

国家自然科学基金资助项目批准通知

曹广义 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》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：32000563，项目名称：KHDC3L通过抑制GATA3调控人类早期胚胎上胚层细胞命运的研究，直接费用：24.00万元，项目起止年月：2021年01月至2023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.nsfc.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，须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

电子版计划书通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，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，打印纸质版计划书（一式两份，双面打印），依托单位审核并加盖单位公章，将申请书纸质签字盖章页订在其中一份计划书之后，一并将上述材料报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。电子版和纸质版计划书内容应当保证一致。**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。**

向自然科学基金委补交申请书纸质签字盖章页、提交和报送计划书截止时间节点如下：

1. **2020年10月14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. **2020年10月21日16点**：提交电子修改版计划书的截止时间；
3. **2020年10月28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. **2020年11月18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
2020年9月18日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	32000563	项目负责人	曹广义	申请代码1	C120101
项目名称	KHDC3L通过抑制GATA3调控人类早期胚胎上胚层细胞命运的研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	中山大学				
直接费用	24.00 万元	起止年月	2021年01月 至 2023年12月		
通讯评审意见： <1>具体评价意见： 一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 早期胚层发育分化是重要的胚胎事件。 KHDC3L基因突变是遗传性葡萄胎的一个重要因素。 申请人假设KHDC3L通过抑制GATA3 实现人早期胚胎上胚层命运决定。 这种上胚层表达的KHDC3L与滋养外胚层GATA3相互拮抗实现两种不同命运细胞决定，形成，维持的机制对于了解早期胚胎分化具有重要意义。 其中的调控细节， 尤其是各自下游介导因子的发掘， 对于解析这两个胚层的诱导特化均是非常重要的研究方向。 二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。 申请人在以前的研究中接受了较好的训练， 在PNAS 以共同第一作者发表一篇有关卵母细胞稳态的文章。研究前期基础翔实，研究方案可行。 三、其他建议 <2>具体评价意见： 一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 该项目研究KHDC3L通过抑制GATA3的表达来调控上胚层细胞命运的作用和机制。此工作有一定的创新性，有助于加深对早期胚胎细胞谱系分化的分子机制的理解，有一定的科学意义。 二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。 申请人有较好的教育与科研背景。申请书的研究方案设计较合理，有一定的可行性。申请书需改进之处：（1）KHDC3L只抑制GATA3, 而不抑制其他滋养层marker（如Cdx2）的表达吗？（2）申请书中KHDC3L如何抑制GATA3或其他滋养层marker的机制研究不够深入。（3）申请人完全依赖hESC体外分化的体系验证KHDC3L促epiblast形成，抑制TE分化的功能。建议在体外培养的胚胎中验证这些功能。（4）研究内容5“KHDC3L调控人类早期胚胎发育谱系分化的机制探讨”，第2）、3）和4）部分，只是分析单细胞转录组数据，缺乏对机制的研究。“将从蛋白结构进行分析KHDC3L和SCMC复合体组成元素相互作用的可能”，这不是已经被证明了吗？申请书中写到“已知KHDC3L被确认为SCMC的主要组成元素之一。而且证明此点，对机制研究也没有帮助。 三、其他建议 无。 <3>具体评价意见： 一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 KHDC3L突变和双亲完全性葡萄胎的发生密切相关，但是对于KHDC3L突变导致临床上常见的复发性葡萄胎的病因和分子机制尚没有合理解释。滋养层细胞增生、上胚层完全缺失是完全性葡萄胎的典型特征，这些提示人类早期胚胎发育谱系分化出现异常。本课题将集中于KHDC3L在人类早期胚胎发育谱系分化的关键节点，借助新型人类多能干细胞，干细胞合成胚胎等工具，探究KHDC3L突变是否影响了人类ICM/TE和EPI/PrE细胞谱系的分化，寻求KHDC3L突变导致人类葡萄胎疾病发生的机制，为临床诊断、治疗复发性葡萄胎，以及优生优育提供参考，具有重要的科学意义。					

二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。
申请人及其所在课题组在干细胞及早期胚胎研究方面，具备了较为丰富的研究经验和实验技能，为课题的顺利实施提供了保障，此外，项目研究方案合理，可行性较强。

三、其他建议

<4>具体评价意见：

一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。
KHDC3L的突变可能与葡萄胎发生密切相关，但是其分子机制还不清楚，本项目准备研究KHDC3L在人类早期胚胎上胚层细胞命运中的作用，同时可能建立人类葡萄胎发病细胞模型并揭示人类葡萄胎发生的分子机制，项目具有创新性和重要研究价值，可能对研究领域产生一定影响。

二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。
项目研究目标明确，设计基本合理，研究内容适度，重点突出，申请人受到过较好的科研训练，取得了不错的研究成果，本项目前期有一定的基础，项目可行。

三、其他建议

<5>具体评价意见：

一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。
葡萄胎是常见的妊娠期滋养层疾病，研究显示KHDC3L突变与双亲完全性葡萄胎的产生密切相关。该研究拟建立并利用naïve hPSCs诱导滋养层干细胞，naïve hPSCs合成上胚层和羊膜腔等仿真模型，探究复发性葡萄胎发生的关键基因KHDC3L以何种方式调控早期胚胎上胚层细胞命运，及其细胞谱系分化的分子机制，具有很好的创新性，本研究的开展有望为临床诊治KHDC3L突变导致的葡萄胎提供理论依据。申请人受到了良好的科研训练，具备很好的研究基础，前期研究在PNAS等杂志发表相关研究结果。围绕本研究，申请人已经开展了大量的前期研究并获得了丰富的初步研究结果，为本课题的进一步开展奠定了坚实的基础。本研究创新性和可行性均高。
二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。
研究方案可行性高，申请人已具备很好的研究基础。

三、其他建议

修改意见：

生命科学部

2020年9月18日