

## 提名国家自然科学基金候选项目公示

我单位拟通过中国科学院提名下列项目申报 2020 年度国家自然科学基金，特进行公示。公示期：2020 年 1 月 2 日至 2020 年 1 月 9 日，公示期内如对公示内容有异议，请您向科技处反映。

联系人及联系电话：谭月，64889881

### 项目名称：

癌变重编程和 NK 细胞免疫调控肝癌发生的分子机制

### 候选单位：

中国科学院生物物理研究所

### 候选人（含排序）：

范祖森，王硕，王彦英，朱平平，杜颖

候选项目详细情况详见附件：项目名称、提名者及提名意见、项目简介、代表性论文专著目录、主要完成人情况。

单位（盖章）：中国科学院生物物理研究所

2019 年 12 月 30 日





# 国家自然科学奖提名书

(2020年度)

## 一、项目基本情况

学科评审组：基础医学组

序号：

编号：602-2016

提名者		中国科学院		
项目名称	中文名	癌变重编程和NK细胞免疫调控肝癌发生的分子机制		
	英文名	The molecular mechanisms of tumorigenesis of hepatocellular carcinoma regulated by oncogenic reprogramming and NK cell immunity		
主要完成人		范祖森(中国科学院生物物理研究所), 王硕(中国科学院生物物理研究所), 王彦英(中国科学院生物物理研究所), 朱平平(中国科学院生物物理研究所), 杜颖(中国科学院生物物理研究所)		
学科分类名称	1	肿瘤免疫学	代码	3206710
	2		代码	
	3		代码	
任务来源		863计划, 部委计划, 国家自然科学基金		
<p>具体计划、基金名称和编号：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 国家高技术研究发展计划(863计划), 原发性肝癌固有免疫耐受基因谱的筛选鉴定及对疾病的早期预警研究, 2006AA02Z4C9</li> <li>2. 国家自然科学基金委重点项目, 肿瘤杀伤SET蛋白复合体的鉴定、功能与结构研究, 30830030</li> <li>3. 国家自然科学基金委面上项目, NK细胞颗粒酶M抗肿瘤的分子机制研究, 30772496</li> <li>4. 国家自然科学基金委面上项目, 颗粒溶素抗肿瘤作用研究, 30972676</li> <li>5. 国家杰出青年科学基金, 免疫细胞抗肿瘤机制, 30525005</li> <li>6. 中国科学院百人计划, 肝癌的肿瘤免疫机制研究</li> </ol>				
<p>已提交的科技报告编号：</p> <p>400011120--2010CB911902/01</p> <p>400011120 -- 2006AA02Z4C9/</p>				
项目起止时间		起始：2004年7月1日	完成：2016年12月31日	

国家科学技术奖励工作办公室制



## 二、提名意见

(适用于提名机构和部门)

提名者	中国科学院		
通讯地址	北京市西城区三里河路52号404房间 发展规划局	邮政编码	100864
联系人	李陞	联系电话	010-68597457
电子邮箱	libi@cashq.ac.cn	传真	010-68597457

### 提名意见：

中国肝癌病人的发病率居世界之首，尚没有特效药物和有效的治疗手段，发现肝癌新标志物和揭示肝癌的发病机制是肝癌防治的迫切需要。该项目组长期致力于肿瘤免疫和肝癌发生机制的研究，历经10余年的努力，系统地揭示了癌变重编程和NK细胞免疫低下促进肝癌发生的分子机制。主要贡献包括：1) 揭示了非编码RNA lncTCF7、lnc-Catm、lncBRM诱导肝癌癌变重编程和肝癌干细胞自我更新的分子机制；2) 揭示了新基因Zic2和C8orf调控肝癌癌变重编程的新机制；3) 揭示了自噬调控细胞重编程的分子机制；4) 发现肝癌组织NK细胞免疫低下，揭示了NK细胞免疫抗肿瘤的分子机制。这些成果极大地推进了人们对肝癌发生机制的理解，新发现的肝癌标志物为肝癌的防治提供了重要的理论依据和临床意义。

该项目相关成果获北京市科学技术奖一等奖(2018)、北京市科学技术奖三等奖(2009)、谈家桢生命科学创新奖(2014)等。项目组成员获得基金委“杰出青年”基金、“优秀青年”基金、创新群体首席科学家等。范祖森研究员受邀国际及国内大会报告40余次，曾作为国际免疫学大会的分会主席，研究成果得到国际同行的高度关注和认可，具有重要的国际影响力。

提名该项目为国家自然科学奖二等奖。

声明：本单位遵守《国家科学技术奖励条例》及其实施细则的有关规定，承诺遵守评审工作纪律，所提供的提名材料真实有效，且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，将积极调查处理。如有材料虚假或违纪行为，愿意承担相应责任并按规定接受处理。

法人代表签名：

单位(盖章)

年 月 日

年 月 日



### 三、项目简介

中国肝癌病人的发病率居世界之首，目前尚没有特效药物和有效的治疗手段。因此，揭示肝癌的发病机制是肝癌有效治疗的迫切需要。该项目系统地揭示了癌变重编程和 NK 细胞免疫低下促进肝癌发生的分子机制，极大地推进了人们对肝癌发生机制的理解，新发现的肝癌标志物为肝癌的防治提供了重要的理论依据和临床意义。主要科学发现如下：

**1、揭示了非编码 RNA lncTCF7、lnc-β-Catm、lncBRM 诱导肝癌癌变重编程和肝癌干细胞自我更新的分子机制。**国际上首次利用 CD133 和 CD13 联合从肝癌病人癌组织中分选出肝癌干细胞，揭示了 lncTCF7、lnc-β-Catm、lncBRM 等诱导肝癌癌变重编程和肝癌干细胞自我更新的分子机制。这些成果首次揭示 lncRNA 促进癌变重编程的作用，极大地推进了 lncRNA 调控肿瘤发生的认识，为肝癌的防治提供了新的肿瘤标志物。

**2、揭示了新基因 Zic2 和 C8orf 调控肝癌癌变重编程的新机制。**新基因 Zic2 能够诱导 Oct4 的表达，从而启动了肝癌的癌变重编程。还发现，新基因 C8orf4 在肝癌干细胞中极低表达，从而激活了 Notch2 信号途径，诱导肝癌的癌变重编程。这些成果首次揭示 Zic2 和 C8orf 调控肝癌癌变重编程的作用及分子机制，为肝癌的防治提供了新的干预靶点。

**3、揭示了自噬调控细胞重编程的分子机制。**该项目发现自噬基因 Atg5、Atg7 及多能因子 Sox2、Oct4 等在肝癌干细胞中高表达，表明自噬参与癌变重编程的调控过程。Sox2 通过招募 NuRD 复合物下调 mTOR 的表达，启动自噬，促进细胞重编程过程。

**4、发现肝癌组织 NK 细胞免疫低下，揭示了 NK 细胞免疫抗肿瘤的分子机制。**该项目发现，肝癌微环境 NK 细胞免疫在实体肿瘤清除中发挥重要作用。肝癌患者癌组织中 NK 细胞免疫功能降低，揭示了 NK 细胞抗肿瘤作用的分子机制，丰富和完善了“天然免疫耐受促进肝癌发生”的科学假说。还发现肝癌患者 NK 细胞 WASH 和 Atg7 等基因下调表达。WASH 蛋白低表达抑制造血干细胞向下游血液细胞谱系的分化。Atg7 蛋白的低表达抑制 NK 细胞的成熟和免疫功能，提示 NK 细胞免疫低下也是促进肝癌发生的重要因素。这些成果对操纵 NK 细胞治疗肿瘤具有重要的临床意义。

该团队历经 10 余年的努力，共发表 SCI 论文 48 篇，包括 Cell Stem Cell (2 篇)、JCI、NSMB、JEM、Nat Commun(2 篇)、Blood 等高水平的研究论文，其中 IF>20 分 2 篇，其中 IF>10 分 13 篇，其中 IF>5 分 20 篇。8 篇代表性论文的 SCI 他引数为 728，已获专利授权 10 项。相关成果获北京市科技进步一等奖（2018）、北京市科技进步三等奖（2009）、谈家桢生命科学创新奖（2014）等。项目组成员受邀国际及国内大会报告 40 余次，研究成果得到国际同行的高度关注和认可，在肝癌发生机制方面开展了系统地研究并取得了一系列重要的原创性成果，具有重要的国际影响力。



## 六、代表性论文（专著）目录

序号	论文（专著） 名称/刊名 /作者	年卷页码 (xx年 xx卷 xx页)	发表 时间 (年 月 日)	通讯 作者 (含 共 同)	第一 作者 (含 共 同)	国内 作者	他引 总次 数	检索 数据 库	论文署名 单位是否 包含国外 单位
1	The long noncoding RNA lncTCF7 promotes self-renewal of human liver cancer stem cells through activation of Wnt signaling/Cell Stem Cell/王彦英, 何蕾, 杜颖, 朱平平, 黄贯岭, 骆健俊, 阎新龙, 叶步青, 李翀, 夏朋延, 张耿, 田勇, 陈润生, 范祖森	2015年16卷 412-25	2015年 04月 02日	范祖 森, 陈 润生	王彦 英, 何 蕾	王彦英, 何蕾, 杜颖, 朱平平, 黄贯岭, 骆健俊, 阎新龙, 叶步青, 李翀, 夏朋延, 张耿, 田勇, 陈润生, 范祖森	225	SCI- EXP AN DE D	否
2	lnc- -Cadm1 elicits EZH2-dependent -catenin stabilization and sustains liver CSC self-renewal/Nature Structural & Molecular Biology/朱平平, 王彦英, 黄贯岭, 叶步青, 刘本宇, 吴佳仪, 杜颖, 何蕾, 范祖森	2016年23卷 631-9	2016年 05月 30日	范祖 森	朱平 平, 王 彦英	朱平平, 王彦英, 黄贯岭, 叶步青, 刘本宇, 吴佳仪, 杜颖, 何蕾, 范祖森	74	SCI- EXP AN DE D	否
3	lncBRM initiates YAP1 signalling activation to drive self-renewal of liver cancer stem cells/Nature Communications/朱平平, 王彦英, 吴佳仪, 黄贯岭, 刘本宇, 叶步青, 杜颖, 高光侠, 田勇, 何蕾, 范祖森	2016年7卷 13608	2016年 12月 01日	范祖 森	朱平 平, 王 彦英	朱平平, 王彦英, 吴佳仪, 黄贯岭, 刘本宇, 叶步青, 杜颖, 高光侠, 田勇, 何蕾, 范祖森	118	SCI- EXP AN DE D	否
4	ZIC2-dependent OCT4 activation drives self-renewal of human liver cancer stem cells/Journal of Clinical Investigation/朱平平, 王彦英, 何蕾, 黄贯岭, 杜颖, 张耿, 阎新龙, 夏朋延, 叶步青, 王硕, 郝璐, 吴佳仪, 范祖森	2015年 125卷3795- 808	2015年 08月 31日	范祖 森	朱平 平, 王 彦英, 何 蕾	朱平平, 王彦英, 何蕾, 黄贯岭, 杜颖, 张耿, 阎新龙, 夏朋延, 叶步青, 王硕, 郝璐, 吴佳仪, 范祖森	49	SCI- EXP AN DE D	否
5	C8orf4 negatively regulates self-renewal of liver cancer stem cells via suppression of NOTCH2 signalling/Nature Communications/朱平平, 王彦英, 杜颖, 何蕾, 黄贯岭, 张耿, 阎新龙, 范祖森	2015年6卷 7122	2015年 05月 19日	范祖 森	朱平 平	朱平平, 王彦英, 杜颖, 何蕾, 黄贯岭, 张耿, 阎新龙, 范祖森	55	SCI- EXP AN DE D	否
6	Transient activation of autophagy via Sox2-Mediated suppression of mTOR is an important early step in reprogramming to pluripotency/Cell Stem Cell/王硕, 夏朋延, 叶步青, 黄贯岭, 刘静, 范祖森	2013年13卷 617-25	2013年 11月 07日	范祖 森	王硕 夏朋 延	王硕, 夏朋延, 叶步青, 黄贯岭, 刘静, 范祖森	69	SCI- EXP AN DE D	否



7	NK-cell activation by LIGHT triggers tumor-specific CD8+ T-cell immunity to reject established tumors/Blood/范祖森, 余萍, 王洋, 王玉刚, 傅梅琳, 刘文华, 孙咏莲, 傅阳心	2006年107卷1342-1351	2006年02月15日	范祖森, 傅阳心	范祖森, 余萍	范祖森	95	SCI-EXPANDED	是
8	FoxO1-mediated autophagy is required for NK cell development and innate immunity/Nature Communications/王硕, 夏朋延, 黄贯岭, 朱平平, 刘静, 叶步青, 杜颖, 范祖森	2016年7卷11023	2016年03月24日	范祖森	王硕, 夏朋延	王硕, 夏朋延, 黄贯岭, 朱平平, 刘静, 叶步青, 杜颖, 范祖森	43	SCI-EXPANDED	否
合计							728		

**补充说明（视情填写）：**

承诺： 本项目所列知识产权符合提名要求且无争议。 已明确告知上述论文（专著）所有作者：所列论文（专著）用于提名2020年国家自然科学奖；项目如获奖后所列论文（专著）不得再次参评，如未获奖所列论文（专著）再次参评须间隔一年。 未列入项目主要完成人的第一作者、通讯作者（含共同第一作者、共同通讯作者）已出具知情同意书面签字意见，与其他作者的有关知情证明材料均存档备查。 如因上述事项引发争议，将积极配合调查处理并承担相应责任。

**第一完成人签名：**



## 八、主要完成人情况表

姓 名	范祖森	性 别	男	排 名	1	国 籍	中国
出生年月	1964年11月13日			出生地	山东诸城		
身份证号	370102196411130854			归国人员	是		
技术职称	研究员			最高学历	研究生		
毕业学校	上海交通大学医学院			毕业时间	1998年06月30日		
电子邮箱	fanz@moon.ibp.ac.cn			办公电话	64888457		
移动电话				移动电话	13718706999		
通讯地址	北京市朝阳区大屯路 15 号中国科学院生物物理研究所					邮政编码	100101
工作单位	中国科学院生物物理研究所					行政职务	中国科学院感染与免疫重点实验
二级单位	中科院感染与免疫重点实验室					党 派	中国九三学社
完成单位	中国科学院生物物理研究所					所在地	北京
						单位性质	公益型研究单位
参加本项目的起止时间		自 2004年07月01日 至 2016年12月31日					
<p>对本项目重要科学发现的贡献：</p> <p>范祖森研究员自2004年以中科院百人计划回国开展独立研究以来，致力于肿瘤免疫研究。作为项目的第一完成人负责该项目的总体设计、组织实施，指导团队联合攻关，参与了课题规划、课题研究、课题讨论、结果分析、论文撰写等全过程，对本项目做出了领导性贡献，候选人是撰写论文的通讯作者，旁证材料见附件 1-8。</p>							
<p>曾获国家科学技术奖情况：</p> <p>无。</p>							
<p>声明：本人同意完成人排名，遵守《国家科学技术奖励条例》及其实施细则的有关规定，遵守评审工作纪律，保证所提供的有关材料真实有效，且不存在违反相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。该项目是本人本年度被提名的唯一项目。本人工作单位已知悉本人被提名情况且无异议。如产生争议，将积极配合调查处理工作。如有材料虚假或违纪行为，愿意承担相应责任并按规定接受处理。</p> <p style="text-align: center;">本人签名：</p> <p style="text-align: center;">年 月 日</p>				<p>完成单位声明：本单位确认该完成人情况表内容真实有效，且不存在任何违反违反相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，将积极配合调查处理。</p> <p>工作单位声明：本单位对该完成人被提名无异议。</p> <p style="text-align: center;">单位（盖章）</p> <p style="text-align: center;">年 月 日</p>			



姓 名	王硕	性别	女	排 名	2	国 籍	中国
出生年月	1984年01月19日			出生地	四川成都	民 族	汉族
身份证号	510107198401191765			归国人员	否	归国时间	
技术职称	研究员			最高学历	研究生	最高学位	博士
毕业学校	中科院研究生院			毕业时间	2012年07月05日	所学专业	生物化学与分子生物学
电子邮箱	wangshuo@ibp.ac.cn			办公电话		移动电话	13426308359
通讯地址	北京市朝阳区北辰西路1号院3号					邮政编码	100101
工作单位	中国科学院微生物研究所					行政职务	无
二级单位	病原微生物与免疫学重点实验室					党 派	中国共产党
完成单位	中国科学院生物物理研究所					所在地	北京
						单位性质	公益型研究单位
参加本项目的起止时间		自 2006年09月01日 至 2016年12月31日					
<p>对本项目重要科学发现的贡献：          本项目研究的重要执行人，参与了细胞自噬调控细胞重编程和NK细胞免疫抗肿瘤机制研究，对本项目第3、4创新点做出了贡献，旁证材料见附件6、8。</p>							
<p>曾获国家科学技术奖情况：          无</p>							
<p>声明：本人同意完成人排名，遵守《国家科学技术奖励条例》及其实施细则的有关规定，遵守评审工作纪律，保证所提供的有关材料真实有效，且不存在违反相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。该项目是本人本年度被提名的唯一项目。本人工作单位已知悉本人被提名情况且无异议。如产生争议，将积极配合调查处理工作。如有材料虚假或违纪行为，愿意承担相应责任并按规定接受处理。</p> <p style="text-align: center;">本人签名： 年 月 日</p>				<p>完成单位声明：本单位确认该完成人情况表内容真实有效，且不存在任何违反违反相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，将积极配合调查处理。          工作单位声明：本单位对该完成人被提名无异议。</p> <p style="text-align: center;">单位（盖章） 年 月 日</p>			





姓名	王彦英	性别	女	排名	3	国籍	中国
出生年月	1981年03月29日			出生地	山东济宁	民族	汉族
身份证号	370829198103294627			归国人员	否	归国时间	
技术职称	副研究员			最高学历	研究生	最高学位	博士
毕业学校	北京协和医学院			毕业时间	2011年12月01日	所学专业	肿瘤免疫学
电子邮箱	wangyanying@moon.ibp.ac.cn			办公电话	64884329	移动电话	13641314795
通讯地址	北京市朝阳区大屯路15号中国科学院生物物理研究所6812					邮政编码	100101
工作单位	中国科学院生物物理研究所					行政职务	无
二级单位	感染与免疫重点实验室					党派	群众
完成单位	中国科学院生物物理研究所					所在地	北京
						单位性质	公益型研究单位
参加本项目的起止时间		自 2012年04月13日 至 2016年12月31日					
<p>对本项目重要科学发现的贡献：          本项目研究的重要执行人，参与了 lncRNA lncTCF7、lnc- -Catm 和 lncBRM、转录因子 Zic2 以及新基因 C8orf4 对肝癌重编程的调控功能及机制研究，对本项目第1、2创新点做出了贡献，旁证材料见附件1-5。</p>							
<p>曾获国家科学技术奖情况：          无</p>							
<p>声明：本人同意完成人排名，遵守《国家科学技术奖励条例》及其实施细则的有关规定，遵守评审工作纪律，保证所提供的有关材料真实有效，且不存在违反相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。该项目是本人本年度被提名的唯一项目。本人工作单位已知悉本人被提名情况且无异议。如产生争议，将积极配合调查处理工作。如有材料虚假或违纪行为，愿意承担相应责任并按规定接受处理。</p>				<p>完成单位声明：本单位确认该完成人情况表内容真实有效，且不存在任何违反违反相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，将积极配合调查处理。          工作单位声明：本单位对该完成人被提名无异议。</p>			
<p>本人签名：</p> <p>年 月 日</p>				<p>单位（盖章）</p> <p>年 月 日</p>			



姓名	朱小平	性别	男	排名	4	国籍	中国
出生年月	1987年08月26日			出生地	河南鲁山	民族	汉族
身份证号	410423198708264917			归国人员	否	归国时间	
技术职称	教授			最高学历	研究生	最高学位	博士
毕业学校	中国科学技术大学			毕业时间	2016年07月05日	所学专业	生物化学与分子生物学
电子邮箱	ppzhustc@126.com			办公电话		移动电话	18800184573
通讯地址	郑州市科学大道100号					邮政编码	450001
工作单位	郑州大学					行政职务	无
二级单位	生命科学院					党派	群众
完成单位	中国科学院生物物理研究所					所在地	北京
						单位性质	公益型研究单位
参加本项目的起止时间		自 2010年09月01日 至 2016年12月31日					
<p>对本项目重要科学发现的贡献：</p> <p>候选人参与了lncRNA IncTCF7促进肝癌干细胞的自我更新机制，以及lnc- -Catm和lncBRM、转录因子Zic2以及新基因C8orf4对肝癌重编程的调控功能及机制研究，对本项目第1、2创新点做出了贡献，旁证材料见附件1-5。</p>							
<p>曾获国家科学技术奖情况：</p> <p>无</p>							
<p>声明：本人同意完成人排名，遵守《国家科学技术奖励条例》及其实施细则的有关规定，遵守评审工作纪律，保证所提供的有关材料真实有效，且不存在违反相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。该项目是本人本年度被提名的唯一项目。本人工作单位已知悉本人被提名情况且无异议。如产生争议，将积极配合调查处理工作。如有材料虚假或违纪行为，愿意承担相应责任并按规定接受处理。</p>				<p>完成单位声明：本单位确认该完成人情况表内容真实有效，且不存在任何违反违反相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，将积极配合调查处理。</p> <p>工作单位声明：本单位对该完成人被提名无异议。</p>			
<p>本人签名：</p> <p>年 月 日</p>				<p>单位（盖章）</p> <p>年 月 日</p>			



姓名	杜颖	性别	女	排名	5	国籍	中国
出生年月	1982年02月16日			出生地	山西晋中	民族	汉族
身份证号	14242919820216004X			归国人员	否	归国时间	
技术职称	高级工程师			最高学历	研究生	最高学位	硕士
毕业学校	北京协和医学院			毕业时间	2008年07月04日	所学专业	细胞生物学
电子邮箱	doing1930@126.com			办公电话	64884329	移动电话	18611995139
通讯地址	北京市朝阳区大屯路15号中国科学院生物物理研究所6812					邮政编码	100101
工作单位	中国科学院生物物理研究所					行政职务	无
二级单位	感染与免疫重点实验室					党派	中国共产党
完成单位	中国科学院生物物理研究所					所在地	北京
						单位性质	公益型研究单位
参加本项目的起止时间		自 2008年08月20日 至 2016年12月31日					
<p>对本项目重要科学发现的贡献：          候选人参与了 lncRNA lncTCF7、lnc- -Catm和lncBRM，以及转录因子Zic2以及新基因C8orf4对肝癌重编程的调控功能及机制研究，对本项目第1、2、4创新点做出了贡献，旁证材料见附件1-5、8。</p>							
<p>曾获国家科学技术奖情况：          无</p>							
<p>声明：本人同意完成人排名，遵守《国家科学技术奖励条例》及其实施细则的有关规定，遵守评审工作纪律，保证所提供的有关材料真实有效，且不存在违反相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。该项目是本人本年度被提名的唯一项目。本人工作单位已知悉本人被提名情况且无异议。如产生争议，将积极配合调查处理工作。如有材料虚假或违纪行为，愿意承担相应责任并按规定接受处理。</p>				<p>完成单位声明：本单位确认该完成人情况表内容真实有效，且不存在任何违反违反相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，将积极配合调查处理。          工作单位声明：本单位对该完成人被提名无异议。</p>			
<p>本人签名：</p> <p>年 月 日</p>				<p>单位（盖章）</p> <p>年 月 日</p>			