

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

张波 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》的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）决定批准资助您的申请项目。项目批准号：

81572931，项目名称：KIT抗体-DM1偶联靶向治疗伊马替尼耐药胃肠间质瘤的研究，直接费用：57.00万元，项目起止年月：2016年01月至 2019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.nsf.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，须在计划书电子版报送截止日期前提出。**注意：请严格按照《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》填写计划书的资金预算表，其中，劳务费、专家咨询费科目所列金额与申请书相比不得调增。**

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsf.gov.cn>）上传，由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，打印为计划书纸质版（一式两份，双面打印），由依托单位审核并加盖公章后报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。计划书电子版和纸质版内容应当保证一致。

向自然科学基金委提交和报送计划书截止时间节点如下：

- 1、提交计划书电子版截止时间为**2015年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交计划书电子修改版截止时间为**2015年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2015年9月25日16点**。

请按照以上规定及时提交计划书电子版，并报送计划书纸质版，未说明理由且逾期不报计划书者，视为自动放弃接受资助。

附件：项目评审意见及修改意见

国家自然科学基金委员会
医学科学部
2015年8月17日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	G1572931	项目负责人	张波	申请代码1	H1609
项目名称	KIT抗体-DM1偶联靶向治疗伊马替尼耐药胃肠间质瘤的研究				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明	常规面上项目				
依托单位	四川大学				
直接费用	57.00 万元		起止年月	2016年01月 至 2019年12月	
通讯评审意见:					
<1> 一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说 将KIT抗体和强效的微管抑制剂DM4通过Linker定向偶联，构建一种新型的靶向药物，在体内体外评价其刚抗肿瘤活性，药代学分析与安全性评估。 二、具体意见 (一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 申请项目针对临床上常见的胃肠间质瘤（GIST）伊马替尼耐药现象，根据前期所获得的1株高亲和力抗KIT胞外段抗体，提出制备一种抗体-微管抑制剂DM4定向偶联靶向药物，从体内体外评价其刚抗肿瘤活性，药代学分析与安全性评估。原创意义比较大。值得研究。 (二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 申请项目是基于申请者自己前期鉴定的一种高亲和力抗KIT胞外段抗体上，提出构建抗体-药物偶联剂，并评价其效能，具有原创性，值得研究。 (三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究内容层次清楚，研究方案与所采用的方法及技术得当，尤其是在细胞模型上既有伊马替尼敏感的，也包含耐受的，还有不同突变位点的，考虑比较周全。 (四) 申请人的研究能力和研究条件 申请者及其团队已经在抗体靶向药物方面有了很好的工作积累，研究能力比较强。 (五) 其它意见或修改建议					
<2> 一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说 本项目拟将前期研究中获得基因工程改造的KIT单抗和微管抑制剂DM4经Linker定向偶联，构建一种新型的靶向化疗药物，通过体内、外实验研究对肿瘤细胞的杀伤作用，为伊马替尼耐药胃肠间质瘤靶向治疗的药物研发奠定基础 二、具体意见 (一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 伊马替尼作为GIST治疗的首选药物已被广泛用于术前治疗、术后辅助治疗和不可切除或复发的进展期GIST的治疗，其总临床反应率高达83%。然而，随着伊马替尼治疗时间的延长，几乎50%经伊马替尼治疗的患者，最终都将产生耐药而导致疾病进展。如何克服伊马替尼的耐药是提高GIST疗效的关键，也是近年来肿瘤学研究的热点问题。本研究拟研制抗体—化学药物偶联物用于治疗GIST，具有一定的研究意义和临床应用价值。 (二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 针对GIST伊马替尼治疗后的耐药，本项目在前期研究的基础上，将KIT单抗与DM4定向偶联，构建一种新型的靶向化疗药物——即抗体化疗药物偶联物。它利用KIT介导的内化途径将DM4靶向运送至肿瘤细胞，从而发挥高效的杀伤作用以达到杀死耐药肿瘤细胞的目的。研究者所用的KI					

单抗拥有自主知识产权，在偶联后抗体免疫活性的保持上和在linker的设计上亦有其独到和创新之处。 （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 从K1T单抗的制备，到偶联物的合成，到偶联物抗肿瘤作用的研究，再到偶联物的药代动力学及毒副作用的研究，其技术路线可以验证提出的科学问题，理论可行，逻辑性强。 （四） 申请人的研究能力和研究条件 研究队伍构成合理，具备一定的研究经验，华西医院是西南地区重要的GIST诊疗中心，所处实验室是国家重点实验室，具备相关的前期研究基础并已筛选出K1T单抗。具备研究所需的关键实验技术及材料，可保证本课题的顺利实施和完成 （五） 其它意见或修改建议 <3> 一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说 本项目在前期成功筛选K1T抗体的基础上，针对GIST设计新型靶向药物及化疗药物偶联制剂，研发新型抗肿瘤药物，提高抗肿瘤治疗效果。 二、具体意见 （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 抗体-化疗药物偶联物在抗肿瘤药物中有一定优势，即使在靶向药物耐药的患者中仍有一定的使用价值，故本研究针对GIST设计K1T及DM4偶联物，在GIST的治疗中有一定的应用前景。 （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 本项目提出的科学问题及假说明确，药物的研发有自主知识产权的创新，也有一定的研究基础，为本项目的顺利实施奠定基础。 （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 试验设计合理、技术路线清晰，逻辑性及可行性均阐述明确。 （四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人及所在单位具备完成本项目的科研能力及研究条件。 （五） 其它意见或修改建议 对研究方案的修改意见： 医学科学部 2015年8月17日

**关于四川大学华西医院
学科卓越发展 1·3·5 工程项目批准的通知**

张波 同志：

根据《四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程管理办法》
的规定及院办公会决议，医院批准资助您的申请项目。项目批准号：
ZYJC18034，项目名称：胃肠间质瘤精准诊治体系的建立与综合治
疗，项目总经费 150 万元，项目起止年月：2019 年 3 月
至 2021 年 12 月。

请依据您的《四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程项目
任务书及预算书》，严格按照《四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5
工程管理办法》、《四川大学华西医院科研经费使用报销规定（试行）》
等相关管理办法组织实施项目。

华西医院“双一流”建设办

2022 年 5 月