

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

浙江大学 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: 81372626, 项目名称 特异性调控移植肝脏免疫微环境对供体传播性肿瘤的作用及机制研究, 资助金额 70.00 万元, 项目起止年月: 2014 年 01 月至 2017 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://isis.nsfc.gov.cn>), 获取《国家自然科学基金资助项目研究计划书》(以下简称计划书)并按要求填写。计划书电子文件通过科学基金网络信息系统(<https://isis.nsfc.gov.cn>)上传, 由依托单位确认后, 自然科学基金委进行审核; 计划书纸质文件(一式两份)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。

自然科学基金委接收依托单位提交计划书电子版截止时间为 **2013 年 9 月 11 日 16 点前**, 提交计划书电子修改版截止时间为 **2013 年 9 月 18 日 16 点前**; 计划书纸质版于计划书电子版通过自然科学基金委审核后再行打印(建议双面打印), 自然科学基金委接收计划书纸质版截止时间为 **2013 年 9 月 27 日 16 点前**。

请按照依托单位规定时间, 及时将计划书电子版和纸质版先后提交依托单位进行确认审核。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。计划书电子文件和纸质文件内容应当保证一致。

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

2013 年 08 月 15 日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81372626	项目负责人	严盛	申请代码 1	H1617
项目名称	特异性调控移植肝脏免疫微环境对供体传播性肿瘤的作用及机制研究				
资助类别	面上项目	亚类说明	常规面上项目		
附注说明					
依托单位	浙江大学				
资助金额	70.00 万元	起止年月	2014 年 01 月至 2017 年 12 月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1>项目组运用 DTM 模型观察移植肝中携带的瘤体进入受体后的转归，并结合 Treg 及其表达的 TNFR2，DC 及其表达的 Gal，肿瘤细胞表达的 CCL20/CCL22 等一系列实验观察体系，寻找探索 DMT 转归效应及其机制。创新性强，实验体系新颖！</p> <p>但是该项目组观察指标过多，过散。没有研究重点，也不能发现该 DTM 真正控制环节；区分供体与受体的 Treg 及其 DC。该项目组既往研究成果不够突出。建议使用 TNFR2-/-缺陷小鼠。</p> <p>优化研究方案后可以资助。</p> <p><2>项目拟研究特异性调控移植肝脏免疫微环境对供体传播性肿瘤的作用及机制，选题有较高的创新性，研究方案较合理，方法可行，课题组的研究基础较好，建议资助。</p> <p><3>解决供体传播性肿瘤(DTM)，对缓解器官短缺，探索肿瘤免疫机制有着重要的意义。申请者前期研究发现肝脏免疫微环境中 TNFR2 阳性的调节性 T 细胞及上游 Galectin-1 是 DTM 肿瘤逃逸免疫的机制。本项目拟通过阻断 Galectin-1 达到防治 DTM 的目的。本项研究具有一定的创新性，研究内容具体，具有较好的前期工作基础。</p>					
<p>对研究方案的修改意见：</p> <p>根据国家自然科学基金委员会资助经费管理办法的规定：</p> <p>国际合作与交流经费不得超过资助经费的 15%；</p> <p>劳务费不得超过资助经费的 15%，且只能用于直接参加项目研究的研究生、博士后人员的劳务费用；</p> <p>管理费不得超过资助经费的 5%，且协作单位不得重复提取；</p> <p>协作费是指与申请书所注合作单位以外的其他单位之间的协作费用，须注明协作单位名称和协作内容，不得用于合作单位研究经费。</p> <p style="text-align: right;">医学科学部</p> <p style="text-align: right;">2013 年 08 月 15 日</p>					

浙江省科技计划项目 合 同 书

计划编号： 2015C03053

项目名称： 胰腺癌早期诊断新技术研究

计划类别： 重大科技专项重点社会发展项目

补助方式： 分期补助

项目委托单位
(甲方)： 浙江省科学技术厅

项目牵头承担
单位(乙方)： 浙江大学

起止年月： 2016年01月至2019年12月

浙江省科学技术厅

2013 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[2011]382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）。市、县科技局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		胰腺癌早期诊断新技术研究		
项目主管处室		社会发展处	项目主管	叶琳
项目计划类别		重大科技专项重点社会发展项目	项目管理领域	综合医学
项目技术来源		自主开发	技术创新方式	自主创新
重大专项类别		/	补助方式	分期补助
关键技术与攻关方向		null		
项目开始日期		2016年01月	项目完成日期	2019年12月
项目牵头承担单位	单位名称	浙江大学		
	单位类型	高等学校	所有制类别	国有
	法人代表		法人代码	47009501-6
	法人代表身份证号		企业规模	大型企业
	税务登记证号		注册资本	0.00
	通信地址	杭州市西湖区余杭塘路866号	邮政编码	310058
	联系人		E-mail	yanzhiyu@zju.edu.cn
	电话/传真	88981187	手机	88981029-88981187
	所属行业			

共同 承担 单位	单位名称		法人代码
	1		
	2		
	3		
合作 单位	单位名称		法人代码
	1		
	2		
	3		
	4		
	5		
	6		
	7		

二、项目负责人及项目组成员

项目 负责 人	姓 名	严盛	身份证号码		学 历	研究生	
	学 位	博士	职 称	正高级	现从事专业	肝胆胰外科	
	手 机		Email	shengyan@zju.edu.cn	邮政编码	310058	
	工作单 位	浙江大学	法人代码		通讯地址	浙江省杭州市庆春 路79号6号楼13A 病区	
项目 组 成 员	姓 名	身份证号码	所在单位	职称	从事专业	项目分工	年参加 项目工 作 时间 (月)
	严盛		浙江大学	正高级	肝胆胰外科	顶层设计与组织实施	8
	丁元		浙江大学医学院附属第一医院	中级	肝胆胰外科	外泌体组学分析	8
	王雁		浙江大学医学院附属第一医院	副高级	分子生物学	肿瘤分子生物实验	8
	张启逸		浙江大学医学院附属第一医院	副高级	外科学	临床病人分组管理	8
	邢春阳		浙江大学医学院附属第一医院	中级	外科学	生物信息学分析	7
	田阳		浙江大学医学院附属第一医院	初级	外科学	数据分析统计	8
	董晓刚		浙江大学医学院附属第一医院	中级	外科学	细胞学实验及分析	8
	俞栋栋		浙江大学医学院附属第一医院	其他	外科学	病理学分析	10
	张耀辉		浙江大学医学院附属第一医院	其他	外科学	体外实验	10

			院				

三、主要研发内容和关键技术

1、研究开发内容

第一部分: 早期胰腺癌及胰腺癌新发糖尿病样本库的建立和优化:

- (1) 在本中心已有胰腺癌组织及血清规模化生物样本库基础上的拓展和优化对已建立的胰腺癌生物样本库进行拓展库。
- (2) 基于不同临床特征和预后的胰腺癌样本库的优化
- (3) 实现胰腺癌样本数据库与医院相关数据库的无缝连接
- (4) 实现胰腺癌样本数据库与远程医疗的对接
- (5) 本项目胰腺癌临床研究队列的建立

第二部分: 基于胰岛外泌体组学的早期胰腺癌血清检测模型建立

- (1) 胰岛组织外泌体提取、纯化和组学分析:
- (2) 基于胰腺癌组织的定量蛋白质组学分析和比对研究
- (3) 基于血清检测法的胰腺癌早期预测模型建立

第三部分: 早期胰腺癌特征性组学图谱的绘制

①应用“第二部分”中获得的胰腺癌差异蛋白, 制备高通量、均一性、代表性好的血清学微阵列组学芯片, 使用“研究队列B”(见第一部分)中的100位胰腺癌患者的样本库标本, 验证胰腺癌及其癌旁两组间初步筛选出的差异蛋白的表达模式, 初步建立早期胰腺癌特征性组学图谱的绘制。

②应用模型建立队列C中的100例早期胰腺癌患者及其正常人的血清标本, 进一步验证胰腺癌及正常血清两组间初步筛选出的差异蛋白的表达模式, 建立胰腺癌早期诊断血清学特征性组学图谱。

第四部分: 早期胰腺癌特征性组学图谱的优化和临床验证: (1) 早期胰腺癌特征性组学图谱的优化应用模型优化队列D的100例胰腺癌患者的组织和血清样本, 将早期胰腺癌特征性组学图谱在临床样本中进行二次验证, 纠正权重参数, 优化数字模型。(2) 早期胰腺癌特征性组学图谱的临床验证

2、技术关键:

(1) 建立高效、高纯度的胰岛细胞分离纯化体系, 为建立基于胰岛外泌体组学改变的早期胰腺癌特征性组学图谱奠定基础。

(2) 对已建立的胰腺癌生物样本库进行拓展, 拟建立包括体液标本和手术标本(含部分活检样本)在内的500例以上胰腺癌临床样本库; 胰腺癌相关分子的定量蛋白质组学分析;

(3) 激光捕获显微切割(LCM)技术切取同质胰腺癌细胞, 提取蛋白后, 采用稳定同位素亲和标记技术(cICAT)分别进行稳定同位素轻、重链标记。纯化后样品使用二维毛细管高效液相色谱分离系统进一步进行分离, 并且串联了LTQorbitrap串联质谱进行肽段的鉴定和分析, 进而鉴定分析各组样本间的差异蛋白。

(4) 胰腺癌特征性蛋白质分子网络图谱的绘制: 借助Cluster和Treeview软件中非监督层次聚类分析(即事先不提供肿瘤相关信息)及相关性矩阵分析, 回顾性分析蛋白的差异表达与胰腺癌分期之间的关系, 建立早期胰腺癌特征性组学图谱。

(5) 胰腺癌特征性蛋白质分子网络图谱的优化和临床验证

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)

1、技术指标

(1) 利用基因组学手段对胰腺癌患者胰岛外泌体进行分析, 筛选并验证差异表达miRNA, 确定有效的胰腺癌早期诊断新型标志物, 如DPC4类抑癌基因;

(2) 利用蛋白组学技术对胰腺癌患者胰岛外泌体进行分析, 绘制胰腺癌特异性的分子网络图谱, 筛选利于胰腺癌的早期诊断、靶向治疗和复发预警的有价值的特异性蛋白质, 如新型唾液酸化的黏糖蛋白类消化道肿瘤相关抗原CA242;

(3) 联合上述组学结果, 分析寻找具备较高临床应用价值的早期胰腺癌相关新型肿瘤标志物群, 建立高效的胰腺癌早期预警体系;

(4) 基于新的肿瘤标志物研发胰腺癌早期快速诊断试剂盒, 进行临床大规模分析验证, 进一步试剂盒诊断的敏感性达65%以上和特异性达90%以上。

2、自主知识产权情况

(1) 本项目将获得适用于中国人的胰腺癌相关胰岛组学分析数据库;

(2) 拟将研发新型诊断试剂盒申报国家自主知识产权专利1项, 以保护创新型知识产权, 同时为日后产业转化提供有力保障;

(3) 在移植及肿瘤领域国际杂志发表SCI论文2-3篇, 培养2-4名硕士或博士研究生。

五、进度安排

起止年月	阶段	计划进度描述
2016-01-01 至 2016-05-31	前期准备	完成项目的顶层设计、组织实施细则和人员分工安排；确定各阶段工作任务重点，完成早期胰腺癌及胰腺癌新发糖尿病样本库的建立和优化
2016-06-01 至 2017-05-31	前期实施	完成胰腺癌患者手术切除标本的胰岛分离工作，并进行组学差异分析，筛选特异性表达miRNA及蛋白质，建立基于胰岛外泌体组学的早期胰腺癌血清检测模型
2017-06-01 至 2018-05-31	中期自查（检查）	进行中期检查，按时提交自查报告
2018-06-01 至 2019-05--31	后期实施	对早期胰腺癌特征性组学图谱进行优化，完成早期诊断试剂盒的研发及试产，并进行临床验证，进行灵敏度和准确率的评估
2019-06-01 至 2019-12-31	结题验收	分析总结项目数据，进行自主知识产权申报工作，适时进行产业化，完成结题验收工作

六、项目经费来源

1、本项目研发总经费 100.00 万元，其中:甲方补助 100.00 万元，乙方自筹 0.00 万元，丙方配套 0.00 万元。

2、甲方经费拨付计划，共同承担单位经费由牵头承担单位转拨：
单位：万元

	首期	二期	合计
甲方资金	100.00	0.00	100.00

	甲方补助	牵头承担单位	共同承担单位一	共同承担单位二	共同承担单位三
首期	100.00	100.00	0.00	0.00	0.00
二期	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
合计	100.00	100.00	0.00	0.00	0.00

3、乙方自筹和配套到位计划：
单位：万元

	首期	二期	三期	合计
乙方自筹资金	0.00	0.00	0.00	0.00
丙方配套资金	0.00	0.00	0.00	0.00

	乙方自筹	牵头承担单位	共同承担单位一	共同承担单位二	共同承担单位三
首期	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
二期	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
合计	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

	丙方配套	牵头承担单位	共同承担单位一	共同承担单位二	共同承担单位三
首期	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
二期	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
三期	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
合计	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

七、项目经费支出预算

经费开支科目		预算经费总额（万元）	其中省科技厅经费（万元）
一	直接费用	83.40	83.40
1	设备费	0.00	0.00
2	材料费	44.50	44.50
3	测试化验加工费	24.40	24.40
4	燃料动力费	0.00	0.00
5	差旅费	6.00	6.00
6	会议费	0.00	0.00
7	合作、协作研究与交流费	0.00	0.00
8	出版/文献/信息传播/ 知识产权事务费	3.00	3.00
9	人员劳务经费	5.50	5.50
10	专家咨询费	0.00	0.00
二	间接费用	16.60	16.60
11	管理费	11.00	11.00
12	激励费	5.60	5.60
合计		100.00	100.00

八、需增添的仪器设备

名称	数量	单价 (万元)	省科技厅拨款 (万元)	自筹 (万元)	用途说明

合 同 其 他 条 款

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合同等建议。

6. 甲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[2015]31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。

甲方(项目委托单位): (盖章)

单位负责人 (签字) :

年 月 日

乙方(项目承担单位): (盖章)

项目 (课题) 负责人 (签字) :

单位负责人 (签字) :

财务信息 (确保准确) :

开户名:

开户银行:

账号:

年 月 日

丙方(项目归口管理责任部门): (盖章)

单位负责人 (签字) :

单位地址：

联系电话：

年 月 日