

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

滕飞 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：

81702923，项目名称：超级增强子调控GATA4对肝癌循环肿瘤细胞恶性生物学行为的作用机制研究，直接费用：20.00万元，项目起止年月：2018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.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	81702923	项目负责人	滕飞	申请代码1	H1606
项目名称	超级增强子调控GATA4对肝癌循环肿瘤细胞恶性生物学行为的作用机制研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	中国人民解放军第二军医大学				
直接费用	20.00 万元	起止年月	2018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 肝细胞癌易形成循环肿瘤细胞（CTC），是导致继发转移的关键。但CTC失巢进入循环存活并种植形成转移灶的机制尚不明了。前期研究者通过肝癌CTC-3D培养发现，CTC存在增殖和侵袭能力迥异的两种类型即多细胞（MC）和寡细胞型（OC）；单细胞测序发现GATA4分子在MC中特异性高表达。通过ChIP-Seq发现GATA4上游存在活跃的超级增强子（SEs），可能与GATA4异常高表达及MC的侵袭性密切相关。</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 本课题拟研究SEs调控GATA4及其与肿瘤恶性生物学特性形成的分子机制；通过CRISPRi/a技术干预SEs活性，研究GATA4表达与CTC表型、抗失巢凋亡和克隆形成等功能的关系，分析GATA4顺式元件和下游基因对CTC继发成瘤的影响。采用3D培养体系及体内成瘤实验研究SEs调控GATA4对肿瘤侵袭性的影响，从新的角度阐明CTC异质性的分子机理，以期发现针对HCC转移治疗的新靶点和方法。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 科学问题或假说明确，具有创新性</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究内容、研究方案及所采用的技术路线能验证所提出的科学问题或假说</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人的研究能力（研究经历、水平等方面）具备完成该项目的研究条件（材料、样本、设备等）</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 该课题在前期发现肝癌循环肿瘤细胞（CTC）异质性差异并初步鉴定GATA4分子与CTC成瘤能力相关性的基础上拟进一步分析GATA4基因H3K27ac修饰调节肝癌CTC细胞干性与转移能力的机制</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 从肿瘤干细胞与肿瘤转移角度解析肝癌血行转移的相关机制</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 课题研究内容主要针对GATA4基因H3K27ac修饰与肝癌CTC细胞的成瘤与转移开展工作，主要目的在于阐明H3K27ac修饰促进GATA4表达于肝癌CTC细胞是促进肿瘤转移的关键步骤，关键科学问题在于建立肝癌CTC细胞研究模型并解析H3K27ac修饰促进GATA4表达的相关机制。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p>					

研究方案针对肝癌CTC细胞的体外模型，GATA4基因H3K27ac修饰与肿瘤的成瘤与转移设计了科学合理的实验内容。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

申请人前期开展了肝癌CTC分型与体外培养的相关工作，为课题的进一步实施建立了基础。

(五) 其它意见或修改建议

前期工作扎实，研究设计科学合理，能够提供潜在的肝癌转移抑制靶点。

<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

循环肿瘤细胞(CTC)的形成是肝细胞肝癌(HCC)易于复发的关键因素。该项目拟研究超级增强子调控GATA4及其与肿瘤恶性生物学特性形成之间的关系，从新的角度阐明CTC异质性的分子机理。申请者根据前期研究结果和相关文献报道推测，多细胞型CTC中异常高表达的GATA4可能与CTC的恶性生物学行为的产生和维持密切相关，而GATA4上游的超级增强子可能调控GATA4的表达并决定CTC的表型和种植能力。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

循环肿瘤细胞(CTC)的形成是肝细胞肝癌(HCC)易于复发的关键因素。该项目拟研究超级增强子调控GATA4及其与肿瘤恶性生物学特性形成之间的关系，从新的角度阐明CTC异质性的分子机理。该研究有可能发现针对CTC转移治疗的新靶点，从而为肝癌的复发转移治疗提供新的思路。因此，该研究有较好的科学价值及重要的临床意义。

(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

申请者根据前期研究结果和相关文献报道推测，多细胞型CTC中异常高表达的GATA4可能与CTC的恶性生物学行为的产生和维持密切相关，而GATA4上游的超级增强子可能调控GATA4的表达并决定CTC的表型和种植能力。该课题的假说明确并有很好地创新性。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该项目研究内容详实，方法先进，思路清晰，研究内容、研究方案及所采用的技术路线能够很好地验证所提出的假说，方法的逻辑性强并切实可行。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

申请者有良好的相关工作基础及较强的科研能力，具备完成该项目的研究条件。

(五) 其它意见或修改建议

修改意见：

医学科学部

2017年8月17日