

Y112

上海市卫生局
青年科研项目申请（合同）书
(2012 版)

项目编号 20124Y074

项目名称 MBD1 调控 RASSF1A 影响胰腺癌细胞凋亡及耐药的实验研究

申请者 许文彦

依托单位 复旦大学附属肿瘤医院



起止年月 2013.1-2014.12

通讯地址 上海市东安路 270 号

联系电话 64175590 邮政编码 200032

手机 13818318407 电子邮箱 xuwenyan07@hotmail.com

填表日期：2012 年 06 月 28 日

上海市卫生和计划生育委员会 科研课题计划任务书

(2015 版)

课题编号: 20154Y0090

课题名称: MDR1/AB1 表观遗传调控 FMP1 表达影响肿瘤细胞增殖及恶性生物学行为的实验研究

起止日期: 2016-01-01 - 2018-12-31

工作单位: 复旦大学附属肿瘤医院

通讯地址: 上海市东安路 270 号

联系电话: 13601828753 邮政编码:

课题负责人: 张波

手机: 13601828753 电子邮箱: zhangbo@fudanmcl.org

填表日期: 2015/6/5

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

秦毅 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：

81502031，项目名称：E-cadherin/SIRT3功能轴调控胰腺癌“上皮间质转化—糖酵解”反馈环路的实验研究，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.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	81502031	项目负责人	秦毅	申请代码1	H1617
项目名称	E-cadherin/SIRT3功能轴调控胰腺癌“上皮间质转化—糖酵解”反馈环路的实验研究				
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 胰腺癌细胞及组织中，EMT和糖酵解之间存在着由E-cadherin/SIRT3功能轴构成的相互调控的反馈环路。</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 糖酵解是一种快速的供能方式，肿瘤细胞为满足其快速分裂增殖的需要，主要依赖糖酵解来供能。因此，糖酵解在肿瘤的恶性进展中发挥着重要的作用，同时，肿瘤恶性进展会进一步要求增强糖酵解的能力。所以糖酵解与肿瘤恶性进展之间存在相互调控的反馈环路理论上是可能的。申请者以E-cadherin/SIRT3功能轴为切入点提出糖酵解和EMT之间存在反馈环路的假说，并进一步证明E-cadherin/SIRT3这一功能轴存在，具有较好的科学价值和意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 提出糖酵解和EMT之间存在相互调节的反馈环路，科学问题较为明确，具有较好的创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 申请者以存在E-cadherin/SIRT3功能轴为切入点来证明糖酵解和EMT之间存在相互调节反馈环路。研究内容及研究方案较为合理，在细胞，动物及人体三个层次上证明E-cadherin/SIRT3功能轴的存在，以及糖酵解和EMT之间的相互调节作用。实验设计较为合理，可行性较好。然而整个实验设计也存在一些小的瑕疵：例如在关于E-cadherin/SIRT3功能轴的具体分子机制方面的设计较为粗糙，只是粗略的提出β-catenin，对于β-catenin具体调控SIRT3的机制方面并未提出任何的假设来验证。其实，β-catenin除了与E-cadherin组成细胞间连接外，其还是启动Wnt信号通路的一个重要参与者，wnt信号通路是否能够调控SIRT3的表达是否值得考虑？</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 申请者具有较好的科研素质及研究能力，前期工作基础尚可，具有较好的研究平台，能够确保项目的顺利进行。</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 该项目拟通过体内外实验研究胰腺癌中EMT与糖酵解之间相互作用的关系，并进一步研究E-cadherin、β-catenin与SIRT3在这一反馈环路中的作用，通过干预这一调控轴实现对抑制胰腺癌侵袭转移。</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 该项目的成功将有助于我们进一步了解胰腺癌侵袭转移的具体机制，并为抑制胰腺癌的侵袭转移提供理论依据，具有很好的科学价值和意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p>					

申请者结合国内外研究现状及前期取得的工作基础，明确提出项目的科学假说。该项目研究的主要内容围绕在EMT与糖酵解这一反馈环路之间的作用并通过干预这一调控轴实现减少胰腺癌侵袭转移的发生，具有创新性。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

项目的研究内容能够证实项目提出的假说，但是在研究方案中申请者未设置明显的对照组。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

申请者具有一定的研究能力，前期取得夯实的工作基础，申请者所在单位具备完成该项目的条件。

(五) 其它意见或修改建议

项目申请者与同单位其他申请者共用同一工作基础。

<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

主要E-cadherin/SIRT3功能轴调控胰腺癌“上皮间质转化—糖酵解”反馈环路的分子机制。
假设：胰腺癌中存在“上皮间质转化—糖酵解”反馈环路且主要通过E-cadherin/SIRT3功能轴调控

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该研究最终能够进一步验证“上皮间质转化—糖酵解”环路的的存在，并初步揭示其发生机理，为抑制胰腺癌转移提供潜在靶点，具有重要的科研价值。

(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

科学假说明确，“上皮间质转化—糖酵解”反馈环路和E-cadherin/SIRT3功能轴的研究思路具有良好的创新性。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究方案具备较强的逻辑性和可行性，理论依据充分，能够验证研究假说。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

申请者前期具有较扎实的工作基础和较强的科研水平，依托单位具备完成该项目的实验条件。

(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

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

虞先濬 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：

81625016，项目名称：胰腺癌外科综合治疗的基础和临床转化研究，直接费用：350.00万元，项目起止年月：2017年01月至2021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。计划书电子文件通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsf.gov.cn>）上传，由依托单位确认后，自然科学基金委进行审核；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。

自然科学基金委接收依托单位提交计划书电子版截止时间为**2016年11月15日16点前**，提交计划书电子修改版截止时间为**2016年11月22日16点前**；计划书纸质版于计划书电子版通过自然科学基金委审核后另行打印（建议双面打印），自然科学基金委接收计划书纸质版截止时间为**2016年11月29日16点前**。

请按照依托单位规定时间，及时将计划书电子版和纸质版先后提交依托单位进行确认审核。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。计划书电子文件和纸质文件内容应当保证一致。

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10月21日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81625016	项目负责人	虞先濬	申请代码1	H1617
项目名称	胰腺癌外科综合治疗的基础和临床转化研究				
资助类别	国家杰出青年科学基金	亚类说明			
附注说明					
依托单位	复旦大学				
直接费用	350.00 万元	起止年月	2017年01月 至 2021年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1>项目名称：胰腺癌外科综合治疗的基础和临床转化研究 申请人：虞先濬 复旦大学附属肿瘤医院</p> <p>申请人主要从事胰腺癌外科基础和临床转化研究。主要研究发表于Ann Surg、Cell Res、Clin Cancer Res、Oncogene、Int J Cancer、Int J Oncol、Sci Rep、Curr Mol Med、BJS等学术期刊，申请人主持3项NFSC面上项目和1项中-德合作项目，入选上海市卫生系统新百人和上海市启明星人才计划，获得明治生命科学杰出奖，获国家发明专利5项。近5年共发表第一作者和通讯作者SCI论文49篇，最高影响因子12.5分，他引527次，取得较好成绩，具有很大的创新潜力。申请人拟在前期工作基础上，进一步申请人拟在前期基础上，继续开展“手术不获益”胰腺癌亚群的识别、分子特征鉴定和临床转化研究，侧重于探讨SMAD4及其下游基因PGK1在这部分患者中的功能和干预价值具有重要科学意义。</p> <p>申请书撰写问题：预算说明书不够详细。此外，申请人每年工作时间不足杰青申请规定的9个月。</p> <p><2>申请者虞先濬从事胰腺癌外科基础和临床转化研究，取得了创新性成绩。阐明了FBW7在胰腺癌的作用机制；建立可预测手术获益性的血清学生物标签，甄别出“手术不获益”的胰腺癌患者亚群。近5年以通讯作者在Cell Res、Clin Cancer Res、Int J Cancer等期刊发表文章。拟深入开展“手术不获益”胰腺癌亚群的分子机制和调控靶点的研究，有比较重要的科学意义和创新性构思。申请者有一定的创新潜力和创新思维，建议资助。</p> <p><3>申请人主要从事胰腺癌外科基础和临床转化研究，在改进术式、规范手术清扫范围、建立可预测手术获益性的血清标签以及代谢特征及分子靶点方面做出了系列工作；近5年来在Ann Surg、Cell Res、Oncogene等发表SCI论文50余篇；作为第一发明人获5项国家发明专利，成果被纳入多部胰腺癌临床指南/共识，为建立胰腺癌外科个体化综合治疗提供了有意义的实验依据。已形成了明确的方向与特色。</p> <p>申请者先后主持国家自然科学基金中德科学中心国际项目以及面上项目3项。提出的工作计划拟聚焦“手术不获益”胰腺癌亚群内的糖代谢通路与驱动基因之间的调控网络，以期进一步确定该肿瘤分子分型和特异性靶点，紧贴了临床胰腺癌诊疗的需求，是原有工作的深入与拓展。</p> <p>建议优先资助。</p> <p><4>申请者长期致力于胰腺癌的临床诊治与基础研究，在临床方面，创新了“胰肠吻合”方法，显著提高了手术安全性；揭示了胰腺癌淋巴转移特性，规范手术清扫范围，并建立了术前可预测胰腺癌手术获益与否的血清生物学标签，可甄别出“手术不获益”的患者。申请者在临床工作的同时，发明了多项与胰腺癌手术相关的手术器械，参与了International Journal of Oncology关于胰腺癌第16组淋巴结清扫以及CA125在胰腺癌中应用的专家共识编写。在基础研究方面，发现手术不获益者代谢相关分子变化显著，其中C-Myc/HIF1a信号通路起重要作用，并证实FBW7是C-Myc/HIF1a的上游分子，其205位氨基酸的磷酸化能显著抑制胰腺癌细胞的增殖和侵袭，C-Myc是唯一可被FBW7T205降解的底物分子，同时也深入研究了其下游的靶点为TXN1P基因。申请者主要以通讯作者发表一系列胰腺癌相关的SCI论文，他引次数较高，表明申请者拥有独立从事临床和科研工作的能力，在今后的研究中主要集中在手术不获益人群，从高代谢状态及与代谢相关的基因作为切入点，有较重要的科学意义和创新性。申请人提出的研究方案详细，逻辑性强，同意资助。</p> <p><5>申请人长期从事胰腺癌的基础与临床研究，在胰腺癌外科手术上，通过术式创新，提出“</p>					

胰肠吻合术”，并规范淋巴清扫范围，提高手术安全性和根治效率。同时通过标记物探索，筛选出能鉴别从手术获益的胰腺癌病人群，并深入研究该亚型胰腺癌的生物学特性和发展机制，指导临床治疗，为胰腺癌精准外科治疗奠定基础。申请人在Ann Surgery和Cell Research等高影响力杂志发表论文多篇，工作创新性和系统性强，建议优先资助。

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2016年10月21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

徐近 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：

81772555，项目名称：FBW7/ARF6调控hENT1的溶酶体途径降解影响胰腺癌对吉西他滨化疗敏感性的机制研究，直接费用：57.00万元，项目起止年月：2018年01月至2021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**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	81772555	项目负责人	徐近	申请代码1	H1617
项目名称	FBW7/ARF6调控hENT1的溶酶体途径降解影响胰腺癌对吉西他滨化疗敏感性的机制研究				
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	复旦大学				
直接费用	57.00 万元	起止年月	2018年01月 至 2021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>本研究拟以多种胰腺癌细胞系（PANC1、MIAPaCa-2）模型、胰腺癌荷瘤裸小鼠模型、临床患者胰腺癌组织样本为对象，采用慢病毒介导目的基因转染、免疫共沉淀、免疫荧光共定位、蛋白质组学、激光共聚焦显微镜、RNA干扰、组织芯片法、免疫组化法、GST - pull-down、以及RT-PCR法检测目的基因表达、Western Blot考察目的蛋白表达等方法，考察和比较泛素连接酶FBW7亚基、囊泡转运蛋白（ARF6）、核苷转运载体（hENT1）对胰腺癌吉西他滨化疗耐药性的影响，探讨和确证“泛素连接酶FBW7亚基可下调（囊泡转运蛋白）二磷酸腺苷核糖基化因子（ARF6），抑制核苷转运载体（hENT1）的细胞膜-溶酶体转位及溶酶体途径降解，形成FBW7/ ARF6/hENT1通路，进而影响胰腺癌对吉西他滨化疗敏感性”的科学假说。研究旨在阐明胰腺癌的吉西他滨耐药性发生相关FBW7/ ARF6/ hENT1通路的分子机制，以期为胰腺癌化疗耐药提供干预和预测的潜在靶点和实验依据。</p> <p>课题在学术思想上具有一定新意，立项依据的阐述具有一定说服力。</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>研究旨在阐明胰腺癌的吉西他滨耐药性发生相关FBW7/ ARF6/ hENT1通路的分子机制，以期为胰腺癌化疗耐药提供干预和预测的潜在靶点和实验依据。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>课题在学术思想上具有一定新意，立项依据的阐述具有一定说服力。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>研究目的明确，前期研究已有一定的工作积累，申请者已采集临床胰腺癌组织样本100例，并已采用免疫组化法对FBW7、ARF6、hENT1 在接受吉西他滨治疗前后组织中的表达情况、以及在体外培养胰腺癌细胞株、胰腺癌裸小鼠模型中，相关基因或蛋白表达及吉西他滨药效学影响以及免疫共沉淀法的相关研究方法进行了预探索，总体研究方案具有一定可行性。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请者受到过良好的科研训练，具有一定的研究工作基础，以往承担国家自然科学基金课题完成情况较好，所在实验室研究条件亦较好。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>不足之处：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 引用的参考文献略显陈旧，申请者对该领域内近年来的研究进展及发展趋势的阐述略显不足。 2. 经费预算的阐述不够明确和具体。 <p><2></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

该项目的主要研究内容为“FBW7/ARF6/hENT1”通路对吉西他滨对胰腺癌化疗敏感性的影响。申请者的假说认为，FBW7通过下调ARF6的表达，抑制hENT1的“细胞膜-溶酶体”转位及溶酶体途径的降解从而影响胰腺癌对吉西他滨的化疗敏感性。该项目旨在为临床上胰腺癌的化疗耐药提供干预和预测的靶点。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

hENT1是影响胰腺癌对吉西他滨化疗敏感性的一个重要分子，项目预期结果是FBW7能够通过溶酶体降解途径影响hENT1的蛋白水平和细胞膜定位，影响胰腺癌对吉西他滨的化疗敏感性，为临床胰腺癌的化疗耐药提供了新的思路。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

本项目科学问题明确，前期数据扎实，首先提出了“FBW7/ARF6/hENT1”信号对胰腺癌化疗耐药的影响，创新性良好。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该项目研究前期研究扎实，内容合理，逻辑清晰，目标明确，相关实验技术成熟，可行性强，可解决关键性问题，达到该项目的研究目标。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

研究队伍人员配置合理，经历过良好的科研训练，工作时间充裕。申请人科研背景较强，关于胰腺癌领域研究经验丰富，研究条件以及经费预算合理，前期工作基础扎实。

（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

本项目是在申请者前期证明hENT1能影响胰腺癌吉西他滨敏感性的基础上，深入研究FBW7通过影响hENT1的蛋白水平及细胞膜定位进而阐明其调控胰腺癌化疗敏感性的机制，同时提出ARF6是介导FBW7调控hENT1细胞膜-溶酶体转位的中间分子的猜想，并提出了“FBW7/ARF6/hENT1”通路影响胰腺癌化疗敏感性这一全新的假设。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

胰腺癌早诊困难，虽然吉西他滨能使患者有部分获益，但容易产生耐药，严重影响了胰腺癌的治疗效果，因此彻底阐明影响胰腺癌化疗效果的因素有重要的临床意义。本项目正是从这一角度出发，深入研究影响吉西他滨转运的hENT1分子，并从分子层面研究其具体机制，凝练出了一个调控胰腺癌基础化疗药物-吉西他滨的新通路，研究的成功有望为胰腺癌化疗效果的改善提供新的思路。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

项目针对胰腺癌吉西他滨化疗敏感性不高这一科学问题，首次提出FBW7/ARF6/hENT1这一信号通路影响胰腺癌化疗的科学假说，较为明确，虽然FBW7、ARF6及hENT1在胰腺癌中均有研究，但三者之间的调控关系尚需进一步明确，因此该研究在假说和研究思路上有很好的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

本项目围绕相关的科学假设提出了详细的实验方案和设想，分别利用动物模型和细胞模型进行科学分析和研究，这些都将是有助于课题的顺利进行。技术路线设计合理，相应实验方法运用准确。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

项目申请人有较强的学术能力，良好的工作基础。在胰腺癌化疗敏感性方面做了大量细致的工作，并在相关杂志如Curr Mol Med发表了研究成果，目前预实验结果已经初步阐明了FBW7/ARF6/hENT1信号通路在影响胰腺癌化疗敏感性中的作用，项目组依托于复旦大学肿瘤医院胰腺肿瘤研究所，条件设备可以支持实验完成。

（五） 其它意见或修改建议

有条件可以尝试应用PDX模型进行动物实验部分研究。

修改意见：

医学科学部

2017年8月17日