

# 国家自然科学基金资助项目批准通知

## (预算制项目)

乐琬 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: 82373420, 项目名称: SHH-YTHDF2-GABA能信号轴促SHH亚型髓母细胞瘤生长转移的机制研究和靶向治疗探索, 直接费用: 49.00万元, 项目起止年月: 2024年01月至 2027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://grants.nsfc.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://grants.nsfc.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. **2023年9月7日16点:** 提交电子版计划书的截止时间;
2. **2023年9月14日16点:** 提交修改后电子版计划书的截止时间;
3. **2023年9月21日:** 报送纸质版计划书(一式两份,其中一份包含申请书纸质签字盖章页)的截止时间。
4. **2023年10月7日:** 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，逾期不报计划书或申请书纸质签字盖章页且未说明理由的，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

2023年8月24日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	82373420	项目负责人	乐琬	申请代码1	H1823
项目名称	SHH-YTHDF2-GABA能信号轴促SHH亚型髓母细胞癌生长转移的机制研究和靶向治疗探索				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	南京医科大学				
直接费用	49.00 万元		起止年月	2024年01月 至 2027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。</p> <p>髓母细胞癌（MB）是最常见的儿童小脑恶性肿瘤，严重影响人类生命健康。约30%的MB属于SHH亚型（SHH-MB），由SHH通路组成性激活所致。该疾病的分子机制并不十分清楚。申请者前期研究发现，RNA的m6A甲基化失调是SHH-MB的重要促癌机制，可能与SHH诱导的m6A阅读器YTHDF2的表达和功能失调有关，进而导致GABA受体表达下调。前期结果提示，YTHDF2在应答SHH信号并改写MB细胞转录组的过程中发挥核心作用，将是SHH-MB治疗的重要靶点。因此，该项目以RNA的m6A甲基化失调为突破口，探索SHH-MB患者的靶向治疗新途径，科学问题“聚焦前沿，独辟蹊径”。</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。</p> <p>申请人项目所关注的问题具有一定的科学价值，对肿瘤靶向治疗及m6A调控靶基因相关前沿领域具有潜在的重要的贡献。</p> <p>三、请评述申请人的研究基础与研究方案的可行性。</p> <p>申请人具有一定的研究基础，研究方案基本合理、可行。</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。</p> <p>该申请项目前期预实验结果发现，RNA的m6A甲基化失调是SHH-MB的重要促癌机制，可能与SHH诱导的m6A阅读器YTHDF2的表达和功能失调有关，并发现SHH-MB中GABA-A型受体亚基普遍低表达，据此提出假说：SHH稳定YTHDF2蛋白，后者通过m6A修饰调控GABA能信号转导促进SHH-MB进展。该申请项目关注SHH-MB肿瘤的转录后病因学，以RNA的m6A甲基化失调为突破口，探索SHH-MB患者的靶向治疗途径，具有一定新颖性。</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。</p> <p>近年来关于髓母细胞瘤多组学研究发现MB的基因变异和异常DNA甲基化频率低于其他实体瘤，DNA水平的遗传变异不能完全解释MB的发病机制，从这个角度讲，申请人所申请的项目关注转录后病因学，探索SHH-MB复杂的发病机制，为MB治疗提供新的治疗思路，具有一定的科学价值。</p> <p>三、请评述申请人的研究基础与研究方案的可行性。</p> <p>申请人长期从事SHH信号转导和髓母细胞瘤发生发展的研究，主持过国家基金，具有完成课题的研究背景。研究方案可行。</p> <p>四、其他建议</p> <p>&lt;3&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。</p>					

该研究利用MB临床标本和实验动物模型，运用多学科技术手段，研究RNA的m6A阅读蛋白在应答SHH信号并改写MB细胞转录组的核心作用及内在机制，通过分析SHH调控YTHDF2蛋白功能的机制来解析SHH-MB进展的可能，对探索SHH-MB的多靶点治疗有积极的科学意义。立题新颖，科学假说合理。

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。

该研究聚焦SHH-YTHDF2-GABA受体轴，研究其在髓母细胞瘤（SHH型）生长，转移和肿瘤微环境响应中的调控作用和机制，有较强的科学价值。采用的研究方法也可以比较合理地分析提出的科学问题。该研究对髓母细胞瘤进展机制及的靶向治疗有潜在科学贡献。

三、请评述申请人的研究基础与研究方案的可行性。

项目前期工作基础扎实，已有部分阶段性结果，研究方案合理可行，逻辑清晰。申请人此前的研究工作成果优秀，反应了较强的设计和组织科学研究的能力。相关实验平台充分，可以保证项目顺利实施。

四、其他建议

修改意见：

医学科学部

2023年8月24日