

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

梁廷波 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：

81830089，项目名称：多功能纳米载体介导肝癌免疫微环境的靶向协同作用和机制研究，直接费用：293.00万元，项目起止年月：2019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.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。

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单位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。

请注意：依托单位应补交获资助的重点项目和优秀青年科学基金项目申请书的纸质签字盖章页（A4纸），其签字盖章的信息应与电子申请书保持一致。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。依托单位应将纸质签字盖章页报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。

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、**2018年9月11日16点：**补交申请书纸质签字盖章页、提交计划书电子版的截止时间（视为计划书正式提交时间）；
- 2、**2018年9月18日16点：**提交计划书电子修改版的截止时间；
- 3、**2018年9月26日16点**报送修改后的申请书纸质签字盖章页和计划书纸质版的截止时间。

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

医学科学部

2018年8月16日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81830089	项目负责人	梁廷波	申请代码1	H1617
项目名称	多功能纳米载体介导肝癌免疫微环境的靶向协同作用和机制研究				
资助类别	重点项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	浙江大学				
直接费用	293.00 万元	起止年月	2019年01月 至 2023年12月		
通讯评审意见： <1>本研究拟基于前期的认识，针对肝癌免疫逃逸的重要问题，聚焦EGFR-mTOR和IDO通路，研究肝癌免疫微环境巨噬细胞和T细胞功能的调控，探索靶向“巨噬细胞“和T细胞”的协同抗肿瘤策略；在此基础上，拟采用分别针对巨噬细胞和T细胞的功能纳米载体，探索靶向肝癌免疫微环境的协同作用和机制研究。本项目针对肝癌免疫应答的前沿热点问题，具有较大的科学意义和转化潜力。项目研究基础较好，方案翔实，可行性强。 <2>申请人梁廷波发现肿瘤相关巨噬细胞（TAM）的EGFR-mTOR通路是巨噬细胞表型转化的关键调节信号，肝癌细胞分泌的CCL20又是调节TAM中IDO表达的关键因素，两者协同又导致T细胞失功并造成免疫耐受状态。本课题提出“肝癌细胞-巨噬细胞-T细胞”调控环路的科学思想，拟以TAM为桥接细胞，同时阻断其两条靶点通路，以期达到对肝癌细胞的协同杀伤作用；在此基础上借助团队自主研发的靶向TAM和肝癌细胞的两套新型多功能纳米载体系统，发挥对两种细胞的精准干预作用，实现对靶点通路和靶细胞的双重干预，扭转T细胞失功状态。 申请人近年以通讯作者在Hepatology, Cancer Res等期刊发表文章，具有较高的学术水平，具有结构合理的研究队伍和扎实的研究工作基础。 <3>本项目旨在研究肝癌微环境中肿瘤细胞、巨噬细胞、T细胞间的相互作用，并针对其中的重要作用节点，设计纳米载体系统，靶向协同杀伤肝癌细胞，并调节T细胞功能，提升免疫杀伤能力，进一步促进抗肿瘤效果。本研究具有较高的创新性和重要的研究意义，同时也有良好的临床发展前景。肝癌微环境极其复杂，因此导致单一靶点的靶向药物在肝癌治疗中收效甚微，而由于多种免疫抑制机理的存在，使得近年来新兴的免疫疗法在肝癌中也表现不佳。本课题申请人团队前期对肝癌组织中巨噬细胞的研究表明，肝癌细胞分泌的因子可以多方面调控巨噬细胞功能，并营造免疫抑制的微环境，如能打破这种相互作用关系，有可能为肝癌治疗提供更好的效果。申请人在该领域已取得多项成果，并主持完成了多项课题，具有良好的硬件基础。值得注意的是，申请人提出了两条肝癌细胞调控巨噬细胞的通路，但是可能依然存在其他的调控通路，甚至还包括肝癌细胞对T细胞的直接作用，因此还应探索其他分泌途径对巨噬细胞及进一步免疫微环境调控的可能性。 <4>该课题聚焦目前肿瘤研究前沿领域肿瘤微环境，以靶向肿瘤细胞的CCL20和巨噬细胞的EGFR，影响目前两个重要的ICI PD-L1和IDOs，有较强的创新性和应用价值。研究设计合理，尤其研究设计图精美。 改善意见： 目前学界逐渐摒弃M1/M2概念，认为过于简化TAMs的复杂性。例如mTOR下游是AKt，如何调控M2。IL4/13主信号是STAT6, IL10是STAT3，显然不是所谓的M2表型。我的建议是以后研究不要强调M1/M2，更强调其生物学功能和临床意义 <5>该项目提出“肝癌细胞-巨噬细胞-T细胞”调控环路，以TAM为桥接细胞，同时阻断两条靶点通路；拟使用团队自主研发的靶向TAM 和肝癌细胞的新型多功能纳米载体系统，发挥对细胞的干预作用，扭转并加强T细胞功能状态。 该课题科学问题明确，有一定创新学术思想，研究方案合理。项目主持人具备一定研究水平和扎实的研究工作基础。经费预算合理。					
修改意见：					
医学科学部					

2018年8月16日

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

章琦 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：

81871320，项目名称：一类新型肿瘤相关巨噬细胞亚群及其代谢重编程在肝癌进展中的作用和机制研究，直接费用：57.00万元，项目起止年月：2019年01月至2022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，须在计划书电子版报送截止日期前提出。

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.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单位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**2018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**2018年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2018年9月26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表

国家自然科学基金委员会
医学科学部
2018年8月16日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81871320	项目负责人	章琦	申请代码1	H1016
项目名称	一类新型肿瘤相关巨噬细胞亚群及其代谢重编程在肝癌进展中的作用和机制研究				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	浙江大学				
直接费用	57.00 万元		起止年月	2019年01月 至 2022年12月	
<p>通讯评审意见：</p> <p><1></p> <p>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</p> <p>本项目提出了明确的科学问题，具有创新的学术思想，明确的研究目标，具有重要的科学意义或应用前景，必要的研究条件；项目主持人具有较高的学术水平，并活跃在本领域研究前沿，具有结构合理的研究队伍和较好的研究工作基础；研究内容恰当、总体研究方案可行，如果获得资助，预期研究工作可望取得突破性进展；经费预算基本合理。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>HCC中CD206+IL-1b阳性TAM的代谢调控机制及其分泌IL-b的机制。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>提出HCC中CD206+IL-1b阳性TAM，将其定义为TAM新亚群，促进肝癌发生及其代谢调控机制，具有明显创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>研究内容比较恰当、总体研究方案可行，但并非定义CD206+IL-1b阳性TAM为TAM新亚群的关键研究。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人具有较好的教育和研究经历，具备较好的工作基础，具备进本研究条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>建议TAM新亚群的定义研究应提供更多证据。</p> <p><2></p> <p>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</p> <p>巨噬细胞在肿瘤发生发展过程中发挥重要调控作用。申请者的前期研究结果发现，肝癌中存在促炎的M2型（CD206+IL-1β+）TAM，且IL-1β促进肝癌上皮间质转化和转移；肝癌微环境中脂肪酸增多，脂肪酸氧化促进M2型TAM分泌IL-1β，且琥珀酸脱氢酶（SDH）发挥关键作用。申请者推测，肿瘤组织中高脂肪酸微环境促进CD206+IL-1β+ TAM脂肪酸氧化，通过代谢重编程增加SDH活性，促进IL-1β分泌和肝癌进展。本项目拟结合体内外实验模型，验证相关假设。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>项目预期结果有助于揭示肝癌相关巨噬细胞的代谢调控机制，具有很好的科学价值。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>项目假说明确，创新性好。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>研究方案基本能够验证所提出的科学问题，研究基础良好，已具备开展项目所需的相关技术与</p>					

<p>模型，整体可行性较高。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 申请者研究工作具有很好的系统性，近年来作为共一或第一作者在Hepatology， Mol Cancer等杂志上发表数篇论文，具有较好的研究基础。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议 申请者上一个国自然青年项目完成情况良好，本项目是上一个项目的延伸与拓展。</p> <p><3></p> <p>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 本项目拟探索脂肪酸氧化促进CD206+IL-1beta+TAM分泌IL-1beta，集中在SDH与琥珀酰化修饰的分子机制，及将检测CD206+IL-1beta+TAM促进肝细胞癌（HCC）发展的功能。同时，将探索HCC微环境的脂肪酸等微环境成分对“驯化” CD206+TAM分泌IL-1beta的影响。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 本项目探索的脂肪酸氧化和琥珀酰化修饰对于调控先天免疫细胞功能至关重要，尤其聚焦检测的巨噬细胞中SDHA等蛋白琥珀酰化修饰，体现很好的创新性。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 科学问题明确，在HCC和巨噬细胞脂肪酸氧化的探索上，具有很好的创新性。前期相关数据体现科学假说的可行性和正确性。在蛋白质翻译后修饰调控巨噬细胞功能的基础研究方面，具有创新性很高的科研假设。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 本项目研究内容详实，方案合理，有逻辑。具备研究所涉及的基因工程小鼠模型、HCC模型、关键技术（包括对代谢产生和蛋白质组学的分析）。申请者已经发表数篇密切相关的高质量科研文章，体现其具有很好的科研经验的积累。有前期预实验数据，体现科学假说的正确性。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人和团队发表多篇高质量文章，具有完善的研究肝癌和巨噬细胞功能、分子机制、代谢等研究体系和经验，并有丰富临床样本等支持，显示其具备完成本项目的优良能力。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p>	<p>修改意见：</p> <p>医学科学部</p> <p>2018年8月16日</p>
---	---

浙江省自然科学基金委员会

浙江省基础公益研究计划项目批准通知

章琦同志：

根据浙江省自然科学基金相关管理规定，浙江省自然科学基金委员会会同相关部门决定资助您申请的以下项目：

项目批准号		LR20H160002		依托单位		浙江大学	
项目名称		一种新型肿瘤相关巨噬细胞亚群的生物标志物及活化方式研究					
项目负责人		章琦		证件号码		3[REDACTED]	
项目类别		省自然科学基金/杰出青年项目		研究期限		2020 年 1 月 至 2023 年 12 月	
总经费 (万元)		80.00	省财政资助经费 (万元)	80.00	联合资助经费 (万元)		0.00
序号	其他主要成员	证件号码		性别	单位名称		
1	陈怡文	3[REDACTED]		女	浙江大学/医学院/附属第一医院		
2	陈琦	42[REDACTED]7		男	浙江大学医学院附属第一医院		
3	楼煜	33[REDACTED]2		男	浙江大学医学院附属第一医院		
4	杨加琦	33[REDACTED]9		男	浙江大学医学院附属第一医院		
5	王俊莉	4[REDACTED]0		女	浙江大学医学院附属第一医院		
6							

浙江省自然科学基金委员会办公室

2019 年 11 月 19 日

浙江省自