



### 项目名称:人类血液细胞图谱的构建与应用

**郭国骥** 浙江大学医学院基础医学系教授、博士生导师。2005年本科毕业于武汉大学;2010年毕业于新加坡国立大学及新加坡基因研究所,获理学博士学位;之后赴美国哈佛大学医学院从事博士后研究工作,任达纳法伯癌症中心及波士顿儿童医院 Research Fellow;2014年加入浙江大学医学院,任医学院干细胞与再生医学中心副主任。2015年入选国家“青年千人计划”。在胚胎干细胞和成体干细胞领域有突出贡献,以第一作者和通讯作者身份在 Cell Stem Cell、Cell Research、Developmental Cell 等期刊发表多篇学术论文。现任中国生理学会血液生理学专业委员会青年委员、浙江省转化医学会干细胞与再生医学分会委员。

主要研究方向:(1)利用单细胞分析技术研究干细胞的再生和分化机制;(2)利用小分子化合物组合体外扩增人成体干细胞。



### 项目名称:神经药理学

**胡薇薇** 浙江大学医学院基础医学系教授、博士生导师。2002年本科毕业于浙江大学医学院临床医学专业,2007年博士毕业于浙江大学医学院药理学专业并留校工作。曾前往日本北海道大学、美国克利夫兰临床中心神经科学所进修。在 Nature Communications、Pharmacol Therapeut、Autophagy、Brain Behavior and Immunity 等期刊发表 SCI 论文 40 余篇(其中第一作者或通讯作者 20 余篇)。先后承担了国家自然科学基金 5 项以及浙江省自然科学基金杰出青年基金等,并获得首批浙江大学求是青年学者称号,中国药理学学会-施维雅青年药理学工作者奖和浙江省医坛新秀称号。此外,作为主要参与者获得浙江省自然科学一等奖,申请或获得国家发明专利 2 项。目前担任中国药理学学会神经精神药理学专业委员会委员、生化与分子药理学专业委员会青年委员等。

主要研究方向:(1)缺血性脑损伤等慢性脑病的发病机制及药物新靶点研究;(2)中枢组胺及其受体在神经系统疾病中的作用及机制研究。研究手段包括利用条件性基因敲除小鼠、光遗传学调控、急性缺血性脑损伤等疾病模型、细胞分子生物学技术等。通过以上研究,为缺血性脑损伤等慢性脑病提供新的治疗靶点和治疗手段。

## 国家自然科学基金重点项目

### 项目名称:CD44/CD49d 介导骨髓微环境庇护和 M1RL 抵抗穿孔素 / 颗粒酶杀伤途径在 CAR-T 细胞治疗后急性淋巴细胞白血病 CD19 阳性复发中的作用和机制



项目负责人:

**黄河**,浙江大学求是特聘教授、主任医师、博士生导师,浙江大学医学院党委书记、副院长,国家 973 计划首席科学家,浙江大学血液病研究所所长,干细胞与免疫治疗浙江省工程实验室主任,浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心主任。任中华医学会血液学专业委员会造血干细胞学组副组长、中华骨髓库专家委员会副主任委员、亚太国际骨髓移植组织国际学术委员会常务委员等。2003 年及 2015 年两次荣获国家科技进步奖二等奖。目前,作为项目负责人承担国家自然科学基金重点项目 2 项,国家自然科学基金国际(地区)合作研究与交流项目 1 项。近 10 年在 Blood、Leukemia 等杂志发表论文 125 篇。获省部级以上奖项 14 项,授权发明专利 16 项。任 Bone Marrow Transplantation、Biology of Blood and Marrow Transplantation 和 Journal of Hematology & Oncology 杂志编委。

项目简介:

该项目为国家自然科学基金在血液系统疾病 CART 治疗方向的首个重点项目。难治复发急性淋巴细胞白血病(ALL)预后差、生存期短。靶向 CD19 的 CAR-T(CART19)疗法是最具应用前景的靶向治疗,2017 年 8 月 31 日美国 FDA 首次批准 CART19 细胞药物上市。CART19 细胞对 CD19 阳性 ALL 诱导缓解率达 90%,但复发是治疗失败的主要原因。项目组前期利用单细胞转录组测序,首次发现治疗前特殊亚克隆的存在及治疗后 CART19 压力选择下的克隆演变是 CART19 治疗后 CD19 阳性复发的两大主要原因。项目首次围绕 CART19 治疗前后白血病亚克隆、骨髓微环境、克隆演变及穿孔素 / 颗粒酶途径等关键因素,拟应用单细胞、人源化小鼠、活体成像等手段揭示特殊亚克隆定植于骨髓。在此基础上,通过物理屏障、异常 PI3K/AKT 激活和骨髓基质细胞负向调控等方式逃逸 CART19 杀伤,成为缓解期微小残留病并在 CART19 治疗压力选择下抵抗 CART19 的穿孔素 / 颗粒酶途径亚克隆演变致复发的可能机制,为阐明 CD19 阳性复发的分子机理提供实验依据。该项目有望为发现新的干预靶点奠定基础。

### 项目名称:胆固醇感受器 SCAP/SREBP2/Insig-1 在 NLRP3 炎症小体活化及其相关炎症代谢性疾病中的功能和机制研究



项目负责人:

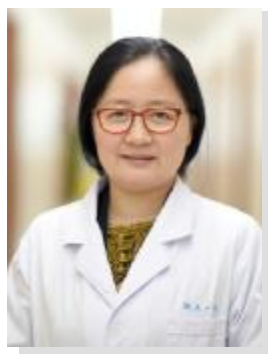
**王迪**,教授、博士生导师,浙江大学医学院基础医学系感染与免疫研究中心执行主任。从事免疫代谢学研究,探讨不同代谢产物以及免疫细胞内不同代谢途径对免疫细胞功能的影响,解析免疫-代谢稳态互调机制,并关注这些调控机制在慢性炎症相关的代谢综合征发生发展中的病理作用。作为通讯作者和第一作者在 Immunity、Nature Immunology、PNAS 等杂志上发表研究论文多篇。2010 年获得中国免疫学青年学者奖,2011 年评为浙江大学青年求是学者,2014 年获得浙江省杰出青年科学基金,2015 年获得国家优秀青年科学基金。

项目简介:

免疫代谢学研究发现许多核心代谢调节分子同样参与免疫细胞的功能调控并影响相关炎症代谢性疾病的发生。NLRP3 炎症小体可被相关代谢压力激活进而在慢性炎症及相关代谢紊乱中发挥重要作用。SCAP/SREBP2/Insig-1 通过感受胞内胆固醇含量以控制胆固醇的“从头合成”,是机体维持胆固醇平衡的关键机制。SCAP/SREBP2/Insig-1 是否直接参与 NLRP3 炎症小体的活化将成为研究代谢-免疫稳态互调机制的重要突破口。项目组前期研究发现 SCAP/SREBP2 参与 NLRP3 炎症小体的活化,其特异性抑制剂或表达缺失后均显著抑制 NLRP3 炎症小体的活化。作用机制可能通过与 NLRP3 结合进而促进其胞内转位及 ASC speck 的形成来实现。该项目将进一步明确 NLRP3 炎症小体活化时 SCAP/SREBP2 的活性变化及其对 NLRP3 炎症小体的调控,为解析代谢紊乱疾病中相关炎症积累提供新的理论依据和分子靶点。

## 国家自然科学基金国际(地区)合作研究与交流项目

### 项目名称:髓系细胞触发受体 2 (TREM-2)介导巨噬细胞免疫重塑在脏器型肥胖合并脓毒症发生发展中的作用及机制研究



项目负责人:

**方向明**,教授、主任医师、博士生导师,浙江大学医学院副院长。科技部重点领域创新团队负责人、教育部“长江学者”特聘教授,任中华医学会麻醉学分会常委、中国医师协会麻醉学医师分会副会长。主要研究方向为脓毒症发病机制和防治、围术期器官功能保护。作为项目负责人先后获得了国家自然科学基金重点项目、杰出青年科学基金项目、科技部“十二五”科技支撑计划项目和国家 973 计划项目等;以第一作者或通讯作者在脓毒症及器官功能保护方面发表 SCI 论文 60 余篇,系列文章刊登在 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine、Critical Care Medicine、Chest、Anesthesiology 等期刊上,研究成果被 F1000 推荐,他引逾千次。

项目简介:

合并肥胖等慢性疾病是当前脓毒症的临床群体特征,不同于健康动物脓毒症模型,肥胖时呈现复杂病理生理过程,导致目前领域内的研究成果面临转化瓶颈。TREM-2 高表达于髓系细胞和脂肪细胞,项目组前期研究观察到高脂喂养小鼠 TREM-2 的表达及下游功能不同于常规饮食,与脂肪源性 MCP-1 浓度梯度“化学指南针”趋化效应、巨噬细胞重要功能因子 mTORC1/2 密切相关,并参与肥胖脓毒症小鼠巨噬细胞数量及功能等变化。因此,项目组推测肥胖小鼠 TREM-2 抑制巨噬细胞趋化至感染灶,干扰其吞噬杀菌和极化等功能,最终恶化脓毒症预后。该项目运用多种遗传动物和细胞,建立脏器型肥胖脓毒症模型,从整体、细胞、分子水平上阐明 TREM-2 介导的巨噬细胞免疫重塑在脏器型肥胖合并脓毒症发生发展中的作用及其分子机制,揭示符合临床特征的脓毒症的发病机理,探寻有效防治脓毒症的新靶标。

### 项目名称:基于分子影像的细胞治疗基础研究



项目负责人:

**田梅**,见第一版国家杰出青年科学基金项目中的专家介绍。

项目简介:

细胞治疗的在体生物学特征、命运转化和功能整合过程是一个多层次复杂的动态体系,是国家重大需求和国际科学前沿。该项目致力于研究“细胞治疗的在体生物学行为的多模态分子影像”中的关键科学问题,发展一种新型多模态分子影像方法,从分子、细胞、组织、活体水平的多尺度生物学水平精准追踪移植治疗细胞的体内增殖、分化和迁移等生物学行为,以及在体再生修复和调控干预机制,突破细胞治疗转化应用的瓶颈。该项目将构筑中日韩三国科学家研究战略网络,协同开展基于分子影像的细胞治疗研究,产出世界一流水平重大科技成果,培养杰出科技人才,推动亚洲成为具有世界影响的基于分子影像的细胞治疗科学研究中心。