

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81770572	项目负责人	华静	申请代码1	H0314
项目名称	靶向PPAR γ 通路调控巨噬细胞/Kupffer细胞与肝星状细胞交互作用预防NASH肝纤维化机制研究				
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	上海交通大学				
直接费用	56.00 万元	起止年月	2018年01月 至 2021年12月		
通讯评审意见： <1> 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 本项目主要研究肝脏巨噬细胞/Kupffer细胞和HSC的交互作用在NASH发展中的作用，明确PPAR γ 及相关信号通路在两者活化和交互影响中的作用及机制，为NASH相关肝纤维化的防治提供新靶点。 二、具体意见 （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 本项目预期在NASH发展过程中巨噬细胞/Kupffer细胞和HSC间存在交互作用，并推动炎症-纤维化的进展，PPAR γ 参与调控二者的交互作用。本项目具有较好的科学价值，具有一定临床意义。 （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 炎症-纤维化轴的启动和持续激活是NASH发展的关键环节，本项目提出PPAR γ 调控巨噬细胞/Kupffer细胞和HSC间的交互作用，推动炎症-纤维化的进展。项目提出的科学问题较为明确，具有一定创新性。 （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 项目的研究内容及方案基本能验证所提出的科学问题，逻辑性和可行性较好。PPAR γ 调控巨噬细胞/Kupffer细胞和HSC交互作用的分子机制方面建议进行更深入的研究。 （四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人具有较好的研究经历，研究能力基本能够完成本项目。项目依托单位实验设备较为齐全，具备完成该项目的研究条件。 （五） 其它意见或修改建议 无。 <2> 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PPAR γ 表达差异在NAFLD中对巨噬细胞和HSC交互作用的影响，以及它对炎症、纤维化相关信号途径的影响，以期阐明PPAR γ 对两者交互作用的影响及对相关信号通路的影响，阻止炎症-纤维化轴进展。 二、具体意见 （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 该项目预期阐释巨噬细胞/Kupffer细胞和HSC的交互作用对NASH相关的炎症-纤维化轴的影响；以及PPAR γ 在巨噬细胞/Kupffer细胞和HSC的交互中的作用，基于此研究，可能设计出相关调控治疗靶点，为NASH相关肝纤维化的预防和治疗提供新的思路 and 理论支持。 （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，有一定创新性。					

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究内容主要分为动物实验和细胞学实验，建立动物模型，明确肝脏巨噬细胞/Kupffer细胞在NASH相关炎症-纤维化发展中作用，明确PPARγ表达差异对巨噬细胞/Kupffer细胞和HSC的交互作用的影响；细胞学实验探索关键的信号分子或通路，其技术路线能够验证所提出的科学问题，方法有逻辑性，可行性较高。 (四) 申请人的研究能力和研究条件 申请人从事肝病基础研究多年，能够掌握此项目所需的实验技术，并且该项目前期工作进展顺利，有较高的科学创新性，申请人所在单位也能提供此项目所需实验仪器，具有坚实的科研支撑。 (五) 其它意见或修改建议 无 <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 本课题拟研究PPARγ通路调控肝内主要巨噬细胞Kupffer细胞与肝星状细胞交互作用预防NASH肝纤维化，推测在NASH发病过程中，Kupffer细胞与肝星状细胞表型、功能发生改变，两者间相互作用在肝脏局部炎症反应，纤维化启动、发展和消融中发挥不同作用；通过靶向调控Kupffer细胞PPARγ活性，调节其M1/M2极性改变，从而调控肝星状细胞功能，逆转炎症-纤维化轴；反之，靶向调控肝星状细胞PPARγ活性调节其表型和生物学功能，影响Kupffer细胞极性改变，促进炎症-纤维化反应减弱或消退，改善和抑制NASH进展。 二、具体意见 (一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 非酒精性脂肪肝是目前危害人类健康的重要疾病之一，针对其发病机制的研究是目前研究的热点之一。本课题选题紧密结合临床，如能证实PPARγ通路调控肝内巨噬细胞Kupffer细胞与肝星状细胞交互作用预防NASH肝纤维化，将对防治NAFLD提供新的思路。 (二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 本课题推测在NASH发病过程中，通过调控Kupffer细胞与肝星状细胞PPARγ活性影响其表型及功能，调节炎症-纤维化轴，进而改善和抑制NASH进展，科学假说明确，创新性较好。 (三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 技术路线清晰，研究方案可行，但也存在以下问题：调节Kupffer细胞极化因子众多，如核因子κB(NF-κB)、信号传导及转录激活因子(STAT)、干扰素调节因子(IRF)、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)、缺氧诱导因子(HIF)1α和CCAAT增强子结合蛋白β(C/EBPβ)、组蛋白修饰酶(JMJD3、HDAC3、SIRT1)及microRNA等，PPARγ在Kupffer细胞极化过程中作用如何？是否是调控Kupffer细胞极化的关键因子？单一调控PPARγ能否实现Kupffer细胞表型重塑？ (四) 申请人的研究能力和研究条件 申请者及研究团队长期从事脂肪肝及其机制相关研究，本课题为前一课题的后继研究，具有较好的研究基础及研究经历，所在单位具备完成该课题的实验条件。 (五) 其它意见或修改建议 无 修改意见： 医学科学部 2017年8月17日
--