关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

山东大学　王琳琳　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：81402299，项目名称：Progranulin靶向TNFR对结肠癌间质成纤维细胞的活化作用及其上调VEGF-A表达的分子机制，资助金额：23.00万元，项目起止年月：2015年01月至2017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://isis.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://isis.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（建议双面打印）为计划书纸质版（一式两份），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**2014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**2014年9月18日16点**；

3、报送计划书纸质版截止时间为**2014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

2014年8月15日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81402299	项目负责人	王琳琳	申请代码1	H1602
项目名称	Progranulin靶向TNFR对结肠癌间质成纤维细胞的活化作用及其上调VEGF-A表达的分子机制				
资助类别	青年科学基金项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	山东大学				
资助金额	23.00 万元		起止年月	2015年01月 至 2017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

主要研究内容：1、PGRN对间质成纤维细胞的活化作用

2、PGRN活化间质成纤维细胞由TNFR-ERK通路介导的研究

3、PGRN上调间质成纤维细胞VEGF-A表达的分子机制

科学问题或假说：PGRN通过TNFR-ERK途径影响了间质成纤维细胞的活化功能，而VEGF-A是PGRN作用于TNFR-ERK途径的重要靶基因之一

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：

1.证实PGRN对间质成纤维细胞增殖、迁移、收缩、血管淋巴管生成因子及基质金属蛋白酶表达的影响

2. 明确PGRN通过TNFR-ERK信号通路活化成纤维细胞，调节成纤维细胞增殖、迁移、血管淋巴管生成因子及基质金属蛋白酶的表达等功能

3. 明确PGRN上调间质成纤维细胞VEGF-A表达的分子机制：找到ERK通路中与VEGF-A结合的核转录因子

科学价值和意义：丰富了肿瘤与肿瘤微环境相互作用的理论内容，加深对肿瘤 微环境成纤维细胞活化的分子机制的认识，从而为肿瘤防治及新的靶向药物开发提供实验基础

评价： PGRN对肿瘤细胞的作用及其部分机制已明确，同时相关文献表明，PGRN对成纤维细胞有增殖、迁移能力，但其对肿瘤微环境中的成纤维细胞的活化及相关机制不清楚，所以有必要进一步探究，同时VEGF-A为ERK信号通路下游靶基因之一，同时也是肿瘤血管生长的重要调节因子，PGRN与TNFR结合后激活ERK，如果能上调成纤维细胞VEGF-A，或许能为新的靶向药物开发提供理论基础，因此，有必要做进一步研究探明

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

科学问题：ＰＧＲＮ通过作用于ＴＮＦＲ及其下游信号ＥＲＫ通路活化了间质成纤维细胞，增强了其增殖、迁移能力及血管淋巴管生成表达能力，同时上调间质成纤维细胞ＶＥＧＦ－Ａ表达

创新性：１．探讨了ＰＧＲＮ对间质成纤维细胞的活化作用，丰富了肿瘤及微环境相互作用研究领域的内容，国内外无文献报道

２.探讨了ＰＧＲＮ与间质成纤维细胞ＴＮＦＲ的结合作用，鉴定了ＴＮＦＲ是否为ＰＧＲＮ在成纤维细胞中作用的功能性受体，国内外未见报道

３.探讨了ＰＧＲＮ对间质成纤维细胞ＴＮＦＲ—ＥＲＫ信号通路的作用，尝试阐明ＰＧＲＮ活化成纤维细胞的分子机制，国内外无相关报道

４.本研究尝试阐明ＰＧＲＮ上调间质成纤维细胞ＶＥＧＦ－Ａ的分子机制，有助于进一步理解结肠癌发生发展的机理，国内外无文献报道

评价：本项目研究方向明确，ＰＧＲＮ对肿瘤微环境中的成纤维细胞活化作用及相关机制未见阐明，肿瘤相关成纤维细胞对肿瘤细胞增殖、侵袭有促进作用，所以项目研究者如果能证实ＰＧＲＮ能促进成纤维细胞活化，且阐明其相关机制，那么是具有创新性的

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
研究内容：1、PGRN对间质成纤维细胞的活化作用； 2、PGRN活化间质成纤维细胞由TNFR-ERK通路介导的研究； 3、PGRN上调间质成纤维细胞VEGF-A表达的分子机制；
研究方案：１．细胞分离、培养和稳定转染细胞系的建立（包括原代正常间质成纤维细胞和结肠癌间质成纤维细胞、建立稳定上调／下调ＰＧＲＮ表达的ＳＷ４８０细胞）
２．PGRN对间质成纤维细胞的活化作用（结肠癌细胞来源的ＰＧＲＮ对间质成纤维细胞的活化作用；重组ＰＧＲＮ对间质成纤维细胞活化的作用；间质成纤维细胞的基因芯片分析）
３．ＰＧＲＮ与间质成纤维细胞表面ＴＮＦＲ的结合及通过ＥＲＫ通路发挥活化作用（ＰＧＲＮ与间质成纤维细胞编码ＴＮＦＲ的结合；ＰＧＲＮ通过ＴＮＦＲ－ＥＲＫ信号通路对间质成纤维细胞的活化作用）
４． ＰＧＲＮ通过ＴＮＦＲ－ＥＲＫ通路上调间质成纤维细胞ＶＥＧＦ—Ａ表达的分子机制（筛选可能发挥作用的ERK通路下游的核转录因子；阐明PGRN通过ERK信号通路上调VEGF-A的分子机制）
评论：上述的研究内容及研究方案以及项目中的技术路线能验证项目研究者提出的科学问题，研究者为此项目的申请做了部分前期研究，在前期研究的基础上提出自己的科学假说，有一定的逻辑性，且此课题理论依据无论前期研究还是相关文献报道陈述，都比较充分，具有一定的可行性。但是此项目基本上为体外试验，如果能考虑补充动物试验的话，此项目应该更完善。

（四） 申请人的研究能力和研究条件
本项目申请者攻读博士学位期间开始从事干细胞、结肠癌侵袭转移机制的研究，作为共同第一作者发表ＳＣＩ论文一篇（；与本项目第二申请者合作发表ＳＣＩ论文三篇；作为项目负责人主持完成上海交通大学及医学院“博士创新基金”２项；申请者所在单位实验室为山东省肿瘤防治靶向分子研究重点实验室，拥有进行分子生物学研究的设备及仪器，可保证实验顺利完成。
评论：申请者具有一定的研究能力，且具备完成该项目的研究的条件

（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
本项目研究肿瘤发生发展中间质成纤维细胞的激活是否与PGRN介导的TNFR-ERK通路有关，以及此通路在VEGF-A表达中的作用。

二、具体意见
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
项目的核心研究内容源于临床的发现，从临床出发应用试验来解决临床问题科学意义大。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
肿瘤相关间质成纤维细胞在肿瘤恶性生物学行为中有重要作用，本项目拟研究PGRN介导的TNFR-ERK通路在肿瘤中的作用机制，以及此通路在VEGF-A表达中的调控。科学假说明确，创新性强。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
本项目的研究内容和方案合理，技术路线支持科学假说的论证，逻辑性和可行性均很好。

（四） 申请人的研究能力和研究条件
申请人受过良好的科研训练，曾经参与国家科学基金研究，并在SCI杂志发表相关论文，有很大发展潜力。
研究条件完善。

（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
本项目拟研究Progranulin靶向TNFR促进结肠癌间质成纤维细胞活化的作用机制。

二、具体意见
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

微环境在肿瘤进展中发挥极其重要的作用，本研究靶向间质i成纤维细胞，预期结果有一定的科学意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
科学问题明确，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
研究方案合理，科学。已获得大量的前期工作结果，可行性强。

（四） 申请人的研究能力和研究条件
申请人有很好的科研训练，发表了一些高质量的文章。

（五） 其它意见或修改建议

对研究方案的修改意见:

医学科学部

2014年8月15日

中国博士后科学基金资助证书

Certificate of China Postdoctoral Science Foundation Grant

山东大学 王琳琳 博士后研究人员，经专家评审，获得第 59 批中国博士后科学基金面上资助 一 等资助。特颁此证。

This is to certify that has received the –class General Financial Grant from the China Postdoctoral Science Foundation.

博士后编号Postdoctor No.： 153307

资助编号Grant No.： 2016M590640

中国博士后科学基金会

2016 年 5 月 11 日

山东大学获

博士后姓　名	博士后编　号	一级学科	资助等级	资助编号
李延伟	143178	环境科学与工程	一等	201501009
王琳琳	153307	临床医学	一等	201501010
王允山	147751	基础医学	一等	201501011
孙峰	152255	生物学	一等	201501012
张克玉	152090	数学	二等	201502022
路飞	138182	控制科学与控制工程	二等	201502023
李文浩	153894	计算机科学与技术	二等	201502024
石少帅	152250	土木工程	二等	201502025
谢玮	155035	药学	二等	201502026
马万里	142174	应用经济学	三等	201503008
朱立龙	150585	管理科学与工程	三等	201503009
李香梅	147741	工商管理	三等	201503010
汪宙	147743	材料科学与工程	三等	201503011
郑培明	155419	生态学	三等	201503012