

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

杨清 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：

81872125，项目名称：PHGDH触发丝氨酸代谢重排在卵巢癌顺铂耐药中的作用机制研究，直接费用：57.00万元，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.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。

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**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	81872125	项目负责人	杨清	申请代码1	H1621
项目名称	PHGDH触发丝氨酸代谢重排在卵巢癌顺铂耐药中的作用机制研究				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	中国医科大学				
直接费用	57.00 万元		起止年月	2019年01月 至 2022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					
申请者拟研究PHGDH触发丝氨酸代谢重排在卵巢癌顺铂耐药中的作用机制，具体研究内容包括：PHGDH在卵巢癌顺铂耐药中的作用及其机制；HUWE1在PHGDH泛素化降解中的作用及其在耐药细胞中PHGDH蛋白稳定性增加中的作用；HuR和TTP对E3连接酶HUWE1 mRNA稳定性的影响和机制；卵巢癌组织中HuR，TTP，HUWE1，PHGDH表达水平的相关性及其与顺铂耐药的关系。					
二、具体意见					
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义					
该申请期望阐明丝氨酸代谢重编程与卵巢癌顺铂耐药的关系，有一定的基础研究和应用研究价值。					
（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性					
申请者提出HuR-TTP-HUWE-PHGDH-丝氨酸代谢重编程-顺铂耐药这一假说。对于该假说的前半部分提供了较为丰富的预实验结果，而对于该假说的后半部分，不论预实验还是研究内容设计都有所不足。					
（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线					
申请者提出的研究内容有一定的预实验结果支撑，具有一定的可行性。该研究内容对于PHGDH如何被调控做了较为充分的研究，而对PHGDH是否引起丝氨酸代谢重编程以及卵巢癌顺铂耐药则设计偏少。事实上，PHGDH在整个项目中处于中心的位置，其是否确实引起顺铂耐药需要更多的证明。外源补充丝氨酸是否可以逆转顺铂耐药？					
（四） 申请人的研究能力和研究条件					
申请者主要围绕妇科肿瘤的发生发展机制及其防治开展研究，在该领域取得了一定的研究成果。目前其以通讯作者身份在sci rep等刊物发表了多篇研究论文，体现了其一定的科研能力。					
（五） 其它意见或修改建议					
<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					
铂类耐药是导致卵巢癌治疗的难点之一，克服铂类耐药是卵巢癌治疗的关键目标。申请项目前期工作发现，顺铂耐药细胞中丝氨酸合成途径关键酶PHGDH由于其泛素化水平降低而使得蛋白水平增高，且使用PHGDH抑制剂可部分逆转肿瘤细胞顺铂耐药。进一步机制研究发现，PHGDH可能是E3连接酶HUWE1的泛素化底物，而耐药细胞中HUWE1的mRNA稳定性降低。项目希望通过深入解析耐药细胞中HUWE1/PHGDH的上下游调控分子机制，及其在顺铂耐药中的作用。					
二、具体意见					
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义					
铂类化疗药物是卵巢癌一线治疗方案，而肿瘤细胞的铂类耐药性是临床治疗用药的巨大阻碍。从这个角度考虑，申请项目具有一定应用价值，可能为临床化疗靶点的开发提供一定的依据。但丝氨酸合成途径及PHGDH对于肿瘤增殖及耐药性的作用早有报道，这一方面考虑，项目的科学研究意义较为有限。					

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性
顺铂抗肿瘤的机理之一是通过增加肿瘤细胞内ROS的产生诱导其凋亡。丝氨酸合成通路的下游之一即产生还原性谷胱甘肽调节细胞内氧化还原平衡, 此外, 还可供给肿瘤细胞DNA和蛋白质等大分子物质合成的底物。丝氨酸合成途径及PHGDH对于肿瘤增殖及耐药性的作用早有报道。从PHGDH蛋白稳定性调控的机制入手具有一定的新颖性, 但项目整体看来创新性有限。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
研究内容及方案基本符合逻辑, 可以验证科学假说。

(四) 申请人的研究能力和研究条件
申请人在肿瘤对铂类药物耐药及PPAR2分子研究相关领域有一些论文发表、有一定的经验积累, 但在代谢领域的相关研究背景较为薄弱。

(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
申请者的前期工作中发现: 顺铂耐药细胞葡萄糖消耗增加, 但糖酵解及氧化磷酸化水平无明显变化, G6PD与GFAT1 亦无显著差异, 只有PHGDH表达上调, 抑制PHGDH可以部分逆转卵巢癌细胞的顺铂耐药性, 因此提出顺铂耐药细胞发生了丝氨酸代谢重排。进一步机制研究发现, PHGDH的表达调控发生在蛋白水平, 通过泛素化修饰进行其稳定性的调节, 并通过预实验识别HUWE1可能是直接作用PHGDH的泛素连接酶。因此将研究内容主要定位在卵巢癌顺铂耐药中, HUWE1的调节机制、对PHGDH泛素化的调节机制及PHGDH触发丝氨酸重排的机制。

二、具体意见
(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
2016年, Pacold等在Nature子刊中已提出丝氨酸在癌症代谢通路的重要性, 并且将PHGDH作为癌症治疗的新靶点, 研究PHGDH在卵巢癌耐药的意义很重大。另外, 申请者以PHGDH为核心, 不仅研究其上游的调控, 更为详尽的是同时将研究延伸至对上游调控因素的分析与探讨, 最后将研究落在丝氨酸代谢, 前期基础扎实完备, 应该能获得较好的预期和有价值的研究结果。

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性
在肿瘤代谢研究中, 丝氨酸代谢的研究是即糖代谢、谷氨酸代谢后的第三大重要代谢途径, 也是目前研究热点, 项目具有创新性。科学问题及假说详尽、合理。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
该申请是建立在大量的前期研究基础, 预实验方面亦很全面, 可行性很高。研究内容紧扣预实验的提出及线索, 研究方法及方案合理且又很好的逻辑性, 可以明确申请者的假说, 解决他们提出的科学问题。

(四) 申请人的研究能力和研究条件
申请者的研究经历丰富, 也发表了不少SCI论文, 有一定的研究能力, 实验室条件较好。

(五) 其它意见或修改建议

修改意见:

医学科学部

2018年8月16日

辽宁省科学技术厅文件

辽科发〔2019〕5号

关于下达辽宁省中央引导地方科技发展 专项资金 2019 年计划的通知

各有关单位：

现将辽宁省中央引导地方科技发展专项资金 2019 年计划下达给你们，请按照《中央引导地方科技发展专项资金管理办法》（财教〔2016〕81 号）和《辽宁省中央引导地方科技发展专项资金管理细则》（辽财教〔2016〕627 号）的有关规定，以及《辽宁省中央引导地方科技发展专项合同书》的有关要求，认真组织项目实施，规范资金的使用管理，确保按期完成计划项目预期目标。同时，按要求将计划执行情况和资金使用情况及时报省科技厅、财政厅。

附件：提前下达 2019 年中央引导地方科技发展专项项目
及资金分配表



附件

提前下达2019年中央引导地方科技发展专项项目及资金分配表

序号	支持方向	项目名称	承担单位	主要支持内容	支持金额	备注
15	地方专业性技术创新平台建设	辽宁省呼吸系统疾病临床医学研究中心	中国医科大学	本项目以省级临床医学研究中心为依托,针对严重低氧性呼吸衰竭和复杂性OSAS患者无创正压通气技术,开展满足患者高呼吸频率、高吸气压力、高吸氧浓度和潮气量自适应功能的医用无创呼吸机和新型家用无创呼吸机的研发、性能评测和临床疗效验证和推广等方面的研究,构建物联网技术为基础架构的远程监护治疗系统。	50	
17	地方专业性技术创新平台建设	辽宁省骨科与运动康复临床医学研究中心	中国医科大学	本项目以省级临床医学研究中心为依托,阐明褪黑素浓度依赖性机制在特发性脊柱侧凸和骨质疏松症发展中的作用,进一步进行褪黑素的临床药理试验,发现褪黑素治疗的最适浓度,制定褪黑素治疗指南并推广应用,同时,建立3D打印技术的开放服务平台,深入研究3D打印在骨科模型、导板、固定支具、内植物以及生物骨替代材料等方向作用,促进骨科向精准化、数字化发展。	50	
18	地方专业性技术创新平台建设	辽宁省妇科疾病临床医学研究中心	中国医科大学	本项目以省级临床医学研究中心为依托,拟结合细胞治疗探索IUA治疗新技术,开展“手术+干细胞移植+人工周期治疗IUA的新技术”和研发“干细胞制剂”研究,建立多组织来源干细胞的体外规模化扩增及高效快捷的干细胞规模化扩增的质量检测和控制体系,确定干细胞移植对于胚胎着床及生殖预后的改善作用及作用机制,并在临床推广应用。	50	
19	地方专业性技术创新平台建设	辽宁省内分泌临床医学研究中心	中国医科大学	本项目以省级临床医学研究中心为依托,重点围绕糖尿病防控和孕前甲状腺疾病筛查开展相关研究,推广育龄妇女筛查TSH模式,探索适合辽宁特点的糖尿病和甲状腺疾病管理模式,为政府制定决策提供依据。	50	