

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

刁宏燕 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:

81571953, 项目名称: 骨桥蛋白在肠道微生态调节肝损伤中的作用及机制研究, 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

“主动健康和老龄化科技应对”

2018 年度重点专项

合作协议书和数据递交协议书

课题名称：长寿家族人体微生态变化及其与宿主遗传因素的关联与互作原理研究

甲方(课题负责单位)：中国科学院微生物研究所

通讯地址：北京市朝阳区北辰西路 1 号院 3 号

课题负责人：王军

乙方(子课题承担单位)：浙江大学

通讯地址：浙江省杭州市庆春路 79 号

负责人：刁宏燕

本协议双方就“主动健康和老龄化科技应对”2018 年度重点专项“人体增龄过程中微生态影响机体健康的机制及对策研究”课题四“长寿家族人体微生态变化及其与宿主遗传因素的关联与互作原理研究”事项，经友好平等协商，在充分表达各自意愿的基础上，根据有关法律、法规和本项目下达部门的相关规定，达成如下合作协议书和数据递交协议书，并由合作双方共同恪守。

一. 任务合作分工

甲方作为课题负责单位，负责总体设计和课题的组织协调工作、组织实施及验收结题等事宜；

乙方作为子课题（三）承担单位，积极配合甲方开展课题的研究和实施工作，承担以下科研任务：长寿相关菌群与宿主非编码 RNA 的互作关系研究

经费分配

甲乙双方在充分友好协商基础上，甲方根据乙方承担研究任务，原则上将预算经费的 59.7 万元，经由甲方转拨给乙方。具体按子课题（任务）实际批复为准。

二. 权利与义务

I. 甲方的权利与义务

1. 甲方有义务发挥组织协调作用，畅通专家咨询渠道，定期组织开展会议交流，根据实际需要，为乙方开展研究工作给予支持；
2. 甲方有权监督乙方研究内容和科研经费使用情况；
3. 甲方有权向组织专家和质控人员对乙方的科研工作监督；
4. 甲方有权调阅有关科研的原始数据和病例资料；
5. 甲方有权拒绝不符合要求的资料入组。

II. 乙方的权利和义务

1. 乙方需严格按照任务书要求完成任务各项指标；
2. 乙方必须在相应文章及成果中明确注明课题名称和课题编号；
3. 乙方需保证科研数据的真实性和统计分析的正确性，定期进行科研质控，妥善保存原始数据资料，实现项目内部实现数据共享，按照要求参加培训及总结会议；
4. 乙方需严格按照国家科研经费使用规定以及预算比例进行使用经费，并接受甲方

监督，并在审计时根据科技部审计要求提供必要的财务凭证证明材料。

5. 乙方承诺本单位参与该课题产生的所有科学数据无条件、按期递交到科技部指定的平台，在本专项约定的条件下对专项各个承担单位，乃至今后面向所有的科技工作者和公众开放共享。如签署数据递交协议后而不在商定的期限内履行数据递交责任的，则由专项管理部门责令整改，如拒绝整改，则由专项管理部门追回本课题资金，并予以通报。

三. 知识产权和保密

1. 甲方与乙方在申请本课题之前各自所获得的知识产权及相应权益均归各自所有，不因共同申请本项目而改变；
2. 因申请项目的需要，各自向对方提供的未公开的、或在提供之前已告知不能向第三方提供的与本项目相关的技术资料、数据等所有信息，未经提供方同意，不得提供给第三方。
3. 本协议所称知识产权，包括依法享有的专利权、著作权、商标权、计算机软件的版权、技术秘密、商业秘密等知识产权。
4. 课题研究过程中所涉及各方已有的知识产权归原产权持有方所有，合作方有责任对任何其他方保密。
5. 课题研究过程中新产生的知识产权按各方贡献大小分配，即各方独立完成研究工作所形成的知识产权归各方独立所有；双方共同完成研究工作所形成的知识产权归各参与方共同所有，任何一方未经合作方同意不得擅自向其他方公开。

四. 协议生效变更与解除

1. 本协议生效期间为项目获得之日起至项目结题申请通过之日；
2. 协议双方中任何一方欲变更、解除本协议，须书面形式告知，口头表述无效；解除协议需提前一个月向对方提出；
3. 项目批准后双方以此协议为基础，根据项目研究计划重新签订合作研究协议。

五. 其它

本协议一式十份，用于项目申报。未经对方许可，甲乙双方都不得将本协议内容透露给第三方。

甲方

中国科学院微生物研究所

乙方

浙江大学

法人（签章）

法人（签章）

单位（公章）

单位（公章）

负责人（签章）

负责人（签章）

日期

日期

年 月 日

年 月 日

浙江省科技计划项目

合 同 书

项 目 编 号 : 2019C04005

项 目 名 称 : 联合技术研发与示范推广项目-非编码 RNA
在 HBV 感染相关肝癌早期诊断和治疗中的
应用研究

计 划 类 别 : 省级重点研发计划

项目委托单位(甲方): 浙江省科学技术厅

项目承担单位(乙方): 浙江大学

起 止 年 月 : 2019-01-01 至 2022-12-31

浙 江 省 科 学 技 术 厅

2 0 1 9 年 制

填写说明

1. 本合同文本适用于财政科技经费以“分期补助”方式资助的省级科技计划项目。
2. 本合同所列内容应实事求是填写，表达要明确、严谨。
3. 合同中的“项目主要研发内容”，包括拟解决的主要技术问题、难点、主要创新点等。
4. 合同中的“项目主要技术、经济指标（含产业化目标及成果提供形式）”。主要技术指标及成果提供形式，包括项目完成时，技术或产品的规格、水平，形成的专利、论文、专著，人才培养等量化指标，样机、样品、研究报告、技术规范、标准等成果提供形式。主要经济指标，包括项目完成时，技术或成果应用形成的市场规模、产能、示范基地等，完成的产值、销售收入、利润、税收等。
5. 合同中的“项目经费支出预算”应与预算评审报告一致，按《浙江省省级科技研发和成果转化项目经费管理办法》（浙财教〔2012〕357号）规定的开支范围填写。
6. 合同中的“备注”，包括重要的必须补充的内容。
7. 合同中丙方是指项目归口管理部门，包括省有关部门和市、县科技局（委）。市、县科技局（委）安排项目配套资金的应作为合作丙方。

一、项目基本情况

项目名称		联合技术研发与示范推广项目-非编码 RNA 在 HBV 感染相关肝癌早期诊断和治疗中的应用研究			
项目主管处室		国际科技合作处		项目主管	陈勇
项目计划类别		省级重点研发计划		项目管理领域	综合医学
项目开始日期		2019-01-01		项目完成日期	2022-12-31
项目承担单位	单位名称		浙江大学		
	单位类型		高等学校	统一社会信用代码	12100000470095016Q
	法人代表		吴朝晖	所属行业	其他
	通信地址		杭州市西湖区余杭塘路 866 号		
	联系人		王芳展	手机	13616521944
参与单位	单位名称			统一社会信用代码	
	1	新南威尔士大学医学院附属圣乔治医院			000000000

二、项目负责人及项目组成员

项目负责人	姓名	刁宏燕		证件号码	120105197007155141
	学历	研究生		学位	博士
	职称	正高		现从事专业	感染病学，免疫学
	手机	15967175598		/	/
	工作单位	浙江大学医学院			

项目组成员	姓名	证件号码	工作单位	职称	年参加项目工作时间(月)
	陈文标	440711198610064518	浙江大学医学院附属第一医院	其他	10
	杜维波	370481196806220952	浙江大学医学院附属第一医院	副高	6
	Lan Gong	N9916977	新南威尔士大学附属圣乔治医院	正高	4
	陈佳宁	320282198902060368	浙江大学医学院附属第一医院	中级	8
	姚坚	330602198208260038	浙江大学医学院附属第一医院	中级	8
	曾萍	430623198808191940	浙江大学医学院附属第一医院	其他	10
	章旭君	330781199403116344	浙江大学医学院附属第一医院	其他	10
	王琳	120109198702230529	浙江大学医学院附属第一医院	初级	10
	侯显良	45032919861105143X	浙江大学医学院附属第一医院	其他	10

	谢倩	339005199304184943	浙江大学医学院附属第一医院	其他	10
	林臣鸿	331081199401060810	浙江大学医学院附属第一医院	其他	10

三、主要研发内容和关键技术

1. 研究内容

- (1)非编码 RNA 与 mRNA 数据分析。收集 HBV 感染相关肝癌与非 HBV 肝癌患者的癌组织和癌旁组织,通过高通量测序平台测序,构建 HBV 相关肝癌与非 HBV 肝癌的非编码 RNA 表达谱,构建 lncRNA、miRNA 与 mRNA 三维调控网络。
- (2)非编码 RNA 靶点在 HBV 相关肝癌的功能研究。应用过表达或沉默表达非编码 RNA 靶点的方法在肝癌细胞系及裸鼠成瘤模型中建立靶点的持续表达系统,研究 HBV 相关肝癌中特有非编码 RNA 靶点的功能与调节通路。
- (3)非编码 RNA 靶点在 HBV 相关肝癌中作用机制的研究。①利用免疫荧光素酶报告基因明确非编码基因靶点与编码基因之间的相互作用关系;②研究非编码 RNA 靶点影响 HBV 复制的分子机制;③对 HBV 相关肝癌与非 HBV 肝癌进行代谢组学比较分析,研究非编码 RNA 靶点在 HBV 相关肝癌细胞糖酵解中的独特作用。
- (4)非编码 RNA 靶点在乙肝相关肝癌患者外周血中的表达验证及肝癌早期外周血筛查指标的研究。

2. 本研究为中澳双方合作研发,外方(新南威尔士大学医学院附属圣乔治医院)在大数据分析和数据深度挖掘方面处于世界领先地位,弥补我方在 lncRNA-miRNA-mRNA 轴系在通过糖酵解途径参与肝癌发生的数据分析及机制研究方面的短板,共同合作,探寻非编码 RNA 在 HBV 相关肝癌的诊断和治疗中的新靶点。具体双方的承担的任务如下:我方研究机构承担的任务主要为:课题的设计、规划、运作与实施。承担课题的总设计,总安排。保证课题能够顺利实施;标本的收集,临床数据统计;RNA 数据分析,构建 RNA 的调控网络图谱;lncRNA、miRNA 与 mRNA 的相互作用研究;非编码 RNA 靶点的临床数据研究。

国外合作机构承担的任务主要为:协助、探讨课题设计的执行方案,优化课题设计,帮助解决课题实施遇到困难;共同完成靶点 lncRNA-miRNA-mRNA 轴系在通过糖酵解途径参与肝癌发生的数据分析及机制研究;指导并参与论文撰写。

3. 技术关键

- (1)高通量测序获得非编码 RNA 表达谱,生物信息学分析与网络调控图谱分析相结合筛选 HBV 相关肝癌的非编码 RNA 有效靶点。
- (2)siRNA, shRNA, 过表达载体的转染,慢病毒等技术建立非编码 RNA 靶点敲低系统以及过表达系统,在乙肝肝癌细胞系及动物实验检测肿瘤细胞侵袭、迁移、复制以及干细胞活性。
- (3)生物代谢组分析明确 HBV 相关肝癌细胞糖酵解途径获得能量的特征。
- (4)免疫荧光素酶报告与 FISH 荧光原位杂交预测非编码 RNA 通过碱基配对结合相互作用关系发挥肝癌细胞功能。
- (5)采用非编码 RNA 表达载体与 HBV 表达载体瞬时转染乙肝肝癌细胞系作为筛选模型,对非编码 RNA 靶点表达载体库进行筛选,阐明了非编码 RNA 影响 HBV 复制的机理。

4. 主要创新点

- (1)用 HBV 相关肝癌组织与非 HBV 肝癌组织比较分析 HBV 感染相关肝癌的特有非编码 RNA 靶点。首次探索病毒感染相关非编码 RNA 靶点在致癌过程中与非感染所致肿瘤的非编

码 RNA 靶点的异同，为精准治疗提供理论依据。

(2)本研究基因组学结合代谢组学研究肿瘤细胞的糖酵解过程中 HBV 相关肝癌的特有非编码基因，为阻断肝癌生长提供新靶点。

(3)在患者的外周血进行非编码 RNA 表达的验证，寻找早期外周血筛查肝癌的新靶点。

四、研发目标任务和主要技术经济指标（分别明确约束性指标与预期性指标）

一、研发目标任务

- (1) 建立 HBV 相关肝癌的新型诊断方案。
- (2) 提供 HBV 相关肝癌及非 HBV 肝癌的非编码 RNA 的治疗靶点。
- (3) 进行自主知识产权的产品研发，申请发明专利 2-5 项。
- (4) 预计本课题进行过程中，发表 SCI 论文 3-6 篇，（其中包括 1-2 篇影响因子 ≥ 5 的高质量论文）。
- (5) 培养硕士及博士研究生 6-8 名。

二、主要的技术经济指标

1. 约束性指标

(1) 成功构建 lncRNA、microRNA 与 mRNA 调节轴，寻找与 HBV 相关肝癌发生发展的相关靶基因。筛选出可用于肝癌早期诊断的非编码 RNA 指标。建立一套 HBV 相关肝癌的非编码 RNA 的诊断方案。

(2) 我方、外方优势互补共同完成在 HBV 相关肝癌发展过程中重要非编码 RNA 治疗靶点的研究。基础研究成果结合临床资料，获得靶点 lncRNA-miRNA-mRNA 并与临床资料对比分析，明确 HBV 相关肝癌的非编码 RNA 靶点，提供 HBV 相关肝癌的非编码 RNA 的治疗新靶点。

2. 预期性指标

- (1) 寻找诊断 HBV 相关肝癌的非编码 RNA 靶点，研制 2 个以上诊断试剂。
- (2) 将建立的非编码 RNA 诊断方案推广到省内临床单位，提高诊断符合率。
- (3) 明确肝癌发生的新机制靶点 lncRNA，从非编码 RNA 靶点入手，阻断肝癌获得能量支持过程。为开发肝癌治疗药物提供新靶点。提供 2 个以上非编码 RNA 药物靶点。

五、计划进度目标

起止年月			计划进度描述
2019-01-01	至	2019-12-31	1. 收集 HBV 相关肝癌与非 HBV 肝癌患者癌和癌旁组织。2. HBV 相关肝癌与非 HBV 肝癌组织的 LncRNA, miRNA 与 mRNA 数据分析。3. 利用 CRISPR, siRNA, shRNA, 过表达载体的转染, 慢病毒等技术建立靶点 lncRNA、miRNA 与 mRNA 的敲低系统或过表达系统。
2020-01-01	至	2020-12-31	1. 利用 lncRNA、miRNA 与 mRNA 的敲低系统或过表达系统, 在 HepG2、Hep3B、Huh7 等细胞系检测肝癌细胞侵袭、迁移、增殖以及干细胞活性。2. LncRNA、miRNA 与 mRNA 的相互作用关系及作用位点的研究。3. 收集肝癌患者外周血样本。
2021-01-01	至	2021-12-31	1. 对肝癌细胞进行代谢组学分析, 研究 HBV 相关肝癌非编码 RNA 靶点在能量代谢中的作用。2. pull-down 及免疫荧光素酶报告 (luciferase reporter plasmid) 检测 miRNA 与 pri-miRNA 碱基配对结合, 降解 pri-miRNA, 抑制 pri-miRNA 成熟为 miRNA。3. 肝癌局部组织获得的靶点与肝癌患者临床资料的分析。
2022-01-01	至	2022-12-31	1. lncRNA、miRNA 与 mRNA 影响 HBV 复制的分子机制研究。2. 在临床肝癌患者外周血样本 (中、外多中心大样本) 中验证外周血中非编码 RNA 靶点的正确性, 为肝癌的早期外周血筛查奠定基础。3. 邀请外方合作教授来本实验室进行学术交流, 讨论项目进展, 进一步加强双方的合作。总结本次研究经理、合作过程与实验结果。与外方合作大学举行技术研讨会。

六、项目经费来源

1、本项目研发总经费 200 万元，其中：甲方补助 200 万元，乙方自筹 0 万元，丙方配套 0 万元。

2、甲方经费拨付计划，参与单位经费由承担单位转拨。

单位：万元

	首期	二期	合计
甲方资金	120	80	200

	甲方补助	承担单位	参与单位 1
首期	120	120	0
二期	80	80	0
合计	200	200	0

3、乙方自筹和配套到位计划

单位：万元

	首期	合计
乙方自筹资金	0	0
丙方配套资金	0	0

	乙方自筹	承担单位	参与单位 1
首期	0	0	0
合计	0	0	0

	丙方配套	承担单位	参与单位 1
首期	0	0	0
合计	0	0	0

七、项目经费支出预算

单位：万元

经费开支科目		预算经费总额	其中省科技厅经费
一	直接费用	160	160
1	设备费	0	0
2	材料费	69.5	69.5
3	测试化验加工费	50.5	50.5
4	燃料动力费	0	0
5	差旅/会议/国际合作与交流费	8.6	8.6
6	出版/文献/信息传播/知识产权事务费	5	5
7	劳务费	24.4	24.4
8	专家咨询费	2	2
9	其他支出	0	0
二	间接费用	40	40
10	间接费用(包含管理费与激励费)	40	40
合计		200	200

注：合计金额，请保留整数

八、需增添的仪器设备（单价1万元以上的科研仪器设备）

单位：万元

名称	数量	单价	省科技厅拨款	自筹	用途说明

1. 各方应严格遵守本合同的各项条款。因合同执行过程中出现的客观原因，任何一方认为有必要变更合同条款内容的，需经协商一致。

2. 乙方应按《浙江省省级科技研发和成果转化项目经费管理暂行办法》规定，对项目经费支出单独建账，独立核算。

3. 甲方有权按照合同的要求，监督、检查乙方项目进展和经费使用情况，乙方应予以配合。乙方应按省监察厅、省科技厅等四部门《关于科研经费使用信息公开的实施办法》的规定每半年向甲方公开或报送项目执行和经费使用情况。

4. 乙方有权按照合同的要求组织实施项目、使用项目经费。乙方未按本合同落实自筹经费，或未按规定使用项目经费的，甲方有权暂停拨款直至解除合同，并收回已投入的经费。

5. 丙方应协助甲方监督、检查乙方项目进展和经费使用情况，协调解决合同执行过程中出现的问题。合同履行过程中，如丙方发现乙方存在或可能存在无力或不愿忠实履行合同义务情形时，应及时向甲方提出暂停拨款或解除本合同等建议。

6. 乙方由多家单位组成的（如联合招标项目），各方的出资数额、方式、时间以及其他相关权利和义务需单独订立协议，作为本合同的附件，视作本合同的组成部分。

7. 合作、协作研究与交流费是指给合作单位，并承担所应研发任务的经费。相应研发任务、研发成果应在合同书研发目标任务中注明。

8. 根据《浙江省科技计划项目验收管理办法》（浙科发计〔2017〕146号），乙方完成本项目任务后，应及时提交材料报告，做好验收工作。

9. 成果的权属和保密。本项目研究取得的技术成果，其知识产权归属及成果转化，按国家和本省的有关规定执行。涉及国家机密的，按国家《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》有关规定执行。

10. 本合同文本一式六份，分存甲方、乙方、丙方及有关单位。

审核通过



甲方(项目委托单位):

单位负责人(签字):

2019 年 4 月 3 日



乙方(项目承担单位):

项目(课题)负责人(签字):

单位负责人(签字):

王立忠

2019 年 1 月 16 日

丙方(项目归口管理责任部门):

单位负责人(签字):

单位地址:

联系电话

年 月 日

审核通过

审核通过

审核通过

“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治” 科技重大专项课题合作协议

专项名称：艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治

课题名称：基于人类全基因组编码及非编码区高通
量筛选的抗病毒靶标发现新技术研究

课题编号：2018ZX10301401

课题责任单位

(盖章)：中国医学科学院病原生物学研究所

课题负责人(签字)：雷晓波

签署时间：2018 年 11 月 2 日

课题联合承担单位

(盖章)：浙江大学

子课题负责人(签字)：于宏燕

签署时间：2018 年 10 月 26 日

中国医学科学院病原生物学研究所