

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

宋光启 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：

81700550，项目名称：利用化学小分子替代外源基因制备转分化诱导肝样细胞（i HEPs）的研究，直接费用：22.00万元，项目起止年月：2018年01月至2020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	81700550	项目负责人	宋光启	申请代码1	H0318
项目名称	利用化学小分子替代外源基因制备转分化诱导肝样细胞（iHEPs）的研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	复旦大学				
直接费用	22.00 万元	起止年月	2018年01月 至 2020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>申请项目的主要研究内容：优选可以替代外源基因、获得高质量iHEPs的化学小分子, 验证通过化学小分子获得的iHEPs的临床治疗潜能。</p> <p>申请者提出的科学问题或假说：化学小分子可诱导成体细胞重编程为肝实质样细胞。</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：优化出诱导成纤维细胞直接转分化为iHEPs的化学小分子组合；明确其诱导机制。</p> <p>科学价值和意义：探究化学小分子直接诱导成体细胞转分化为肝实质样细胞的作用及机制，可实现体外大规模、低成本获得自体功能性肝实质细胞，用于各种肝脏疾病的基础研究及临床治疗等方面，具有很强的科学价值与实际意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>本课题在已有的前期基础之上提出“利用化学小分子组合诱导成纤维细胞重编程为肝实质样细胞”这一科学问题，项目设计具有明确的创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>项目的研究内容合适、研究方案适当及所采用的技术路线能验证所提出的科学问题或假说，研究方法具有很强的逻辑性和可行性。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人的具有较强的干细胞研究能力，发表过相关领域高水平论文；所属实验室具备完成该项目的研究条件。</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</p> <p>本课题进行进一步的筛选，寻找能够完全替换外源基因，制备高质量iHEPs的化学小分子组合。相关数据和结果，将为iHEPs 的临床转化应用提供重要支持，同时本研究筛选出的化学小分子，未来还可以应用于在体内直接对肝纤维化和肝硬化患者进行治疗，为下一步的体内药物，逆转肝纤维化和肝硬化的研究提供数据支持。</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>本课题的预期结果将优化能够诱导成纤维细胞，直接转化为iHEPs的化学小分子组合，初步阐述化学小分子诱导iHEPs转化的分子机制。iHEPs的临床应用将为我国大量等待肝移植治疗的患者带来福音，同时这一研究也将带来显著的学术和经济价值。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>本课题提出的假说明确。成纤维细胞能直接转分化为iHEPs。化学小分子替换异位表达的外源</p>					

基因，实现提高转化效率，提高细胞成熟度，降低细胞生物安全风险的目标。
类似研究未见报道，课题有较高创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

本课题研究内容及采取的方案及技术合理，能有效验证所提出的科学问题，具有一定的可行性。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

本课题组在研究移植排斥反应方面有一定的研究经验，有较好的实验基础及实验条件，具备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

该项目拟筛选出能够诱导成纤维细胞转分化为诱导肝样细胞（iHEPs）的化学小分子，替换异位表达的外源基因，建立制备高效率，低风险iHEPs的新策略；并进一步明确其作用机制，最终通过在体试验验证iHEPs临床应用潜能，为iHEPs应用于终末期肝病的临床治疗奠定基础。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

预期结果建立利用小分子组合替代外源基因制备高质量iHEPs的策略，为终末期肝病的临床治疗提供新的手段，临床意义明确。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该项目提出了明确的科学假说，且理论和前期工作基础较扎实，层层深入，具有较好的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该项目研究内容丰富，研究方案和技术路线详实相对可靠，能够对科学假说进行论证，逻辑性好、可行性较强。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人熟悉该领域的学科前沿的动态，前期工作基础较好，研究团队成员组建合理，能满足实验内容工作需要，预期能实现研究目标。

（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

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

姚群燕 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：

81500460，项目名称：miR-146a在肠源性内毒素促肝纤维化中的作用及机制研究，直接费用：18.00万元，项目起止年月：2016年01月至2018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	81500460	项目负责人	姚群燕	申请代码1	H0317
项目名称	miR-146a在肠源性内毒素促肝纤维化中的作用及机制研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	复旦大学				
直接费用	18.00 万元	起止年月	2016年01月 至 2018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>该项目前期研究发现清除肠源性内毒素可减轻CC14诱导的肝纤维化，miR-146a过表达小鼠其CC14诱导的肝纤维化明显减轻，IRAK1、TRAF6和Smad4是已证实的miR-146a的靶基因，因此推测miR-146a可能通过调控IRAK1、TRAF6和Smad4这些关键位点发挥作用。并应用慢病毒载体靶向调控肝组织中miR-146a的水平，研究miR-146a对内毒素激活肝星状细胞过程中TLR4信号通路和TGF-β1信号通路的影响及其调控的关键分子。</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>预期结果明确，期望能明确miR-146a在肠源性内毒素促肝纤维化中的作用及可能的分子机制，为探索干预肝纤维化进展的新靶点提供理论依据。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>科学假设依据充分，具有明确的创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>研究内容明确，研究方案及技术路线清晰，所用方法及技术能保证项目的顺利完成。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人经过严格的科研训练，具备从事本项目研究所需的相关技术，并发表了相关论文，能保证项目的顺利完成。</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</p> <p>主要研究内容：应用慢病毒载体靶向调控肝组织中miR-146a的水平，研究miR-146a对内毒素激活肝星状细胞过程中TLR4信号通路和TGF-β1信号通路的影响及其调控的关键分子。</p> <p>假说：：miR-146a 能有效抑制肠源性内毒素诱导的肝纤维化的发生、发展；其机制可能通过调控TLR4 信号通路和TGF-β1 信号通路中的关键分子即IRAK1、TRAF6 和SMAD4，抑制肝星状细胞活化从而发挥抗纤维化作用</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>通过上述研究，希望能明确miR-146a 在肠源性内毒素促肝纤维化中的作用及其可能的分子机制，为寻求干扰肝纤维化进展的新靶点提供理论依据。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>科学假说较明确，具有一定创新性，如能证明其假说，将为肝纤维化的治疗提供新的理论依据和新的作用靶点。</p>					

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
申请人拟通过体内体外实验, 探究miR-146a对内毒素激活肝星状细胞过程中TLR4信号通路和TGF- β 1信号通路的影响及其调控的关键分子。研究方案及采用的技术路线可以验证其科学假说, 有较重要的科学意义或应用前景, 研究内容和总体研究方案较好。

(四) 申请人的研究能力和研究条件
申请人前期结果证实口服抗生素减轻CC14 小鼠肝纤维化程度的同时相应肝组织中miR-146a 水平升高, 且miR-146a 过表达小鼠CC14 诱导的肝纤维化程度较对照组明显减轻, 这对于研究miR-146a对内毒素激活肝星状细胞过程中TLR4信号通路和TGF- β 1信号通路的影响提供了重要的前期工作基础。课题组前期工作基础扎实可信, 课题设计具有可行性。

(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
该项目拟通过pre-miRNA敲减或过表达, 观察miR-146a对肝星状细胞(HSC) TLR4/NF- κ B/Bambi、TGF- β /Smad信号途径的影响, 及其对HSC活化的调控作用; 并构建慢病毒载体, 在肝纤维化小鼠的肝脏内实现miR-146a靶向性高/低表达, 从而阐明miR-146a能否抑制肠源性内毒素相关的肝纤维化。

二、具体意见
(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
通过项目研究, 预期可揭示miR-146a对肝纤维化的抑制作用, 有助于发现肝纤维化防治的新靶点。因此, 该项目存在一定理论意义和潜在的应用价值。

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性
该项目的科学假说明确, 具有一定的创新性。

(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、技术路线基本合理、可行。主要不足之处在于: 尾静脉注射存在“首过效应”, 大部分病毒可进入肝脏, 无需肝组织特异性启动子LP-1。实际上, 为说明miR-146a对HSC功能的影响, 有必要构建携带MFB特异性启动子的重组慢病毒。

(四) 申请人的研究能力和研究条件
申请人有较好的工作基础和研究条件, 研究能力较强。

(五) 其它意见或修改建议
无

对研究方案的修改意见:

医学科学部
2015年8月17日