

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

张洁心 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：

81501817，项目名称：基于二代测序技术研究乳腺癌干细胞响应TAM发生免疫逃逸的分子机制，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	81501817	项目负责人	张洁心	申请代码1	H2005
项目名称	基于二代测序技术研究乳腺癌干细胞响应TAM发生免疫逃逸的分子机制				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	南京医科大学				
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>该项目拟采用原位移植法建立免疫缺陷小鼠乳腺癌转移模型，观察TAM在肿瘤干细胞免疫逃逸中的作用，借助二代测序技术检测原位和转移瘤干细胞的转录组，分析其差异表达谱。通过体外过表达候选分子，探讨其对乳腺癌干细胞侵袭、转移能力的影响，阐明TAM介导乳腺癌干细胞免疫逃逸的靶分子，揭示其转移机制。</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>该项目的预期结果有：阐明癌干细胞经肿瘤相关巨噬细胞免疫编辑后发生免疫逃逸的相关分子机制，并发现新的基因突变位点及新的蛋白。在此基础上，评估其作为新的检验标志物的临床价值，建立乳腺癌转移风险的快速评估奠定基础。项目中提出的科学问题及预期结果有较好的研究价值及意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>该项目提出的科学问题具有创新性，即针对肿瘤相关巨噬细胞浸润在癌组织中的细胞群体，设计并优化乳腺癌转移免疫缺陷小鼠模型，拟建立乳腺癌转移风险快速评估的二代测序平台，并进一步探讨其在乳腺癌干细胞发生免疫逃逸中的作用机制。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>该项目的研究内容及研究方案能验证所提出的科学问题，技术路线有逻辑性、有层次，具有很好的可行性。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>从申请人简历获知，本项目申请人的研究能力稍不知，但项目组成员的研究能力及前期工作以及依托单位的研究条件均能满足实施该项目。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>无</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>该申请项目采用原位移植方法建立免疫缺陷小鼠乳腺癌转移模型，研究TAM在癌干细胞免疫逃逸中的作用。借助二代测序技术研究比同一例乳腺癌患者乳腺干细胞、癌干细胞和发生转移的小鼠移植部位癌干细胞的转录组，得到差异表达谱。最后体外实验研究候选分子对癌干细胞侵袭转移能力的作用。项目申请人提出如下科学假设：M1型巨噬细胞介导的氧化应激反应促使癌干细胞表达谱改变，M2型巨噬细胞借助旁分泌调控癌干细胞的信号通路，两者协同促进癌干细胞免疫逃逸。</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>该项目针对浸润在癌组织中的TAM，设计并优化乳腺癌转移免疫缺陷小鼠模型，探索其在乳腺癌干细胞发生免疫逃逸中的作用机制并筛选转移检验标志物，可为临床诊疗提供依据。该项目</p>					

预期阐明癌干细胞经TAM免疫编辑后发生免疫逃逸的相关分子机制，并有望发现新的基因突变位点或新的蛋白；探讨候选靶分子的促癌作用，评估其作为新的检验标志物的临床价值。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该申请项目提出TAM参与乳腺癌干细胞的免疫逃逸过程，假说明确。该项目探索TAM在乳腺癌干细胞发生免疫逃逸中的作用机制并筛选转移检验标志物，可为临床诊疗提供依据。同时，从转录组水平研究TAM对乳腺癌干细胞的免疫编辑作用尚未有文献报道，项目创新性强。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该项目研究内容详细明确，条理清晰，重点突出；研究方案设计较合理，可验证所提出的科学假说。方法的逻辑性较好，但缺少预实验证实申请人团队是否已熟练掌握有效分离癌干细胞和乳腺干细胞技术。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人相关研究背景有所欠缺，研究能力一般。

（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

申请人提出科学假说：M1型巨噬细胞介导了氧化应激反应并促使肿瘤干细胞CSC的表达谱变化；而M2型巨噬细胞利用旁分泌进一步调节CSC分子网络，二者协同促进CSC发生免疫逃逸。申请人拟利用乳腺癌病人临床样本，分离肿瘤干细胞及癌相关巨噬细胞，采用原位移植免疫缺陷小鼠乳腺癌转移模型，结合二代测序技术，比较分析三阴性乳腺癌患者乳腺癌干细胞、癌干细胞和移植小鼠发生转移的癌干细胞的转录组，研究TAM在癌干细胞免疫逃逸中的功能与分子机制。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

申请人拟通过该项目的研究，揭示乳腺癌转移的分子机制，为建立乳腺癌转移风险评估提供新的分子靶点，具有重要的临床应用价值和意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

肿瘤相关巨噬细胞TAM参与调控肿瘤干细胞免疫逃逸的功能和分子机制目前研究较少，特别是在乳腺癌中的研究项目稀缺，具有一定的创新性，研究目标明确，科学假说合理。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该项目的试验设计科学合理，基本实验方法描述详细，而且具备一定的前期研究工作基础。申请人在乳腺癌研究领域积累了一定的研究经验和基础，团队成员搭配合理，依托单位的科研实力较强，项目完成的可行性较强。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人长期研究乳腺癌、胰腺癌等的发病机理，并参与完成一项国家自然科学基金项目，作为共同第一作者发表SCI论文一篇，还参与其他论文的发表，在基础科学研究方面积累一定的经验，南京医科大学第一附属医院乳腺外科临床资源丰富，基本具备完成该项目的研究基本条件。

（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

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

张世昌 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：

81671836，项目名称：E-钙粘蛋白在三维球形培养维持MSCs干性中的作用机制研究，直接费用：58.00万元，项目起止年月：2017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**2016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**2016年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2016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

国家自然科学基金委员会
医学科学部
2016年8月17日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81671836	项目负责人	张世昌	申请代码1	H1821
项目名称	E-钙粘蛋白在三维球形培养维持MSCs干性中的作用机制研究				
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	南京医科大学				
直接费用	58.00 万元	起止年月	2017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>该申请项目的主要研究内容为阐明三维球形培养条件下MSCs干性维持的作用机制，为探索既能维持MSC干性又能大量扩增的体外培养方法提供理论依据。假说：三维球形培养条件下MSC干性的维持可能是三维细胞连接的形成，E-钙黏蛋白可通过不同的连环蛋白调控三维球形培养的MSC干性，并经连环蛋白调控靶基因反馈调节E-钙黏蛋白的平衡表达。</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>该研究从三维立体角度去阐明干细胞干性维持的作用机制，为探索既能维持干细胞干性又适合细胞大量扩增的体外培养方法提供理论依据，具有一定的科学价值及意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>该研究采用ChIP、Co-IP及反向ChIP技术检测分析三维球形培养中E-钙黏蛋白及相关结合蛋白在MSC干性维持中的作用机制，具有一定的创新性。大量前期研究表明E-钙黏蛋白可能在MSCs的球体形成和干性维持中发挥关键作用，但具体作用机制有待进一步验证，该研究具有一定的科学意义。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>该研究紧扣三维球形培养下的ADSCs进行E-钙黏蛋白，连环蛋白及其调控基因进行相关检测分析，以验证三维球形培养下，E-钙黏蛋白在ADSCs维持干性中的作用机制。整体研究方案完整、技术路线清晰，具有一定的可行性。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人长期从事干细胞研究，在干细胞研究领域具有丰富的经验，建立了干细胞三维球形培养体系；同时，该研究组成员配备合理，具有较好的科研能力，掌握该项目所需的相关技术，配备完成该项目的相关设备，具备完成该研究的能力。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>无</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：1. 观察E-钙粘蛋白在球形培养维持MSCs干性中的作用；2. 评价胞内连环蛋白对MSCs干性的影响并探讨其分子机制；3. 探讨靶基因对E-钙粘蛋白的反馈调节作用。</p> <p>科学问题或假说：E-钙粘蛋白经其胞内连环蛋白调控三维球形培养MSCs的干性维持。</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>预期结果：阐明E-钙粘蛋白在三维球形培养维持MSCs干性中的作用机制；</p> <p>科学价值和意义：从三维立体的视角阐述MSCs干性维持的作用机制，为探索能有效维持干细胞干性的大量扩增培养方法提供理论依据，促进干细胞的临床转化。</p>					

<p>(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性</p> <p>假说明确, 有一定创新性。虽然, E-钙粘蛋白和三维球形体培养在MSCs的研究中都有研究和报道, 但是把二者结合起来探讨仍有一定新意。</p> <p>(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>内容明确、思路清楚、方法可行。</p> <p>(四) 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人有比较丰富研究经历和较高的研究水平; 研究单位的研究条件和课题组成员组成都能够满足本课题的需要。</p> <p>(五) 其它意见或修改建议</p> <p>无</p>
<p><3></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>探讨E-钙粘蛋白经其胞内连环蛋白调控三维球形体培养MSCs的干性维持。本项目拟以生物反应器内球形体培养MSCs为研究对象, 首先观察E-钙粘蛋白在球形体培养维持MSCs干性中的作用; 其次评价胞内连环蛋白对MSCs干性的影响并探讨其分子机制; 最后关注靶基因对E-钙粘蛋白的反馈调节作用, 以阐明E-钙粘蛋白在三维球形体培养维持MSCs干性中的作用机制, 力图从三维立体的新视角阐述MSCs干性维持的作用机制</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>近年来的研究表明脂肪干细胞和其他干细胞一样具有自我增值和定向分化能力, 在众多修复再生领域扮演重要角色。可获得的细胞在题为增殖培养时逐渐分化失去干性, 对于脂肪干细胞的应用长不良影响。保持脂肪干细胞的干性对其应用和发展具有非常重要的意义。</p> <p>(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性</p> <p>科学问题符合逻辑, 有一定的理论意义和潜在临床价值。</p> <p>(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>本题研究方向在此领域尚属较新的方向和技术。但仍有关键问题有待解决。调控脂肪干细胞失去干性的因素众多, 如何调控其他因素, 排除其细胞的影响。上述问题在申请者标书中未给予足够重视。</p> <p>(四) 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>研究基础较好</p> <p>(五) 其它意见或修改建议</p>
<p><4></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>申请项目拟观察E-钙粘蛋白在球形体培养维持MSCs干性中的作用, 研究胞内连环蛋白对MSCs干性的影响及其分子机制, 关注靶基因对E-钙粘蛋白的反馈作用。拟证实E-钙粘蛋白经其胞内连环蛋白调控三维球形体培养MSCs的干性维持, 并经连环蛋白调控靶基因反馈调节E-钙粘蛋白的平衡表达。</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>该项目将明确E-钙粘蛋白在三维球形体培养MSCs干性维持中的作用及其调控干细胞干性的作用机制, 以期从三维立体的角度阐述MSCs干性维持的作用机制, 为探索有效维持干细胞干性的大量扩增培养干细胞的培养方法提供理论依据, 促进干细胞的临床转化。</p> <p>(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性</p> <p>申请项目提出的科学问题明确, 研究E-钙粘蛋白在三维球形体培养MSCs干性维持中的作用及其调控干细胞干性的作用机制, 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</p> <p>研究内容，方案和技术路线可验证所提出的科学假说，方法具有逻辑性和可行性。</p>
<p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人的研究经历丰富，研究水平较高，原有研究及前期研究工作基础扎实，具备完成该项目的研究技术与条件</p>
<p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>对研究方案的修改意见：</p> <p style="text-align: right;">医学科学部</p> <p style="text-align: right;">2016年8月17日</p>



江苏省科技项目合同

计划类别 基础研究计划（自然科学基金）--青年基金项目

项目编号 BK20151029

项 目 名 称 基于二代测序技术探讨 TAM 依赖的乳腺癌干细胞免疫逃逸

分子机制

项目类别 无

起 止 年 限 2015 年 7 月 至 2018 年 6 月

项目负责人 张洁心 电话及手机 13851881088 025-68135899

电话及手机

承担单位 江苏省人民医院

单位地址 南京市广州路 300 号 邮政编码 210029

项目主管部门 省卫生厅

江苏省科学技术厅

二〇一五年

江苏省卫生计生委编号：ZDXKB2016005

江苏省医学重点学科（实验室） 建设合同书

学科名称：江苏省实验诊断学重点实验室

学科带头人：潘世扬

建设单位（甲方）：江苏省卫生计生委

承担单位（乙方）：江苏省人民医院

承担单位主管部门（丙方）：江苏省卫生和计划生育委员会

合同起止年限：2016 年至 2020 年

江苏省卫生计生委

二〇一六年