

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

严盛 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：

81572975，项目名称：基于肝脏移植的同种异体T-rapa抗肿瘤免疫治疗体系的实验研究，直接费用：55.00万元，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.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	81572975	项目负责人	严盛	申请代码1	H1611
项目名称	基于肝脏移植的同种异体T-rapa抗肿瘤免疫治疗体系的实验研究				
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	浙江大学				
直接费用	55.00 万元	起止年月	2016年01月 至 2019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>本项目拟研究基于肝脏移植的抗肿瘤免疫治疗体系。申请者利用肝脏是一种免疫器官，具有移植抗肿瘤效应(GVT)的提点，提出可以通过多种途径建立基于肝脏移植的、相互整合的免疫治疗体系，达到强烈、持续的抗肿瘤效果。</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>研究成果可能提出新的肿瘤治疗策略，具有重要的科学和应用价值。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>科学问题思路独特，有创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>研究内容和研究路线合理可行，前期研究基础充分，具有可行性。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请者具备较高的学术水平和长期的研究经验。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</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>本项目提出的科学问题是肝脏是一个免疫器官，具有免疫特惠功能和GVT效应；此外，雷帕霉素处理的同种异型T细胞（T-rapa）具有增强的抗肿瘤活性和减弱的GVHD效应。利用这些理论申请者提出在肝移植的同时过继回输供者来源的经GUCY2C抗原处理的T-rapa有可能阻止或治疗肝移植肿瘤复发的问题。主要研究内容是在进行肝移植时对移植的肝脏进行预处理（包括用GUCY2C抗原）和用GUCY2C抗原激活供者T-rapa细胞进行受者肝移植后的免疫过继回输，观察对肝移植后肿瘤复发的影响和效果，并探讨其机制。</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>肝癌患者肝移植治疗后肿瘤的复发是该项治疗产生预期效果的一个重大瓶颈，因此预防和治疗肝移植后肿瘤的复发是一个重要的科学问题，具有重大的科学价值和意义。尽管本项目就该问题展开研究，但就具体的研究内容和实验设计上存在一些缺陷（见下述），难以达到预期结果。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>该项目的立论依据是基于肝脏是一个免疫器官，并具有免疫特惠功能，能为过继回输的T-rapa提供保护，GUCY2C处理T-rapa可提供抗原特异性和免疫记忆，但申请者忽略了以下事实：（1）肝移植后肿瘤复发主要是肝外复发（立论依据中也进行了相应的论述）并转移至移植肝所致，清除肝外潜在病灶是治疗关键，显然这靠肝脏中固有的免疫细胞是难以实现的。因此，申请者提出了通过供者T-rapa过继回输弥补。然而，无论供者T细胞如何处理，其实质还是一种同</p>					

种异型反应性T细胞识别受者组织和细胞不同的MHC分子所引发的移植排异反应，如果能识别受者肿瘤，也必将识别受者的正常组织，更何况许多肿瘤组织和细胞的MHC I分子下调。即便是异基因移植技术在血液系统肿瘤应用十分成熟的情况下，仍然无法有效地让GVHD和GVT分离，更何况实体瘤，存在更为复杂的肿瘤微环境的情况，这也可能是为什么异基因移植没有在实体瘤中很好展开的原因之一。（2）用GUCY2C处理供者T-rapa细胞后过继回输至受者体内，理论上并不能识别受者肿瘤细胞上的GUCY2C（以MHC-抗原肽的形式），因为这种识别模式是MHC限制性的，肝移植中供者和受者的MHC分子不可能完全一致。因此，用抗原处理供者的T细胞并不能增加对受者肿瘤抗原识别的特异性。（3）肝脏尽管是早期（胚胎时期）的造血器官，但出生后造血功能退化，而免疫细胞主要由造血组织（骨髓）产生为主，移植后供者肝脏残留的免疫细胞和免疫组织最终会被受者的免疫细胞和组织取代，因此，如何激发受者自身的免疫潜能更为关键。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

基于上述原因，该项目的研究内容、研究方法和所采用的技术路线存在一定的缺陷。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请者有较好的研究经历、研究水平和研究团队，具备很好的研究条件。

（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

GVT(graft versus tumor)效应在同种异体骨髓移植治疗白血病有比较好的疗效，申请人的想法是拟通过GVT效应对手术切除肝组织后的肝癌病人进行同种异体的肝移植，通过供体肝组织中的免疫细胞的GVT效应进一步清除病人中残留的肿瘤组织，同时，由于器官移植后为了抑制受体免疫系统对供体提供的肝组织的免疫排斥，临床上一般需要使用一些免疫抑制剂，肝移植中用得比较多的是Rapamycin，为了防止Rapamycin对供体肝脏组织中的T细胞产生抑制作用，申请人拟通过对供体肝脏中的T细胞中过表达piggyBac和mTorRR或者通过体外筛选的方式获得对Rapamycin耐受的T-rapa细胞，然后输入受体体内，维持供体肝脏中T细胞的活性，达到肿瘤免疫治疗效果。同时，为保证供体肝脏中的T细胞的GVT效应的同时，降低GVHD风险，申请人的想法是通过体外培养以及一些基因工程的方法筛选出供体肝组织中的识别肿瘤特异性抗原（本项目中用的是GYCU2C）的T细胞，然后输入到受体体内，对肿瘤进行特异性杀伤。另外申请人计划通过调控趋化因子来调控移植肝的niche效应。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

预期结果具有不错的理论和临床价值。

（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，有层次感，具有一定的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

申请人的前期实验已经在小鼠中初步验证了该系统的可行性。但仍存在一些问题：

1. 临床上，目前同种异体器官移植治疗实体瘤目前并没有太好的进展，申请人需要详细阐述其方案在临床应用上的可行性；
2. 申请人在本项目中采用的肿瘤特异性抗原GYCU2C是表达在大肠癌细胞的肿瘤抗原。可否采用肝癌相关性的抗原来进行研究？另外考虑到肿瘤细胞的异质性，单肿瘤抗原治疗可能不够，建议采用多抗原多因子方式。
3. GVT和GVHD在器官移植中是并存的。是否有方法可以提高GVT同时抑制GVHD？尤其是Trapa发生GVHD时该如何处理？ 申请人需进一步说明。
4. 能否增加临床实验？

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人一直从事器官移植的临床与科研工作，先后主持过多个项目。希望进一步加强独立开展科研的实力。研究条件可以满足项目需求。

（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

浙江省省级计划项目信息表

打印本页

一、项目基本情况

项目名称	胰腺癌早期诊断新技术研究	项目编号	2015C03053
计划类别	省属科研院所扶持专项	项目管理领域	综合医学
承担单位	浙江大学	负责人	严盛(13957161680)
归口处室	社会发展处	项目官员	叶琳
开始时间	2016-01-01	结束时间	2019-12-31
项目总经费 (万元)	100	财政拨款经费 (万元)	100
备注			

二、项目执行情况

变更申请	未上报	变更申请状态	未上报
中期检查	未上报	中期检查状态	未上报
验收申请	未上报	验收申请状态	未上报
验收公示	未上报	验收公示状态	未上报
合同终止	未上报	合同终止状态	未上报

三、相关材料

项目申报	申请书

合同签订	合同书
项目变更	变更申请书（无）
中期检查	中期检查情况表（无）自查报告（无）
验收申请	验收申请书（无）
验收公示	验收公示表（无）

四、操作记录

申报日志	合同日志	变更日志	中期检查日志	验收申请日志
验收公示日志	其他日志			

2015-10-13 02:25:00提交，待归口部门审阅。

2015-10-13 23:12:17普通管理员吴宏华退回。退回意见：1、省拔经费可以预算：附属医院的间接经费14.6%，其中管理费8%，激励费6.6%；直接经费=总经费-间接经费；2、可行性报告请加题目，格式：胰腺癌早期诊断新技术研究（胰岛组学在。。的应用研究）；3、申请书和经费概算表中栏目请填写完整；4、可行性报告中不可出现单位信息和申请者个人信息（包括项目组成员和合作单位）；5、省拔经费可以预算专家咨询费；6、申请书和经费概算表中栏目请填写完整；7、参考文献缺；。

2015-10-15 11:15:26提交，待归口部门审阅。

2015-10-16 09:51:33普通管理员吴宏华退回。退回意见：请修改！。

2015-10-16 13:27:02提交，待归口部门审阅。

2015-10-16 13:49:35普通管理员吴宏华审核通过。审核意见：同意申报！。

2015-10-16 13:49:42普通管理员吴宏华上报项目。

2015-10-16 18:15:50高级管理员陈旭波审核通过。审核意见：同意申报。

2015-10-16 21:08:38高级管理员陈旭波上报项目。

2015-10-17 09:27:37超级管理员都康飞审核通过。审核意见：。