

# 国家自然科学基金资助项目批准通知

## (预算制项目)

秦亮 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: 32570904, 项目名称: 低氧信号调控染色质开放在促进前列腺癌内源性雄激素合成中的作用机制研究, 直接费用: 50.00万元, 项目起止年月: 2026年01月至 2029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. **2025年9月5日16点:** 提交电子版计划书的截止时间;
2. **2025年9月12日16点:** 提交修改后电子版计划书的截止时间;
3. **2025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. **2025年10月9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

2025年8月27日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	32570904	项目负责人	秦亮	申请代码1	C0708
项目名称	低氧信号调控染色质开放在促进前列腺癌内源性雄激素合成中的作用机制研究				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	上海交通大学				
直接费用	50.00 万元		起止年月	2026年01月 至 2029年12月	
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;具体评价意见：</p> <p>一、请评述该申请项目是否面向经济社会发展需要或国家需求背后的基础科学问题。请详细阐述判断理由。</p> <p>项目针对内源性雄激素合成在去势抵抗前列腺癌中的作用，提出低氧通过CAFs产生乳酸、提高癌细胞组蛋白乳酸化水平，增强AKR1C3表达、促进雄激素合成；拟分析该机制及寻找乳酸代谢、转运及组蛋白乳酸化的调控分子作为治疗靶点。创新性明显。</p> <p>二、请评述申请项目所提出的科学问题的创新性与预期成果的科学价值。</p> <p>项目所提出的科学问题（低氧通过CAFs产生乳酸、提高癌细胞组蛋白乳酸化水平，增强AKR1C3表达、促进雄激素合成）有明显创新性；预期成果有重要科学价值。</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。</p> <p>项目在研究本课题关键问题（低氧通过CAFs产生乳酸、提高癌细胞组蛋白乳酸化水平，增强AKR1C3表达）涉及的既往成果和技术方面有良好基础与可行性。</p> <p>四、其他建议</p> <p>&lt;2&gt;具体评价意见：</p> <p>一、请评述该申请项目是否面向经济社会发展需要或国家需求背后的基础科学问题。请详细阐述判断理由。</p> <p>前列腺癌去势抵抗机制的研究是面向经济社会发展需要或国家需求的重要科学问题。项目进行低氧信号调控染色质开放在促进前列腺癌内源性雄激素合成中的作用机制研究，旨在为前列腺癌去势抵抗寻找新的靶点提供依据，有一定的探索意义。但是低氧信号调控染色质开放和AKR1C3介导的前列腺癌去势抵抗这两个科学问题的关联性不强，即前列腺癌内源性雄激素合成是否是由于低氧乳酸代谢所致，需要更多的证据。科学假说不充分，研究对学科的贡献不显著。</p> <p>二、请评述申请项目所提出的科学问题的创新性与预期成果的科学价值。</p> <p>AKR1C3在去势性前列腺癌中的作用研究较多，创新性有限。项目假说：低氧通过CAFs产生乳酸，并提高癌细胞组蛋白乳酸化，进而增强AKR1C3的表达，以促进雄激素合成；这两个科学问题的内在联系不强；另外，乳酸是否上调前列腺癌细胞染色质的开放性需要前期工作的支持。项目的立题依据需要加强，预期成果的科学价值需要提高。</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。</p> <p>1. 项目有一定前期工作，虽然提供了低氧（乳酸）可能与（AKR1C3介导）激素合成有关，但是缺少机制或调控特异靶点；特别是缺少去势（激素变化）是低氧和乳酸生成的原因的直接证据。</p> <p>2. 项目的可行性需要加强。实际上，AKR1C3在去势条件下高表达和AKR1C3在低氧条件下高表达是两个不同的问题；去势（激素变化）通过激素受体信号或其他反馈信号的对激素生成信号的调节作用会远远超过低氧（乳酸）代谢信号的作用。另外，CAFs产生乳酸微环境的原因是否是与去势因素有关，也缺少直接证据。</p> <p>3. 此外实验设计也需要提高，例如，低氧信号调节组蛋白乳酸化修饰后如何特异性调节AKR1C3</p>					

的染色质开放，缺少系统的实验设计。

四、其他建议

建议完善立题依据，加强前期工作，强化科学假说。

<3>具体评价意见：

一、请评述该申请项目是否面向经济社会发展需要或国家需求背后的基础科学问题。请详细阐述判断理由。

雄激素代谢在去势抵抗性前列腺癌中扮演着关键角色，且低氧是包括前列腺癌在内多种肿瘤的重要特征，然而，低氧如何调节雄激素代谢，进而在CRPC进展中的调节机制知之甚少。本项目聚焦低氧引起组蛋白乳酸化上调这一非 HIF 途径，如何通过乳酸调控雄激素代谢及前列腺癌去势抵抗，同时，探究乳酸代谢、转运，及组蛋白乳酸化相关蛋白在前列腺癌治疗方面的潜在价值，该研究对理解前列腺癌的去势抵抗具有理论和潜在临床价值。

二、请评述申请项目所提出的科学问题的创新性与预期成果的科学价值。

本项目聚焦一条非HIF 途径的低氧调控通路，在预实验基础上提出，在肿瘤低氧微环境中，低氧通过促进CAF糖酵解产生乳酸，进而转入癌细胞，后者通过提高KAT8介导的组蛋白乳酸化，增强AKR1C3 的表达以促进雄激素合成，从而促进癌细胞的去势抵抗。 本研究立题预实验依据充分、具体，立题有较为明显的理论创新性，研究内容充实，该研究将对阐明晚期前列腺癌去势抵抗的机制具有重要意义。

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。

项目结合不同分期的临床单细胞测序数据，靶向代谢物检测、空间转录组及前列腺癌类器官等分析，有较为充实有据的预实验基础，提出的项目理论基础和实验方案总体可行，而且结合类器官与转基因小鼠模型，为项目的体内验证奠定了重要基础；申请人有良好的科研经历和踏实的工作基础。

建议：1. 研究内容第一部分中需要考虑低氧条件下，探究乳酸改变对AKR1C3表达及雄激素合成的影响；2. 在探究低氧如何通过促进CAFs 中乳酸合成及向癌细胞转运调控AKR1C3的表达这一部分内容中，需要从肿瘤微环境角度，排出低氧通过促进其他微环境细胞乳酸的产生而调控肿瘤中雄激素的合成。

四、其他建议

修改意见：

生命科学部

2025年8月27日