

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

王建设 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：

81570468，项目名称：基于小家系鉴定遗传性肝内胆汁淤积症新致病基因及其功能初步分析，直接费用：57.00万元，项目起止年月：2016年01月至2019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.nsf.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.nsf.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	81570468	项目负责人	王建设	申请代码1	H0302
项目名称	基于小家系鉴定遗传性肝内胆汁淤积症新致病基因及其功能初步分析				
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	复旦大学				
直接费用	57.00 万元	起止年月	2016年01月 至 2019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 本研究在前期（国自然在研）课题的新发现的致病性基因突变基础上，希望通过扩大样本和扩展全外显子筛选，渴望能够获得新的致病性基因的出现。</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 家族性胆汁淤积症是一组有遗传因素所导致的先天性疾病，本课题在前期已经发现的一个致病性基因的基础上，延续进行更多致病性基因位点的发掘</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 科学假设明确是在前期工作的延续，创新性一般。由于家族性胆汁淤积症相当复杂，基因方面的研究也不够深入，此研究在前期基础上，进一步丰富可能的致病性基因，是对以往研究很好的补充</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 本研究从家系选择、遗传模式分析、功能性实验三个大的方面开展研究，逐层深入、逻辑性可，前期已经积累33个家系，同时高通量测序模板已经开发完成，对于本研究的开展奠定很好的基础</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人所带领的课题组，近3年来已经发表16篇SCI，同时有一个国自然科学基金在研，前期成果来看课题完成和进度优秀，说明本团队具有很强的科研水平。同时样本收集工作前期已经有一定积累，可立即应用于本科研项目之中，样本量可以得到保证</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 基因缺陷是婴幼儿胆汁淤积症的重要原因，某些类型的胆汁郁积症治疗效果不理想，死亡率较高，其发病机制目前尚不清楚。申请人拟采用二代测序技术通过小家系鉴定遗传病新致病基因的手段，同时检测多种已知及可以致病基因，结合全外显子组测序通过病例-对照验证、功能学实验明确候选基因与胆汁淤积症的关系及机制。本研究期望鉴定遗传性胆汁淤积症新致病基因，并为其他胆汁淤积症治疗提供新的靶向治疗目标。课题组有较强的研究能力，但本项目总体研究方案设计内容过多，筛选范围过广，功能学机制研究过少，项目创新性一般。</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 某些类型的胆汁郁积症治疗效果不理想，死亡率较高，虽某些类型的相关致病基因已有所揭示，但其发病机制仍不清楚。本课题组拟收集50个高度怀疑遗传性肝内胆汁淤积症、但除外已知致病基因的患儿家系，进行Panel筛查及WES检测，期望鉴定遗传性胆汁淤积新致病基因，并寻找新的治疗靶基因。项目以前期研究成果为基础，对已知以外的可能致病基因进行筛查，并进行功能学实验，旨在为研究遗传性胆汁淤积症的发病机理开辟新的研究方向，为产前检查排除</p>					

遗传性胆汁淤积症提供科学依据，具有一定的科学价值和意义。

(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

申请人课题组在以前期研究成果的基础上，应用Panel筛查及WES检测的手段，分析可能的新致病基因，同时进行部分功能学实验验证可能的致病基因的功能，经所选出的基因经过功能学验证后，探讨其与遗传性淤胆行疾病发生的关系。但国际上有类似的研究文章报道，本研究创新性一般。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

实验设计采取的是目前较流行的二代全基因测序，方法较先进，但所筛选基因目标范围过大，可行性方面有一定难度。同时实验设计上机制研究内容过少，具体功能实验设计过为简单，缺乏具体的通路研究，对致病机制的揭示缺乏力度。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

课题组研究能力强，申请者长期进行小儿胆汁郁积症相关疾病的临床及基础研究，曾完成或参与数个自然项目及地区项目，但无高影响因子文章发表。

(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

本项目拟通过收集50个高度怀疑遗传学肝内胆汁淤积症患者的小家系基因分析，从而鉴定遗传性胆汁淤积症新的致病基因，并为胆汁淤积症提供新的治疗靶点。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

本项目具有一定科学价值和科学意义。

(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

本项目拟通过收集50个高度怀疑遗传学肝内胆汁淤积症患者的小家系基因分析，从而鉴定遗传性胆汁淤积症新的致病基因。相关研究尚未报道，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

本项目拟通过收集50个高度怀疑遗传性肝内胆汁淤积症患者的小家系基因分析，从而鉴定遗传性胆汁淤积症新的致病基因。相关研究尚未报道，具有一定的创新性。申请人前期已基于NGS开发检测可疑胆汁淤积致病基因的Panel，并拟结合外显子测序技术进行检测，具有一定的可行性。

(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，具备完成该项目的研究条件。

(五) 其它意见或修改建议

但临床上短期收集遗传性肝内胆汁淤积症患者的样本具有困难，申请人应着重说明。

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2015年8月17日