

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

肖波 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：

51503172，项目名称：靶向共载CD98-siRNA和姜黄素纳米粒子/水凝胶系统的构建及其口服协同治疗溃疡性结肠炎的机制研究，直接费用：20.00万元，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
工程与材料科学部
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	51503172	项目负责人	肖波	申请代码1	E031002
项目名称	靶向共载CD98-siRNA和姜黄素纳米粒子/水凝胶系统的构建及其口服协同治疗溃疡性结肠炎的机制研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	西南大学				
直接费用	20.00 万元	起止年月	2016年01月 至 2018年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1></p> <p>1、结肠疾病、特别是结肠癌是发病率增速最快的疾病之一，而结肠给药又是最具挑战性的研究课题，因而本项目具有重要的理论意义和应用背景。</p> <p>2、立项依据中对相关研究现状的阐述及其存在的瓶颈技术问题的分析比较全面、具体、准确。本申请的利用复合高分子材料MAL-PEG-PLGA两亲性的结构特点，兼具携带水性siCD98和油性姜黄素的作用，同时还结合水凝胶结肠输运，思路较好并有新意与挑战性。</p> <p>3、技术路线与研究方法详实、正确、可行。</p> <p>4、申请人在siCD98缓解结肠粘膜损伤方面的研究方面具有较好的理论与实验基础，所在团队在高分子材料的合成与性能表征方面具有较好的理论和实验积累。</p> <p>不足或建议：</p> <p>1、作为青年基金，研究内容过多，占线过长，结合材料学科的特点，建议强化研究内容1，弱化研究内容2和3（后者只要满足发表好文章所需即可）。</p> <p><2>本项目希望在制备CD98抗体Fab' '片段表面功能化共载siCD98/姜黄素纳米粒子的基础上，研究siCD98和姜黄素对UC疾病的协同治疗效应，并以此发展适用于UC治疗的口服靶向给药体系。申请人进行了较为充分的调研，所设计的复杂口服靶向给药体系具有一定的合理性和新颖性，其在载药纳米粒子的制备及功能化也有较好的工作基础。申请书的不足之处在于，尽管所列的三部分研究内容具体细致，有较强的可操作性，但是对达到研究目标特别是“揭示协同治疗UC疾病的分子机制”帮助似有限；所列出的两个拟解决的关键科学问题，在表述中有“技术”层面远胜于“科学”层面之感；另外，从实验方案的设计中看，申请人对复杂（纳米粒子）体系的制备困难和组分间各种牵制作用的考虑似不充分，如含不同摩尔比且重复性好的载药纳米粒子制备将受到多种主观和客观因素的影响，显然，若体系越复杂，制备的“窗口”越小；同时，整体的研究内容和工作量似远超于青年基金应有的范围。</p> <p><3>本项目在前期工作基础上，拟结合RNA干扰技术和化学药物治疗，提高治疗溃疡性结肠炎的疗效。利用RNA 干扰技术抑制CD98表达，利用安全有效的姜黄素进行化学药物治疗。利用两亲性高分子制备共载siCD98和姜黄素的纳米粒子。纳米粒子表面修饰CD98抗体Fab' 片段实现靶向化。这一设计思路结合了多种技术手段，有一定的新颖性。申请者有较好的在相关领域的研究背景，并提出了较为具体的研究方案。建议予以资助。</p> <p>对研究方案的修改意见：</p> <p style="text-align: right;">工程与材料科学部</p> <p style="text-align: right;">2015年8月17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

肖波 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：

81571807，项目名称：口服靶向纳米粒子介导CD98沉默提高结肠癌化疗敏感性及其分子机制研究，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.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	81571807	项目负责人	肖波	申请代码1	H1819
项目名称	口服靶向纳米粒子介导CD98沉默提高结肠癌化疗敏感性及其分子机制研究				
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	西南大学				
直接费用	57.00 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>申请人拟开展口服靶向纳米粒子介导CD98沉默提高结肠癌化疗敏感性及其分子机制研究，设计和构建基于靶向纳米粒子介导CD98沉默功能纳米材料，提高其对结肠癌的靶向治疗效果，探索相关肿瘤高效靶向治疗的新方法。</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>申请项目拟结合基于靶向纳米粒子介导CD98沉默功能纳米材料，提高其对结肠癌的靶向治疗效果，对结肠癌的有效化疗具有积极的意义和科学价值。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>申请人拟开展口服靶向纳米粒子介导CD98沉默提高结肠癌化疗敏感性及其分子机制研究，设计和构建高效靶向结肠癌的功能纳米粒子，相关研究工作对结肠癌靶向治疗具有积极的意义和创新性构思，研究目标明确，研究特色较突出。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>该项目研究内容详实、研究方案及所采用的技术路线能验证所提出的科学问题或假说，研究方法的逻辑性、可行性较好，相关研究工作思路清晰，目标明确，研究计划合理，实施步骤科学可行。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>该项目前期研究工作已在相关研究领域的核心期刊发表了研究论文，取得了创新性研究成果，为项目研究的顺利开展奠定了良好基础。申请人所在的研究团队具有较好的业务素质及较强的科研工作能力，研究人员组成合理；申请项目已具备完成该项目的研究条件（材料、样本、设备等）。</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>口服靶向纳米粒子介导CD98沉默提高结肠癌化疗敏感性</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>结肠癌近年来发病率提升，但传统的化疗效果十分有限，就如何提升其治疗质量开展研究引起学术界高度重视。该项目提出通过口服靶向纳米粒子介导CD98沉默来提高结肠癌化疗敏感性，并研究其中的分子机制，内容有趣，研究思路较有创新性，预期成果有潜在应用价值。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>申请书所阐述的研究内容具体，目标明确，所提炼的关键问题相对到位。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p>					

该项目整体方案论证详实可行。口服靶向纳米粒子颇有新意。当然，申请书中提出思路部分延续了申请人在美国进行访问研究的工作，若能在此基础上进一步超越原有框架，会更好。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

研究小组之前在本课题方向有突出成绩，进一步可望取得重要进展。鉴于此方面课题内容以往研究不多，建议予以优先资助。

（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

本项目拟制备CD98抗体片段修饰的共载siRNA-CD98/喜树碱纳米粒子，口服给药，靶向治疗结肠癌，以获得协同抗肿瘤效应。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

本项目预期得到以下结果：

（1）证明靶向共载纳米粒子沉默CD98表达能提高结肠癌化疗敏感性，并阐明其分子机制。

（2）获得结肠肿瘤细胞靶向性的口服给药系统。

具体一定的科学性和临床应用价值。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

本项目拟制备CD98抗体片段修饰的共载siRNA-CD98/喜树碱纳米粒子，靶向治疗结肠癌，以获得协同抗肿瘤效应。研究目的明确，拟获得口服靶向抗结肠癌新型药物，具有一定创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

本课题思路清晰，研究内容、研究方案及所采用的技术路线基本能够验证所提出的科学问题。但是，导引抗体靶向的是CD98蛋白，而导入的siRNA沉默CD98基因后其蛋白表达也降低，再次给药则对药物的吸收也减少。文中创新点中第二点提到“结肠组织中CD98的表达量会随着治疗的推进持续下降直至恢复到正常极低水平，之后，CD98抗体片段功能化纳米粒子就无法有效的把化疗药物靶向递送到已康复的结肠组织，这样将极大的减小口服化疗的毒副作用”。但是，基因干扰引起的CD98表达下降，并不意味着肿瘤已治愈，反而可能会因为靶蛋白减少而使化疗药物在肿瘤细胞内的聚集减少，影响疗效，从而使本项目的逻辑性和可行性有所欠缺。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人纳米材料制备、分子生物学方面有较好的研究基础，具有完成本项目的研究条件。

（五） 其它意见或修改建议

无

<4>

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

该项目旨在将iRNA技术引入化疗，研究CD98基因沉默提高结肠癌对化疗药物的增敏作用，揭示CD98沉默提高结肠癌化疗敏感性的分子机制。项目的研究具有潜在的应用前景。项目直接选用临床使用的材料来构建结肠肿瘤细胞靶向给药体系，具有实用性并能降低毒副作用，同时通过沉默CD98的表达来提高结肠癌的化疗敏感性方面具有一定的创新性。项目的研究方案可行。但项目在科学性问题上显得不足，如果项目获批，建议在CD98沉默提高结肠癌化疗敏感性的分子机制的研究方面多下点功夫。同意资助。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该项目旨在将iRNA技术引入化疗，研究CD98基因沉默提高结肠癌对化疗药物的增敏作用，揭示CD98沉默提高结肠癌化疗敏感性的分子机制，具有一定的研究意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

科学问题论述清晰，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

研究内容清晰，方案合理

(四) 申请人的研究能力和研究条件
申请人具备完成该项目的能力和相关条件

(五) 其它意见或修改建议

<5>

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

申请人针对结肠癌临床化疗低疗效、高毒副作用的问题，提出siRNA和化疗药物的联合口服给药可有效解决这一问题。申请人采用RNAi技术抑制结肠癌细胞表面肿瘤相关蛋白CD98的表达，使癌细胞对化疗的敏感性显著提高。此研究以计划PEG-PLGA作为载体，通过表面修饰CD98抗体以及内部包裹siCD98 /喜树碱，以实现肿瘤靶向的siRNA和化疗协同治疗结肠癌的目的。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

申请人在CD98研究和结肠癌化疗的研究基础上拟研究口服siRNA/drug的共输送。申请人前期已经初步证实了提高结肠癌化疗敏感性可以通过沉默CD98基因表达来获得。此项目拟进一步研究CD98 抗体Fab' 片段功能化共载CD98 siRNA (siCD98) /喜树碱纳米粒子的制备及其对原位结肠癌小鼠模型研究靶向共载纳米粒子/水凝胶口服给药系统的体内疗效、增敏分子机制、药代动力学及毒副作用。申请人设计了切实可行的工作计划，并有很强的前期工作基础，本项目将获得重要的研究成果，应给予优先资助。

(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

文献报道已证实siRNA 和化疗药物的联合使用比仅仅基于siRNA 或化疗药物的单一治疗模式具有更好的抑制肿瘤的效果。申请人拟采用RNAi 技术抑制CD98表达推断其将提高结肠癌的化疗敏感性，并通过共输送siRNA和化疗药物提高抑瘤效果。假说合理明确，具有一定创新性。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

申请人的研究方案、技术设计路线明确详细，具有很好的可行性。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

申请人具有较高的研究能力和研究条件，此项目将顺利完成。

(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

Project Information ?

5R01DK071594-11

DESCRIPTION DETAILS RESULTS HISTORY SUBPROJECTS

Project Number: 5R01DK071594-11**Contact PI / Project Leader:** [MERLIN, DIDIER](#)**Title:** ROLE OF CD98 IN INTESTINAL PERMEABILITY**Awardee Organization:** GEORGIA STATE UNIVERSITY

Abstract Text:

DESCRIPTION (provided by applicant): Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory condition of the digestive tract. The etiology of IBD remains poorly understood. Colorectal cancer is a life-threatening complication of both ulcerative and Crohn's colitis. The present application seeks to extend the findings of our previous studies, which showed that CD98 plays an important role in coordination of intestinal epithelial events. Such events include cell adhesion/polarity, amino acid transport, and direct binding of molecules to cell surfaces. Studies by our group have shown that CD98 expression plays a role in the pathogenesis of IBD. Our overall hypothesis is that colonic CD98 plays a critical role in initiating and perpetuating intestinal colitis. The initial aim of this proposal is to investigate the role played by interactin of CD98 with bacteria in terms of the loss of intestinal barrier function. The second specific aim is to investigate the role played by CD98 in upregulation of colonic mucosal activities including epithelial cell differentiation/polarization that may, in turn, affect intestinal barrier function. Finally, we will explore whether knockdown of CD98 expression, using a targeted nanotechnological approach, reduces the extent of colitis and colitis-associated cancer. The proposed project will use a variety of biochemical, molecular, nanotechnological, ex vivo, and in vivo techniques. We expect that we will develop therapeutic strategies, based on manipulation of CD98 expression in the colon, to reduce colitis and to inhibit development of colitis-associated cancer. More than one million adults and children in the United States suffer from IBD and complications of the condition, such as colitis-associated cancer. New therapeutic strategies based on a better understanding of IBD pathogenesis will improve the clinical care of such patients.

Public Health Relevance Statement:

PUBLIC HEALTH RELEVANCE: Factors implicated in the pathophysiology of intestinal inflammation include a defect in intestinal epithelial barrier function, an abnormal immune response, and activities of the gut microbiota. It has been shown that colon mucosal CD98 is upregulated in IBD patients and in mice with active colitis. In the present proposal, we suggest that upregulation of colonic mucosal CD98 interacts with gut microbial activities and an abnormal immune response to initiate intestinal inflammation. In addition, we will investigate the effect of intestinal epithelial CD98 expression on epithelial cell differentiation/polarization tha may, in turn, influence intestinal barrier function. As CD98 plays an important role in regulation of cellular homeostasis and immunity, modulation of CD98 expression and/or function represents a promising therapeutic strategy for the treatment and prevention of colitis and colitis-associated cancer. We will manipulate CD98 expression in experimental disease models using advanced biotechnological techniques including nanotechnological approaches developed in our laboratory.

Project Terms:

Adopted; Adult; Affect; Amino Acids; Animals; Antibiotics; Attenuated; Bacteria; Bacterial Translocation; base; Binding (Molecular Function); Biochemical; C-terminal; Cell Adhesion; Cell Communication; Cell Differentiation process; cell growth regulation; Cell Proliferation; Cell surface; Cells; Chemicals; Child; Chronic; clinical care; Colitis; colitis associated cancer; Colon; Colorectal Cancer; Complication; cytokine; Data; Defect; Development; Disease model; Encapsulated; Epithelial; Epithelial Cells; Etiology; Event; extracellular; Extracellular Domain; Functional disorder; Gastrointestinal tract structure; gut microbiota; Health; Homeostasis; Immune response; Immunity; improved; In Vitro; in vivo; Inflammation Mediators; Inflammatory; Inflammatory Bowel Diseases; Inflammatory disease of the intestine; Inflammatory Response; Interleukin-1; Intestines; knock-down; Laboratories; large bowel Crohn's disease; Life; microbial; MicroRNAs; Molecular; Mus; nanoparticle; Nanotechnology; Non-Viral Vector; novel therapeutic intervention; overexpression; Pathogenesis; Patients; Permeability; Play; Prevention; Production; Proteins; Research; research study; Role; Serine Phosphorylation Site; Signal Transduction; Site; Small Interfering RNA; Tail; Techniques; Therapeutic; therapeutic development; Time; TNF gene; Transgenic Mice; treatment strategy; Ulcerative Colitis; United States; Up-Regulation (Physiology); villin; Work

Contact PI Information:

Name: MERLIN, DIDIER
Email: [Click to view contact PI email address](#)
Title:

Program Official Information:

Name: PERRIN, PETER J
Email: [Click to view PO email address](#)

Other PI Information:

Not Applicable

Organization:

Name: GEORGIA STATE UNIVERSITY
City: ATLANTA Country: UNITED STATES (US)

Department / Educational Institution Type:

BIOLOGY
 SCHOOLS OF ARTS AND SCIENCES

Congressional District:

State Code: GA
 District: 05

Other Information:

FOA: [PA-11-260](#)

Study Section: Clinical, Integrative and Molecular Gastroenterology Study Section (CIMG)

Fiscal Year: 2016 **Award Notice Date:** 30-JUN-2016

DUNS Number: 837322494

Project Start Date: 1-JUL-2005

Budget Start Date: 1-JUL-2016

CFDA Code: 847

Project End Date: 30-JUN-2018

Budget End Date: 30-JUN-2017

Administering Institutes or Centers:

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES

Project Funding Information for 2016: