

国家自然科学基金资助项目批准通知

(预算制项目)

柏兵 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: 82472333, 项目名称: 阿尔茨海默病APP蛋白 β -C末端片段通过RAB9A引起早期内存体肿胀的分子机制与临床价值研究, 直接费用: 49.00万元, 项目起止年月: 2025年01月至 2028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. **2024年9月9日16点:** 提交电子版计划书的截止时间;
2. **2024年9月16日16点:** 提交修改后电子版计划书的截止时间;
3. **2024年9月23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. **2024年10月8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

2024年8月23日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	82472333	项目负责人	柏兵	申请代码1	H2601
项目名称	阿尔茨海默病APP蛋白β-C末端片段通过RAB9A引起早期内吞体肿胀的分子机制与临床价值研究				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	南京大学				
直接费用	49.00 万元		起止年月	2025年01月 至 2028年12月	
<p>通讯评审意见：</p> <p><1>具体评价意见：</p> <p>一、请评述申请项目研究思想的创新性。请详细阐述判断理由。</p> <p>该项目基于申请人前期蛋白组学实验结果，发现RAB9A与APP蛋白结合，并基于预实验，提出了AD脑组织中APP被β-secretase切割过度产生的B-CTF与晚期内吞体上的RAB9结合干扰了正常情况下早期内吞体通过APPIRAB9与晚期内吞体融合的过程，为AD早期内吞体肿胀提出了新颖的解释，具有很好的独特性和创新性。</p> <p>二、请评述申请项目所提出科学问题的价值以及对相关前沿领域的贡献。</p> <p>申请人基于前期组学及实验验证，针对AD中早期内吞体肿胀这一重要现象提出了新的分子解释，具有较强的科学探索价值。此外，本项目旨在探明临床脑脊液与血清β-CTFRAB9A复合物水平是否具有AD早期临床标志物价值，可以为老年人的早期筛查AD提供潜在分子标志物，且对于AD的早期干预有重要临床意义。因此，本项目有较大的科学价值。</p> <p>三、请评述该申请项目的研究基础与可行性；如有可能，请对完善研究方案提出建议。（如果申请项目提出的创新点特别突出，可以弱化对研究基础的考虑）</p> <p>申请人长期利用蛋白质谱研究AD分子标志物，已发表多篇高水平代表作，本项目拟在国内外研究和本团队研究的基础上，对新的分子机制展开探讨。研究方案逻辑性强，立项依据充分，目标明确，且实验方案完备，可行性高。</p> <p>四、其他建议</p> <p>无。</p> <p><2>具体评价意见：</p> <p>一、请评述申请项目研究思想的创新性。请详细阐述判断理由。</p> <p>项目申请者通过TMT-LC-LC-MS/MS的蛋白质谱检测技术，完成了迄今为止规模最大的AD人脑组织超深度APP蛋白互作组学分析，并发现晚期内吞体上负责调节蛋白在不同细胞囊泡之间转运的RAB9A是APP的主要结合蛋白之一。这一工作意义重大，为AD领域里APP的研究提供了重要数据资源。同时申请者发现AD早期的早期神经元内吞体肿胀这一重要现象的分子机制，为AD的早期干预提供治疗靶点，除此之外，发现AD早期的潜在分子标志物，为老年人群的早期常规筛查提供简便有效的方法，创新性佳。</p> <p>二、请评述申请项目所提出科学问题的价值以及对相关前沿领域的贡献。</p> <p>该项目紧紧围绕目前领域中前沿问题与研究热点，在大量前人研究与团队自己的工作基础上，对新的分子与机制与临床应用价值展开探讨，有很强的科学性与独特性，为AD的发病机制、治疗靶点、以及分子标志物提供重要的线索，从根本上控制AD这一日益棘手的社会难题。</p> <p>三、请评述该申请项目的研究基础与可行性；如有可能，请对完善研究方案提出建议。（如果申请项目提出的创新点特别突出，可以弱化对研究基础的考虑）</p> <p>该项目申请人研究经验丰富，前期预实验基础扎实，实验设计合理可靠，从人脑，鼠脑，细胞不同层面探索了科学问题，逻辑严谨，在假说的关键步骤均有可靠预实验结果支持，可行性较高。</p>					

四、其他建议

<3>具体评价意见:

一、请评述申请项目研究思想的创新性。请详细阐述判断理由。

Aβ肽段与高度磷酸化的Tau蛋白是AD的典型病理成分，APP突变可使Aβ生成减少，并与早期内吞体肿大异常有关，APP产生的C肽末端，也与内吞体调节异常有关，申请人前期在蛋白水平上对脑组织、脑脊液与外周血进行了全面系统的研究，申请人发现RAB9A的丰度最高，并且该蛋白在脑组织的分布与AD的主要易损区类似，由于AD的不可逆性，在早期发现其生物标志物有重要的临床意义，申请人提出APP的C-末端片段与RAB9复合物有潜在的分子标志物风险，提出了较为完善的探索APP所产生的β-CTF与RAB9结合对内吞体过程的影响，同时采用人脑组织样本进行检测，具有较强的科学价值和临床意义。

二、请评述申请项目所提出科学问题的价值以及对相关前沿领域的贡献。

该项目立意新颖，有重要科学价值和探索性。申请者通过较为详细的分析，阐述了所要研究问题的关键，提出的项目具有很好的创新性。研究内容和方案总体较好，具体可行，研究基础、条件较好，研究队伍具备，项目组具有较好的工作基础。

三、请评述该申请项目的研究基础与可行性；如有可能，请对完善研究方案提出建议。（如果申请项目提出的创新点特别突出，可以弱化对研究基础的考虑）

- 1. 临床样本组织的纳排标准需详细说明；
- 2. 实验分组需明确，具体说明利用哪种小鼠原代神经元进行内吞调节检测；
- 3. APP与RAB9A结合位点需明确，明确RAB9A的结合结构域；
- 4. 模型小鼠脑组织体积及形态改变需完善；
- 5. 促进内吞体异常的始动因素是什么，申请人所阐述的通路是否有正反馈逐渐加速变化的过程，应进一步表述。

四、其他建议

修改意见:

医学科学部

2024年8月23日