



项目编号	201402007	密级	秘密
------	-----------	----	----

## 公益性行业科研专项 项目任务书

项目名称：小儿内镜诊断治疗先天畸形技术规范、标准  
及新技术评价研究

项目负责人：李龙

项目承担单位：首都儿科研究所

项目组织推荐单位：北京市卫生和计划生育委员会

项目起止时间：2014年6月至2017年6月

国家卫生和计划生育委员会科技教育司制

2013年05月

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

汤绍涛 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：

81873848，项目名称：NRG1基因rs2439302C>G通过ErbB3/SOX10信号通路修饰RET基因参与先天性巨结肠症发病机制的研究，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.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。

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**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	81873848	项目负责人	汤绍涛	申请代码1	H0422
项目名称	NRG1基因rs2439302C>G通过ErbB3/SOX10信号通路修饰RET基因参与先天性巨结肠症发病机制的研究				
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	华中科技大学				
直接费用	57.00 万元	起止年月	2019年01月 至 2022年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;</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 科学问题提出合理并有研究基础。</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 基于研究团队对HD长期研究的结果和发表文章看，是一个连续研究项目，预期结果有科学价值。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 科学问题提出是明确的，有一定创新性，因是在自己原来基础上的进一步延伸研究。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 采用的技术是研究患病基因的常用方法，可行性是好的。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人有良好科研基础，对HD也有较多的基础研究已经发表，团队实力也较强。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>&lt;2&gt;</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 该项目拟通过临床HD组织标本、细胞离体培养实验和动物在体实验三个不同层次的研究，阐明NRG1基因rs2439302GG修饰RET基因rs2435357TT 对NRG1蛋白和RET蛋白表达的影响，NRG1基因rs2439302GG位点突变与ErbB3-PI3K-Akt信号通路转录因子SOX10的调控关系，对RET转录活性以及对神经嵴细胞生物学特性等影响。项目科学问题明确，具有一定的科学价值。</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 该项目科学问题较明确，具有一定的科学性和临床意义，对HD疾病的诊治具有一定的临床价值。前期研究基础扎实，预期结果较好。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 在前期研究基础上，该项目基于HD疾病经典的RET基因，继续深入挖掘与RET基因相关的NRG1基因，研究NRG1基因rs2439302GG位点突变与ErbB3-PI3K-Akt信号通路转录因子SOX10的调控关系，对RET转录活性的影响等，该项目涵盖了生物信息学技术、细胞及斑马鱼实验等，研究内容较丰富，具有较好的创新性。科学问题的提出比较合理，具有较好的前期研究基础。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 本项目研究内容及立项依据围绕NRG1基因rs2439302C&gt;G通过ErbB3/SOX10信号通路修饰RET基</p>					

因参与HD疾病的发病机制进行阐述，逻辑严谨，条理清晰，科学问题明确，研究内容丰富，实验方法明确且具有新颖性，尤其肠神经嵴细胞的原代分离、培养、转染等细胞实验及斑马鱼模型构建方法。技术路线简洁、清晰，申请者具有扎实的科研能力。该项目已完成部分预实验，具有较好的可行性及研究价值。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

申报单位科研实力强，具备完成该项目的科研条件。申请者的研究基础较扎实，已具有该技术领域的相关研究经验，科研思维严谨。经费预算合理，跟项目实验内容一致。

(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

先天性巨结肠是由多个因素参与致病的复杂人类遗传病，其中RET是疾病的主效基因，NRG1是新近发现的重要修饰基因。该课题拟在既往研究基础上首先观察NRG1的新snp变异是否通过ErbB3-PI3K/Akt-SOX10通路调控RET蛋白质表达，进而探索这一机制对神经嵴细胞迁移和分化的影响作用以揭示这一崭新通路参与疾病发生的理论基础。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该研究有望明确NRG1基因上的常见变异(rs2439302)通过ErbB3-PI3K/Akt信号通路影响转录因子SOX10募集于RET增强子并引起染色质重塑，进而调节后者的基因转录水平和神经嵴细胞生物学特性的机制，为本病的发病机制研究提供新的思路，具有很强的科学研究价值和临床意义。

(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该课题在充分调研文献和详细分析既往研究结果的基础上形成假说，通过检测NRG1基因上新发现的疾病相关常见变异对基因表达量、蛋白翻译水平及下游PI3K-Akt信号通路关键分子磷酸化水平的影响等多个层次阐明rs2439302 C>G 如何影响NRG1自身及RET的表达和功能参与疾病发生，具有较强的创新性。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

课题组在前期大样本人群研究和斑马鱼模型研究结果基础上提出相应假说，拟通过临床标本、肠神经前体细胞及神经细胞系培养和动物模型三个层次对NRG1调控RET基因表达的具体通路和相关分子机制进行进一步深入探讨，研究内容丰富、清晰，逻辑严密，技术方法合理可行。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

申请人及其所在课题组长期致力于包括先天性巨结肠在内的神经嵴源性疾病和其他复杂畸形疾病的基础和临床研究，建立了多个研究模型，同时积累了丰富的经验，发表了一系列SCI收录文章并获得多个国家发明专利和省事科技进步奖。其所在医院拥有完备的科研条件，应能保证课题的顺利实施。

(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

# 国家自然科学基金资助项目批准通知

## (预算制项目)

曾纪晓 先生/女士:

根据《国家自然科学基金条例》、相关项目管理办法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)决定资助您申请的项目。项目批准号: 82170528, 项目名称: DLK1在SOX10突变相关先天性巨结肠发生中的作用及机制研究, 直接费用: 55.00万元, 项目起止年月: 2022年01月至 2025年12月, 有关项目的评审意见及修改意见附后。

请您尽快登录科学基金网络信息系统(<https://isisn.nsf.gov.cn>), **认真阅读《国家自然科学基金资助项目计划书填报说明》并按要求填写《国家自然科学基金资助项目计划书》(以下简称计划书)**。对于有修改意见的项目,请您按修改意见及时调整计划书相关内容;如您对修改意见有异议,须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

请您将电子版计划书通过科学基金网络信息系统(<https://isisn.nsf.gov.cn>)提交,由依托单位审核后提交至自然科学基金委。自然科学基金委审核未通过者,将退回的电子版计划书修改后再行提交;审核通过者,打印纸质版计划书(一式两份,双面打印)并在项目负责人承诺栏签字,由依托单位科研、财务管理等部门审核、签章并在承诺栏加盖依托单位公章,且将申请书纸质签字盖章页订在其中一份计划书之后,一并报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。纸质版计划书应当保证与审核通过的电子版计划书内容一致。**自然科学基金委将对申请书纸质签字盖章页进行审核,对存在问题的,允许依托单位进行一次修改或补齐。**

向自然科学基金委提交电子版计划书、报送纸质版计划书并补交申请书纸质签字盖章页截止时间节点如下:

1. **2021年10月22日16点:** 提交电子版计划书的截止时间(视为计划书正式提交时间);
2. **2021年10月29日16点:** 提交修改后电子版计划书的截止时间;
3. **2021年11月5日16点:** 报送纸质版计划书(其中一份包含申请书纸质签字盖章页)的截止时间。

4. 2021年11月25日16点：报送修改后的申请书纸质签字盖章页的截止时间。

请按照以上规定及时提交电子版计划书，并报送纸质版计划书和申请书纸质签字盖章页，未说明理由且逾期不报计划书或申请书纸质签字盖章页者，视为自动放弃接受资助；未按要求修改或逾期提交申请书纸质签字盖章页者，将视情况给予暂缓拨付经费等处理。

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

2021年10月12日

## 附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	82170528	项目负责人	曾纪晓	申请代码1	H0301
项目名称	DLK1在SOX10突变相关先天性巨结肠发生中的作用及机制研究				
资助类别	面上项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	广州医科大学				
直接费用	55.00 万元	起止年月	2022年01月 至 2025年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;具体评价意见：</p> <p>一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。          该研究旨在探讨SOX10在人肠道神经嵴干细胞和肠道神经元分化及生物学特性的影响，以及DLK1在人肠道神经元中的表达情况，从而有助于进一步探索先天性巨结肠的发病机制。该项目的选题和研究策略新颖且具有一定的临床意义和创新性。</p> <p>二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。          该研究针对SOX10突变通过DLK1影响肠道神经元发育参与先天性巨结肠发生的关键信号通路和下游基因进行研究，研究目的较为明确。旨在解析人类肠道神经元定向分化的分子调控网络，研究内容重点突出，可以为先天性巨结肠的发病机制和治疗研究提供新的研究思路和靶点。</p> <p>三、请评述申请人的研究基础与研究方案的可行性。          本研究前期已成功构建SOX10突变病人来源的诱导多能干细胞系，建立了人诱导多能干细胞经由肠道神经嵴干细胞分化为ENs的高效诱导体系，为寻找SOX10通过DLK1影响人肠道神经元分化成熟的通路研究提供了重要的技术保障。项目整体研究方案技术路线清晰，实验设计合理，对关键问题给予了解决方案，具有一定可行性。本课题研究团队实验功底较强，团队成员分工明确，且前期工作基础扎实，具有较强的可行性。</p> <p>四、其他建议</p> <p>&lt;2&gt;具体评价意见：</p> <p>一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。          SOX10作为一种转录因子，以往研究发现在肠神经发育过程中起到重要作用，申请人拟通过研究SOX10/DLK1通路在肠神经发育过程中的作用揭示巨结肠的发病机制，并通过上调DLK1观察是否具有治疗作用，具有创新性。</p> <p>二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。          该项目有望解释SOX10-DLK1轴调控人肠道神经元分化的作用和分子机制，通过本项目的实施，不仅有助于解析人肠道神经元定向分化的网络机制，也可能为先天性巨结肠症的发病机制和治疗提供的新的研究思路和靶点，具有重要科学价值。国内外研究现状及动态分析部分，提到DLK1在肠神经元中无明显表达，其是否会与巨结肠发病相关值得思考。</p> <p>三、请评述申请人的研究基础与研究方案的可行性。          申请人长期从事神经嵴与肠道神经元相关疾病的体外模拟及发病机制研究和基因编辑研究，有丰富的科学研究经验，发表了高质量的研究论文，但主持研究国基金项目经验不足。研究思路较为清晰，目标明确，研究方案能够解决提出的科学问题。</p> <p>四、其他建议          无</p> <p>&lt;3&gt;具体评价意见：</p>					

一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。  
本课题以前期建立的人多能肝细胞诱导分化体系研究了SOX10对人ENs发育的影响，并通过高通量测序筛选出受SOX10调控的下游基因DLK1，进而应用多种较为先进成熟的实验方法进行了验证，具有较强的新颖性与独特性。

二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。  
该项目具有较高的科学价值，该课题的顺利开展有助于理解人ENs定向分化的分子调控网络。同时该课题采用了多种前沿的研究技术与方案，对肠神经系统发育相关疾病的研究具有借鉴意义。

三、请评述申请人的研究基础与研究方案的可行性。  
项目申请人研究基础扎实，前期研究结果可信。据此提出的科学假说预期可行，研究方案合理，且充分的利用了本领域内前沿的研究技术。

四、其他建议  
无

修改意见：

医学科学部  
2021年10月12日