Gsdmd mRNA下调，进一步研究发现NASH小鼠体内Gsdmd的K48位泛素化水平下降，提示泛素化修饰参与Gsdmd对NASH的调节。拟对调控Gsdmd的去泛素化酶、作用形式和参与NASH发生发展的机制进行深入研究。</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 本项目有望丰富Gsdmd介导的焦亡参与NASH的病程进展的机制，为深入理解NASH的发病机制和寻找治疗NASH新靶点提供实验基础，有重要临床意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 NASH状态下，机体具体调控Gsdmd表达的机制尚不清楚。该项目切入点为蛋白翻译后修饰调控Gsdmd进而影响NASH疾病进程，创新性佳。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 建议补充去泛素化酶如何调控Gsdmd蛋白含量的实验，比如是否影响了蛋白稳定性等等。鉴于蛋白翻译后修饰酶可同时调控组织细胞内多个蛋白，研究内容第5部分实验设计和本项目假说联系不够紧密，建议补充restore实验，证实泛素化水平改变后逆转Gsdmd参与NASH的表型。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人在肝病的临床和应用基础研究方面有较好的积累。实验室完全具备开展研究的条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议 立项依据中对于Gsdmd的降解方式阐述不够。</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 该项目主要研究Gsdmd的上游通路，首先明确Gsdmd在不同NASH模型中的表达情况，同时，明确调控Gsdmd的去泛素化酶，阐明调控Gsdmd去泛素化酶依赖caspase1的机制，研究Gsdmd的去泛素化酶参与NASH病程的机制。申请人拟进一步阐明Gsdmd参与NASH病程进展的分子机制。</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 申请人认为Gsdmd的去泛素化酶可以通过caspase1依赖的途径调控Gsdmd的泛素化水平，从而影响NASH的发生和发展。目前有研究发现细胞焦亡相关蛋白Gsdmd在NASH的发生发展中起到重要的作用。该研究拟进一步阐明其上游机制，该项目研究可能为治疗NASH提供新的靶点。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 该项目的科学问题阐述明确，该项目主要以Gsdmd为核心，通过对其上游泛素化调控酶以及通路进行研究，来进一步阐明Gsdmd参与NASH的分子机制。细胞焦亡也是一个比较新颖的话题，值得进一步研究</p>					

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该项目的研究内容、研究方案和设计路线都具有一定的逻辑性。目前该项目已经完成部分研究，包括发现Gsdmd介导的焦亡参与了NASH的进展，Gsdmd的泛素化水平下降，同时已经完成发现部分相互作用蛋白与去泛素化酶USP7存在相互作用。具有一定的可行性。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

申请人有主持国家自然科学基金青年项目以及十二五重大专项子课题的经历，积累了一定的工作经验，有利于本项目的开展。其团队人员构成合理，依托单位具有完成研究的条件支持。

(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

项目基于前期研究发现泛素-蛋白酶体途径介导的Gsdmd蛋白的降解减少与NASH发展相关，推测调控Gsdmd的去泛素化酶参与NASH的发病机制，研究拟采用酵母双杂交、免疫共沉淀联合多维质谱分析鉴定调控Gsdmd的去泛素化酶，明确调控Gsdmd的去泛素化酶依赖于Caspase1的具体机制，并探索调控Gsdmd的去泛素化酶参与NASH的具体机制。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

本研究将通过动物和细胞模型明确Gsdmd在不同NASH模型中的表达水平及泛素化水平；鉴定调控Gsdmd的去泛素化酶；研究调控Gsdmd的去泛素化酶依赖Caspase1的机制；研究调控Gsdmd的去泛素化酶在NASH病程进展中的作用，从而阐明Gsdmd参与NASH进展的分子机制。项目具有一定的科学意义。

(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

Gasdermin D (Gsdmd) 蛋白家族介导的细胞焦亡参与NASH的病程进展，项目基于前期研究及文献基础上拟展开进一步的深入探索，具有一定特色。但在研究背景的阐述中，对关键的核心问题“Gsdmd的去泛素化酶参与NASH发展及可能的调控机制”的阐述不够深入，重点不突出。申请人在前期的MCD诱导的NASH小鼠模型中发现Gsdmd表达异常以及Gsdmd的泛素化水平下降，而本项目主要将在饮食诱导的NASH小鼠模型上进一步验证前期研究的结果，并探讨可能的机制，研究内容及实验设计的创新性不够。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容包括动物模型和细胞实验，分别验证Gsdmd的泛素化与NASH的相关性及探讨可能的分子机制。但研究方案中存在问题：单纯高脂饮食只能诱导小鼠的NAFLD模型而非NASH模型，此外，体外细胞实验中以PA孵育Hepa1-6细胞也仅是模拟了高脂环境诱导NAFLD模型而非NASH细胞模型，因而从根本上说研究设计的缺陷将导致实验的可行性受质疑。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

项目相关的前期研究基础较充分和扎实，申请人在病毒性肝病领域具有较好的研究能力，但在NAFLD领域还有待深入。

(五) 其它意见或修改建议

完善整体项目

修改意见：

医学科学部

2018年8月16日

所属学科组	所属亚学科组
医药科学	基础医学与临床

资助编号
7182174

北京市自然科学基金资助项目任务书 (面上项目)

项目名称：肝细胞特异性 MRI 对比剂用于肝细胞功能评估的分子机制研究及在丙型肝炎的应用研究

负责人：饶慧瑛

依托单位：北京大学人民医院

资助金额：20 万元

起止年月：2018.1 至 2020.12

填写日期：2018-02-06

北京市自然科学基金委员会办公室

2022 年