

# 浙江省基础公益研究计划项目批准通知

阙日升同志：

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		LY18H160026		依托单位		浙江大学	
项目名称		多功能载体系统介导的 miR-21 抑制治疗在胰腺癌吉西他滨化疗增敏中的作用及机制研究					
项目负责人		阙日升		证件号码		330326197311271819	
项目类别		自然科学基金/一般项目		研究期限		2018 年 1 月 至 2020 年 12 月	
总经费 (万元)		9.0	省财政资助经费 (万元)	9.0		联合资助经费 (万元)	0.0
序号	其他主要成员	证件号码		性别	单位名称		
1	胡奇达	330105198805100050		男	浙江大学/医学院		
2	黄冰锋	330624198406132414		男	浙江大学/医学院		
3	李想	420107198801291050		男	浙江大学/医学院		
4	金飘飘	330304198810296320		女	温州医科大学/附属第一医院、第一临床医学院、信息与工程学院		
5	吴望腾	362321199111287511		男	浙江大学		
6	楼煜	330802199110203612		男	浙江大学		

浙江省自然科学基金委员会办公室

2017 年 10 月 10 日

# 浙江省基础公益研究计划项目批准通知

## 补办申请

项目 负责人 填写	申请理由：
	项目负责人（签字）： 年 月 日
依 托 单 位 填 写	依托单位科研管理部门审核意见：  负责人（签字）： （公章） 年 月 日

# 浙江省自然科学基金资助项目批准通知

胡奇达同志：

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		LQ16H180002		依托单位		浙江大学	
项目名称		“核酸门控”药物运载系统介导胰腺癌分子靶向治疗的研究					
项目负责人		胡奇达		证件号码		330105198805100050	
项目类别		青年基金项目		研究期限		2016 年 1 月 至 2018 年 12 月	
总经费 (万元)		5.0	省财政资助经费 (万元)	5.0		单位联合资助经费 (万元)	0.0
序号	其他主要成员	证件号码		性别	单位名称		
1	王凯	130926198712082816		男	浙江大学/理学院		
2	孙旭	330501198909243319		男	浙江大学/医学院		
3	沈洁	330501198708060022		女	浙江大学/理学院		
4	李洋	421302198908284627		女	浙江大学/理学院		
5	王艺	33032619911218683X		男	浙江大学/医学院		
6							

浙江省自然科学基金委员会办公室

2015 年 11 月 5 日

# 浙江省自然科学基金资助项目批准通知

## 补办申请

项目 负责 人填 写	<p>申请理由：</p>
依 托  单 位  填 写	<p>项目负责人（签字）： 年 月 日</p> <p>依托单位科研管理部门审核意见：</p> <p>负责人（签字）： （公章） 年 月 日</p>

## 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

胡奇达 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：

81502026，项目名称：新型ROSE药物输送体系介导的靶向miR-34抗肝癌治疗研究，直接费用：18.00万元，项目起止年月：2016年01月至2018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。**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.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**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	81502026	项目负责人	胡奇达	申请代码1	H1617
项目名称	新型ROSE药物输送体系介导的靶向miR-34抗肝癌治疗研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	浙江大学				
直接费用	18.00 万元	起止年月	2016年01月 至 2018年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;</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>肝癌中miR-34a表达偏低或缺失，miR-34a替代疗法可恢复其水平，负性调节肝癌的增殖及转移。传统替代疗法因缺乏靶向性导致正常细胞受累，“脱靶”副反应严重。本研究基于富含环糊精的聚阳离子材料，通过自组装技术修饰功能客体并引入二硫键，构成具有氧化还原敏感性（R）、肝癌靶向性（O）、主客体自组装（S）、高效转染（E）的ROSE多功能基因药物输送体系。研究拟用ROSE系统携带miR-34a给药，通过靶向输送、控制释放，定点高效地作用肝癌组织，从而增加miR-34a疗法靶向性，降低“脱靶”所致的副作用，解决基因疗法给药难题。</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>本研究基于富含环糊精的聚阳离子材料，通过自组装技术修饰功能客体并引入二硫键，构成具有氧化还原敏感性（R）、肝癌靶向性（O）、主客体自组装（S）、高效转染（E）的ROSE多功能基因药物输送体系，研究拟用ROSE系统携带miR-34a给药，具有良好的科学价值。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>肝癌中miR-34a表达偏低或缺失，miR-34a替代疗法可恢复其水平，负性调节肝癌的增殖及转移。研究拟用ROSE系统携带miR-34a给药，通过靶向输送、控制释放，定点高效地作用肝癌组织，从而增加miR-34a疗法靶向性，降低“脱靶”所致的副作用，具有良好的创新性。</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、方案具有良好的可行性，可以验证所提出的科学问题。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请项目具有良好的研究基础和实验条件，申请人具有相关研究经历。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>&lt;2&gt;</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>该项目主要研究内容是通过构建ROSE载体系统，包载基因替代治疗药物（miR-34a），测定ROSE/miR-34a体系的生物物理特性；进一步在体内外实验中验证该体系是否具有靶向输送、控制释放、定点高效作用于肝癌细胞的作用。申请者提出的科学问题主要是如何实现恶性肿瘤的基因靶向性治疗，从而解决基因疗法给药困难及降低药物“脱靶”副作用。</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>该项目的预期研究结果是成功构建功能性ROSE药物输送体系，实现基因药物miR-34a的靶向高效运载；并将该ROSE/miR-34a体系应用于肝癌的治疗中。这些预期结果将为基因治疗的给药难的问题提供新的方法，同时，ROSE体系的主动靶向肝癌细胞的作用，也将降低药物治疗中“脱</p>					

靶”导致的副作用。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该项目提出的科学问题是明确的，具有一定的创新性。基因疗法在人类肿瘤的治疗中具有广泛的应用前景，但是由于基因药物具有易降解和相对不稳定的特性，因此存在给药困难及未能靶向给药的问题。如何将基因治疗药物足量输送至肿瘤部位，并特异性地被肿瘤细胞所摄取，发挥抗肿瘤作用，减少对其他正常组织的损害作用，这是肿瘤药物治疗（包括化疗等）领域的重要科学问题。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该项目的研究内容和研究方案基本能验证所提出的科学问题，但是存在某些问题。

1. 该项目研究的是药物输送体系，但是在实验设计中未见有药物输送体系毒性方面的评价；
2. 申请书全文并未提到miR-34a与肿瘤的免疫逃避有关，然而在实验设计部分有这部分的内容（CCL22水平、Treg亚群分析），在逻辑上存在问题。而且CCL22是分泌性的炎症因子，最好的检测方法是ELISA，申请人采用了western blot，不是很合适。更重要的是申请人采用人肝癌细胞株LM3接种裸鼠成瘤造模，种属不同，申请人未做详细分析，直接进行肿瘤免疫逃避的相关检测是欠妥当的。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人已取得了博士学位；在肿瘤的载药纳米治疗领域有做过一些工作，发表了相关的SCI论文；作为参与者参加了几项国家自然科学基金的研究工作，因此，申请者有完成该项目的研究能力。

该项目依托的单位浙江大学医学院、教育部恶性肿瘤预警与干预重点实验室、浙江大学化学系生物大分子实验室可以为其提供各项研究条件。

（五） 其它意见或修改建议

1. 项目名称研究的是miR-34，但是项目全文提到都是miR-34a。人类miR-34分为miR-34a、miR-34b和miR-34c三个同源基因，因此题目的写法不够准确。
2. 该项目试图通过仅单一调控miR-34a表达，来改善肝癌的治疗效果，应该还是比较困难的。是否考虑通过联合肝癌的化疗药物或者其他治疗方法，从肿瘤治疗联合用药的角度设计课题。

<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

本课题采用新型ROSE药物输送体系介导的靶向miR-34抗肝癌治疗研究，通过构建具有氧化还原敏感性、肝癌靶向性、主客体自组装及高转染性的多功能基因药物运送体系，增加miR-34疗法靶向性，提高药物生物利用度，为开发新的肝癌防治手段提供有力的基础和实践依据。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

本研究针对肝癌辅助化疗疗效不佳的难题，对新型药物输送体系多功能化先进性了研究，解决miR-34疗法的基因运载难题。具有自主知识产权，可以进行临床转化。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

科学问题阐述比较明确，采用新型ROSE药物输送体系介导的靶向miR-34抗肝癌治疗研究，为开发新的肝癌防治手段提供有力的基础和实践依据。创新性较强。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究目标明确，通过构建具有氧化还原敏感性、肝癌靶向性、主客体自组装及高转染性的多功能基因药物运送体系，增加miR-34疗法靶向性，提高药物生物利用度，解决miR-34疗法的基因运载难题。研究内容恰当，总体研究方案合理可行，能充分验证所提出的科学问题，方法的逻辑性强，可行性高。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人的研究能力较强，具有很好的前期工作基础，并具备较强的研究基础和条件。能够保证项目的顺利进行。

（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