

สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

ฝ่ายวิชาการ

สัญญาสนับสนุนพื้นฐานเชิงยุทธศาสตร์

โครงการ : บทบาทของ Heparin binding growth factors ในมะเร็งท่อน้ำดีที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับ

Role of heparin binding growth factors in *O. viverrini* induced cholangiocarcinoma (O-CCA) development, progression and angiogenesis

สัญญานี้ทำขึ้น ณ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ตั้งอยู่ที่ชั้น 14 อาคาร เอส เอ็ม ทาวเวอร์ เลขที่ 979/17-21 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน เขตพญาไท กรุงเทพมหานคร เมื่อวันที่ 15 เดือนมีนาคม พ.ศ. 2559 ระหว่าง กองทุนสนับสนุนการวิจัย โดย นายสุทธิพันธุ์ จิตพิมลมาศ ตำแหน่ง ผู้อำนวยการสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ซึ่งต่อไปในสัญญานี้เรียกว่า "สำนักงาน" ฝ่ายที่หนึ่ง กับ มหาวิทยาลัยมหิดล ตั้งอยู่ที่เลขที่ 999 ถนนพุทธมณฑล สาย 4 ตำบลศาลายา อำเภอพุทธมณฑล จังหวัดนครปฐม 73170 โดย นางคันสนีย์ ไชยโรจน์ ตำแหน่ง รองอธิการบดีฝ่ายวิจัยและวิเทศสัมพันธ์ ได้รับมอบอำนาจลงนามในสัญญาแทนอธิการบดีมหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งต่อไปในสัญญานี้เรียกว่า "ผู้รับทุน" ฝ่ายที่สองและ นางสาวอุทัยวรรณ โต๊ะทอง สังกัดภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ ของมหาวิทยาลัยมหิดล เลขประจำตัวประชาชน 3100900153966 ซึ่งต่อไปในสัญญานี้เรียกว่า "หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน" ฝ่ายที่สาม ทั้งสามฝ่ายได้ตกลงกันมีข้อความดังต่อไปนี้

1. การให้และรับทุน

1.1 สำนักงานตกลงให้ทุนอุดหนุนโครงการวิจัยแก่ผู้รับทุน และหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนเพื่อการวิจัยเรื่อง "บทบาทของ Heparin binding growth factors ในมะเร็งท่อน้ำดีที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับ" ซึ่งต่อไปในสัญญานี้จะเรียกว่า "โครงการวิจัย" หรือ "โครงการ" ตามเอกสารแนบหมายเลข 1 ในวงเงิน 6,000,000.00 บาท (หกล้านบาทถ้วน) โดยมีระยะเวลาดำเนินการของการวิจัยไม่เกิน 3 (สาม) ปี นับตั้งแต่วันที่ 15 เดือนมีนาคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 14 เดือนมีนาคม พ.ศ. 2562

กรณีทุนอุดหนุนโครงการที่มีมูลค่าตั้งแต่ 2,000,000 บาท (สองล้านบาท) ขึ้นไป ผู้รับทุนที่มีใช้เป็นหน่วยงานของรัฐมีหน้าที่แสดงบัญชีรายการรับจ่ายของโครงการในฐานะที่เป็นคู่สัญญากับหน่วยงานของรัฐต่อกรมสรรพากรโดยตรง นอกเหนือจากบัญชีงบดุลปกติที่ยื่นประจำปี ตามมาตรา 103/7 วรรค 2 แห่งพระราชบัญญัติประกอบรัฐธรรมนูญว่าด้วยการป้องกันและปราบปรามการทุจริต พ.ศ. 2542 ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติประกอบรัฐธรรมนูญว่าด้วยการป้องกันและปราบปรามการทุจริต (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2554 โดยมีหลักเกณฑ์และวิธีการปฏิบัติตามประกาศคณะกรรมการป้องกันและปราบปรามการทุจริตแห่งชาติ เรื่อง หลักเกณฑ์และวิธีการจัดทำและแสดงบัญชีรายการรับจ่ายของโครงการที่บุคคลหรือนิติบุคคลเป็นคู่สัญญากับหน่วยงานของรัฐ พ.ศ. 2554

1.2 สำนักงานจะจ่ายเงินตามสัญญาให้กับหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนเป็นงวด ๆ ตามกำหนดเวลาและเงื่อนไขในเอกสารแนบหมายเลข 2 และตามระเบียบต่าง ๆ ของสำนักงาน

หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนจะต้องใช้เงินทุนที่ได้รับตามสัญญาเพื่อดำเนินการให้เป็นไปตามวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัยตามสัญญานี้เท่านั้น และจะต้องใช้อย่างประหยัดและเหมาะสมตามระเบียบการเงิน บัญชี และพัสดุของสำนักงาน ตลอดจนจัดเตรียมหลักฐานการรับเงินและการจ่ายเงินให้ถูกต้องครบถ้วนเพื่อให้สำนักงานตรวจสอบได้ทุก 6 (หก) เดือน หรือตามที่สำนักงานเห็นสมควร และในกรณีที่เกิดปัญหาซึ่งต้องพิจารณาว่าการใช้เงินเพื่อดำเนินการของหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนเป็นไปตามวัตถุประสงค์ของโครงการหรือไม่ ทั้งสามฝ่ายตกลงให้สำนักงานเป็นผู้วินิจฉัยขาด

ผู้รับทุนจะไม่หักเงินทุนวิจัยของโครงการนี้เป็นค่าใช้จ่ายทางอ้อมใด ๆ (Indirect or overhead cost) ทั้งสิ้นไม่ว่าจากงบประมาณในส่วนของกลุ่มสัญญาฝ่ายใดก็ตาม

หากมีรายได้หรือผลประโยชน์ใด ๆ ที่เกิดขึ้นในระหว่างการดำเนินงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนจะต้องนำรายได้หรือผลประโยชน์ดังกล่าวเข้าบัญชีโครงการ "บทบาทของ Heparin binding growth factors ในมะเร็งต่อมน้ำดีที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับ" และรายงานให้สำนักงานทราบเป็นหนังสือโดยเร็ว ตลอดจนบันทึกรายรับดังกล่าวในรายงานการเงินที่เสนอต่อสำนักงานทุก ๆ 6 (หก) เดือน

หากมีเงินเหลือเมื่อสิ้นสุดโครงการแล้ว หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนจะต้องคืนเงินที่เหลือพร้อมดอกเบี้ยที่เกิดจากโครงการให้แก่สำนักงานภายใน 30 (สามสิบ) วัน นับจากวันที่สิ้นสุดโครงการ นอกจากนี้มีหลักฐานเป็นหนังสือว่าได้มีการตกลงกันเป็นอย่างอื่น

2. การดำเนินงาน

2.1 ผู้รับทุนจะมอบหมายให้หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนเป็นผู้ทำงานในโครงการวิจัยนี้ และถ้าหากจะมีการเปลี่ยนแปลงบุคคลซึ่งเป็นหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนหรือผู้ร่วมวิจัยหลักในโครงการนี้ ผู้รับทุนต้องมีหนังสือแจ้งให้สำนักงานทราบล่วงหน้าไม่น้อยกว่า 7 (เจ็ด) วัน สำนักงานมีสิทธิที่จะให้ความเห็นชอบกับการเปลี่ยนแปลงนั้น หรือปรับเปลี่ยนโครงการ หรือยุติการสนับสนุนทุนวิจัยได้ตามความเหมาะสม

หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนจะทำงานวิจัยตามโครงการนี้ด้วยความวิริยะอุตสาหะและรับรองว่าจะไม่นำงานตามโครงการวิจัยบางส่วนหรือทั้งหมดไปให้ผู้อื่นรับช่วง เว้นแต่จะได้รับความยินยอมจากสำนักงานเป็นหนังสือก่อน

2.2 หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนต้องดำเนินการวิจัยตามโครงการในทันทีนับแต่วันลงนามในสัญญา ถ้าหากหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนมิได้เริ่มดำเนินการภายใน 30 (สามสิบ) วัน นับจากวันดังกล่าว สำนักงานมีสิทธิบอกเลิกสัญญา

หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนจะต้องดำเนินการวิจัยตามวิธีการที่เสนอไว้ตามเอกสารแนบหมายเลข 1 ให้ครบถ้วนสมบูรณ์ โดยงานวิจัยทั้งหมดหรือส่วนใหญ่ของโครงการต้องทำในประเทศไทย หากเกิดอุปสรรคไม่สามารถดำเนินการวิจัยได้ หรือมีความจำเป็นจะต้องแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนงานและวิธีการใดๆ หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนต้องแจ้งให้สำนักงานทราบเป็นหนังสือภายในกำหนด 30 (สามสิบ) วัน ทั้งนี้สำนักงานมีสิทธิที่จะยุติการสนับสนุนทุนวิจัย หรือให้ความเห็นชอบกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงโครงการได้ตามความเหมาะสม

กรณีไม่สามารถทำการวิจัยตามโครงการให้แล้วเสร็จได้ภายในกำหนดเวลาตามข้อ 1 หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนต้องแจ้งเหตุผลให้สำนักงานทราบเป็นหนังสือและขออนุมัติขยายเวลาก่อนวันสิ้นสุดสัญญาไม่น้อยกว่า 15 (สิบห้า) วัน ทั้งนี้สำนักงานทรงไว้ซึ่งสิทธิที่จะพิจารณาอนุมัติให้ขยายเวลาหรือไม่ก็ได้ โครงการที่ได้รับอนุมัติให้ขยายเวลาได้จะถือเอาวันสุดท้ายของการขยายเวลาเป็นวันกำหนดส่งผลงาน หากพ้นกำหนดวันส่งผลงานนั้น ให้ถือว่าหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนส่งผลงานล่าช้า

2.3 หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนต้องรับผิดชอบการดำเนินการวิจัย โดยคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ร่วมงานผู้เกี่ยวข้อง ตัวอย่างที่ใช้ทดลองและสิ่งแวดล้อม ทั้งนี้ให้เป็นไปตามจริยธรรมการวิจัย รวมทั้งจัดให้มีการบันทึกขั้นตอนและผลการวิจัยอย่างเป็นระบบ และเก็บไว้เป็นเวลาอย่างน้อย 10 (สิบ) ปี หลังเสร็จสิ้นโครงการ

2.4 ผู้รับทุนและหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนต้องยินยอมและอำนวยความสะดวกให้สำนักงานหรือผู้ที่สำนักงานมอบหมายเข้าไปในสถานที่ทำการของผู้รับทุน หรือสถานที่ที่ทำการวิจัย เพื่อประโยชน์ในการติดตามและประเมินผลการวิจัยตามโครงการได้

2.5 ในการโฆษณาเผยแพร่ข้อมูล ข่าวสารอันเกี่ยวกับผลงานของงานวิจัยตามโครงการในสิ่งพิมพ์ใดหรือสื่อใดในแต่ละครั้ง ผู้รับทุนและหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนต้องระบุข้อความว่า “ได้รับทุนอุดหนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย” และ “ความเห็นในรายงานผลการวิจัยเป็นของผู้วิจัย สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป” และส่งสำเนาของสิ่งที่ได้โฆษณาเผยแพร่นั้นให้สำนักงานจำนวน 1 (หนึ่ง) ชุดด้วย

3. ผลงาน

3.1 สำนักงาน ผู้รับทุน และหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนตกลงร่วมกันที่จะให้มีการประเมินคุณภาพผลงานวิจัยตามวิธีการที่สำนักงานกำหนด ทั้งในระหว่างดำเนินการวิจัยตามโครงการและ/หรือเมื่องานวิจัยเสร็จสิ้น และหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนต้องปรับปรุงแก้ไขงานวิจัยตามที่สำนักงานร้องขอ

3.2 หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนต้องนำส่งผลงานวิจัย ซึ่งมีรูปแบบและเนื้อหาตามแบบในเอกสารแนบหมายเลข 1 และหมายเลข 4 หรือตามที่สำนักงานกำหนดโดยนำส่งแก่สำนักงานหรือผู้ที่สำนักงานมอบหมาย ภายในกำหนดเงื่อนไขเวลาตามเอกสารแนบหมายเลข 4

กรณีหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนนำส่งผลงานวิจัยในเวลาที่กำหนด (ไม่รวมการได้รับอนุมัติขยายเวลาจากกำหนดเดิม) และได้รับการประเมินคุณภาพอยู่ในระดับดีหรือดีมาก สำนักงานจะพิจารณาให้รางวัลตอบแทนตามเกณฑ์ที่สำนักงานกำหนด

หากหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนนำส่งผลงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ล่าช้ากว่ากำหนดเกิน 90 (เก้าสิบ) วัน นับจากวันที่กำหนดในข้อ 1 หรือนับจากพ้นกำหนดวันส่งมอบผลงานที่ได้รับอนุมัติขยายเวลาตามข้อ 2.2 วรรคสาม ผู้รับทุนและหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนยินยอมให้สำนักงานลดค่าตอบแทนการวิจัยงวดสุดท้ายลงครึ่งหนึ่งจากที่ระบุในสัญญา

และหากหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนนำส่งผลงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ล่าช้ากว่ากำหนดเกิน 180 (หนึ่งร้อยแปดสิบ) วัน นับจากวันที่กำหนดในข้อ 1 หรือนับจากพ้นกำหนดวันส่งมอบผลงานที่ได้รับอนุมัติขยายเวลาตามข้อ 2.2 วรรคสาม ผู้รับทุนและหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนยินยอมให้สำนักงานระงับการจ่ายค่าตอบแทนการวิจัยงวดสุดท้ายที่ยังคงค้างอยู่ตามที่ระบุในสัญญา

4. สิทธิและการยกเลิกสัญญา

4.1 สำนักงาน ผู้รับทุน และหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน มีสิทธิในทรัพย์สินทางปัญญาที่เกิดขึ้นจากโครงการวิจัยตามสัญญานี้ ดังนี้

4.1.1 สำนักงานและผู้รับทุน เป็นผู้ทรงสิทธิร่วมกันในทรัพย์สินทางปัญญา

4.1.2 สิทธิในการบริหารจัดการทรัพย์สินทางปัญญาเป็นของสำนักงานแต่เพียงผู้เดียว โดยให้เป็นไปตามข้อบังคับสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ว่าด้วยการบริหารจัดการทรัพย์สินทางปัญญา พ.ศ. 2551 และหลักเกณฑ์สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย เรื่องการโอนสิทธิในทรัพย์สินทางปัญญาให้กับผู้รับทุน พ.ศ. 2551

4.1.3 ผลประโยชน์ใดๆ ที่เกิดขึ้นจากทรัพย์สินทางปัญญา ให้มีการแบ่งผลประโยชน์ร่วมกันระหว่างสำนักงาน ผู้รับทุน และหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน ทั้งนี้เกณฑ์การจัดแบ่งผลประโยชน์ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย เรื่องการจัดสรรผลประโยชน์จากทรัพย์สินทางปัญญา พ.ศ. 2551

อนึ่งผู้รับทุน และ/หรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน มีสิทธินำผลงานอันมีทรัพย์สินทางปัญญาไปใช้ประโยชน์เพื่อการศึกษาวิจัย หรือนำออกเผยแพร่เพื่อประโยชน์สาธารณะได้ ในกรณีที่ผู้รับทุนและ/หรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนต้องการนำผลงานอันมีทรัพย์สินทางปัญญานั้นไปใช้ประโยชน์เชิงพาณิชย์จะต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากสำนักงานก่อน

4.2 ในกรณีที่จะต้องดำเนินการเพื่อจดสิทธิบัตรหรือเพื่อประโยชน์ในการโอนสิทธิในการถ่ายทอดเทคโนโลยี ผู้รับทุนและหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนต้องให้ข้อมูลผลการวิจัยแก่สำนักงานและจะเปิดเผยผลการวิจัยไม่ได้ จนกว่าจะได้จดสิทธิบัตรเสร็จเรียบร้อยแล้ว

4.3 หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนต้องเปิดเผยผลการวิจัยทั้งหมดต่อสำนักงานและต้องให้ความร่วมมือกับสำนักงานในการเปิดเผยผลงานวิจัยทั้งหมดเพื่อโฆษณาเผยแพร่ให้เกิดประโยชน์ต่อสาธารณชน เว้นแต่จะได้มีการตกลงกันเป็นหนังสือเป็นอย่างอื่น

ผู้รับทุนและหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนจะต้องรับผิดชอบและชดเชยค่าเสียหาย อันเกิดขึ้นจากการละเมิดบทบัญญัติแห่งกฎหมายใดๆ หรือละเมิดสิทธิในทรัพย์สินทางปัญญาของบุคคลอื่น ซึ่งผู้รับทุน หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน และผู้ที่รับมอบหมายนำมาใช้ในการปฏิบัติงานตามสัญญา

4.4 การจัดการกับอุปกรณ์ หรือครุภัณฑ์ใด ๆ ที่ผู้รับทุนหรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนได้จัดซื้อโดยเงินทุนตามสัญญานี้ ให้อยู่ในดุลยพินิจของสำนักงาน ทั้งนี้ อุปกรณ์หรือครุภัณฑ์นั้น ต้องไม่ใช่อุปกรณ์ หรือครุภัณฑ์ที่เป็นทรัพย์สินทางปัญญาโดยตรงของโครงการ

การใช้อุปกรณ์หรือครุภัณฑ์การวิจัยที่ผู้รับทุนหรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนได้จัดซื้อดังกล่าว ผู้รับทุนและหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนจะต้องใช้และบำรุงรักษาอุปกรณ์หรือครุภัณฑ์การวิจัยดังกล่าวให้อยู่ในสภาพที่ใช้การได้ดีเสมอ และผู้รับทุนและหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนยินยอมให้สำนักงานหรือผู้ที่ได้รับมอบหมายเข้าตรวจอุปกรณ์หรือครุภัณฑ์ได้ทุกเวลา ผู้รับทุนและหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนจะต้องจัดทำบัญชีแสดงรายการอุปกรณ์หรือครุภัณฑ์การวิจัยมอบให้สำนักงาน พร้อมกับรายงานการวิจัยที่เสร็จสมบูรณ์แล้วหรือเมื่อสัญญาสิ้นสุดลง

กรณีที่อุปกรณ์หรือครุภัณฑ์การวิจัยเสียหายโดยเหตุที่ผู้รับทุน หรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนต้องรับผิดชอบ ผู้รับทุน หรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนต้องจัดการซ่อมแซมให้อยู่ในสภาพที่ใช้งานได้ติดตั้งเดิมด้วยค่าใช้จ่ายของตนเอง แต่ถ้าเพิกเฉยไม่จัดการซ่อมแซมอุปกรณ์หรือครุภัณฑ์ดังกล่าว สำนักงานมีสิทธิซ่อมแซมเองและเรียกให้ผู้รับทุนหรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนชดเชยค่าใช้จ่ายตามจำนวนที่สำนักงานได้ออกค่าใช้จ่ายไป

เมื่อเสร็จสิ้นการวิจัยตามสัญญานี้แล้ว ผู้รับทุนจะต้องส่งอุปกรณ์หรือครุภัณฑ์ที่เหลือจากการวิจัยให้แก่สำนักงานเจ้าของอุปกรณ์หรือครุภัณฑ์ทันที

4.5 ผู้รับทุนและหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนมิใช่เป็นตัวแทนของสำนักงานในการปฏิบัติงานตามสัญญานี้

ผู้รับทุนและหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนต้องป้องกันมิให้สำนักงานต้องรับผิดชอบต่อบุคคลที่สามอันเกิดจากความผิดพลาดหรือการกระทำการหรือการละเว้นไม่กระทำการของผู้รับทุน หรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน หรือของลูกจ้างและตัวแทน

4.6 การระงับงานชั่วคราวและการบอกเลิกสัญญา

4.6.1 สำนักงานมีสิทธิระงับงานทั้งหมดหรือบางส่วน หรือบอกเลิกสัญญานี้ได้ ถ้าสำนักงานเห็นว่าผู้รับทุนหรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนและผู้ที่เกี่ยวข้องหรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนมอบหมายมิได้ปฏิบัติงานด้วยความชำนาญ หรือด้วยความเอาใจใส่ในวิชาชีพเท่าที่พึงคาดหวังได้จากนักวิจัยในระดับเดียวกันหรือมิได้ปฏิบัติตามสัญญาข้อใดข้อหนึ่ง หรือเมื่อสำนักงานเห็นว่าควรจะยุติโครงการวิจัยตามสัญญา ในกรณีเช่นนี้สำนักงานต้องมีหนังสือแจ้งให้ผู้รับทุนและหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนทราบล่วงหน้าอย่างน้อย 60 (หกสิบ) วัน

4.6.2 สำนักงานมีสิทธิระงับการให้ทุนตามสัญญาหรือให้เงินอุดหนุนเพียงบางส่วนแก่ผู้รับทุนหรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน ในกรณีสำนักงานได้รับงบประมาณสนับสนุนจากรัฐบาลไม่เพียงพอ

4.6.3 กรณีผู้รับทุนและหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนเห็นว่าสำนักงานมิได้ปฏิบัติตามสัญญา ในกรณีเช่นนี้ ผู้รับทุนและหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนจะต้องมีหนังสือถึงสำนักงาน ระบุรายละเอียดถึงสาเหตุและเหตุผล และถ้าสำนักงานมิได้ดำเนินการแก้ไขให้ถูกต้องตามสัญญาภายในระยะเวลา 30 (สามสิบ) วัน นับแต่วันที่ได้รับหนังสือ บอกกล่าวนั้น ผู้รับทุนมีสิทธิบอกเลิกสัญญาได้

4.6.4 เมื่อมีการบอกเลิกสัญญาตามข้อ 4.6.1 หรือ 4.6.2 หรือ 4.6.3 สำนักงานจะจ่ายเงินให้แก่ผู้รับทุนหรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนตามสัดส่วนที่เป็นธรรมและเหมาะสมเฉพาะตามที่กำหนดในเอกสารแนบหมายเลข 2 และผู้รับทุนหรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนจะต้องคืนเงินที่เหลือ ณ วันสัญญาสิ้นสุดลง พร้อมทั้งส่งมอบเครื่องมือเครื่องใช้และวัสดุอุปกรณ์ที่ผู้รับทุนหรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนได้จัดซื้อด้วยทุนทรัพย์ของสำนักงานให้แก่สำนักงาน ทั้งหมดภายใน 30 (สามสิบ) วัน หลังจากวันบอกเลิกสัญญา

4.6.5 ในกรณีที่มีเหตุสุดวิสัยหรือเหตุใดๆ อันเนื่องมาจากความผิดหรือความบกพร่องของสำนักงาน หรือเหตุการณ์อันใดอันหนึ่งที่สัญญาไม่ต้องรับผิดชอบตามกฎหมาย ทำให้ผู้รับทุนหรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนไม่สามารถทำการวิจัยให้แล้วเสร็จภายในเวลากำหนดแห่งสัญญานี้ สำนักงานมีสิทธิสั่งระงับงานตามโครงการชั่วคราว และผู้รับทุนหรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนมีสิทธิได้รับการขยายเวลาตามสัญญาข้อ 2.2 วรรคสาม โดยให้อยู่ในดุลยพินิจของสำนักงานที่จะพิจารณาตามที่เห็นสมควร

4.7 หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนรับรองว่าไม่เคยรับทุนวิจัยเรื่องเดียวกันนี้จากแหล่งอื่นอยู่ก่อนและรับรองว่าจะไม่นำโครงการวิจัยที่ได้รับทุนนี้ไปขอทุนจากแหล่งทุนอื่นเพิ่มเติมอีก โดยไม่ได้รับความเห็นชอบจากสำนักงานเป็นลายลักษณ์อักษร

4.8 หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนรับรองว่าในขณะที่ทำสัญญานี้ไม่ได้ดำรงตำแหน่งบริหารตั้งแต่ระดับคณบดีหรือเทียบเท่าขึ้นไป และตลอดระยะเวลาที่ได้รับทุนวิจัยนี้หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนจะไม่รับหรือดำรงตำแหน่งบริหารดังกล่าว

หากหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนดำรงตำแหน่งบริหารระดับคณบดีหรือเทียบเท่าขึ้นไปในขณะที่สัญญามีผลบังคับใช้ ผู้รับทุนและ/หรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนต้องทำหนังสือแจ้งมายังสำนักงานภายใน 30 (สามสิบ) วันนับแต่ดำรงตำแหน่งดังกล่าว โดยสำนักงานมีสิทธิระงับงานทั้งหมดหรือบางส่วน หรือบอกเลิกสัญญานี้ได้ทันที

หากผู้รับทุนและ/หรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนกระทำการฝ่าฝืนความในวรรคแรก หรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนดำรงตำแหน่งบริหารระดับคณบดีหรือเทียบเท่าขึ้นไปในขณะที่สัญญามีผลบังคับใช้ และผู้รับทุนและ/หรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนมิได้แจ้งสำนักงานทราบภายในระยะเวลาตามวรรคสอง สำนักงานมีสิทธิระงับงานทั้งหมดหรือบางส่วน หรือบอกเลิกสัญญานี้ได้ทันที

หากมีการระงับงานทั้งหมดหรือบางส่วน หรือบอกเลิกสัญญานี้ ตามวรรคสองและวรรคสามข้างต้น สำนักงานจะจ่ายเงินให้แก่ผู้รับทุนหรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนตามสัดส่วนที่เป็นธรรมและเหมาะสมเฉพาะตามที่กำหนดในเอกสารแนบหมายเลข 2 และผู้รับทุนหรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนจะต้องคืนเงินที่เหลือ ณ วันสัญญาสิ้นสุดลง พร้อมทั้งส่งมอบเครื่องมือเครื่องใช้และวัสดุอุปกรณ์ที่ผู้รับทุนหรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนได้จัดซื้อด้วยทุนทรัพย์ของสำนักงานให้แก่สำนักงานทั้งหมดภายใน 30 (สามสิบ) วัน หลังจากวันบอกเลิกสัญญานี้

ในกรณีที่มีการระงับงานทั้งหมดหรือบางส่วน หรือบอกเลิกสัญญานี้ตามวรรคสาม สำนักงานมีสิทธิเรียกเงินที่อุดหนุนโครงการวิจัยแก่ผู้รับทุนคืนทั้งหมดหรือบางส่วนตามความเหมาะสม

4.9 เอกสารแนบท้ายสัญญาให้ถือเป็นส่วนหนึ่งของสัญญา ในกรณีที่ข้อความในเอกสารแนบท้ายสัญญาขัดแย้งกับข้อความในสัญญานี้ ให้ถือตามข้อความในสัญญาและในกรณีที่เอกสารแนบท้ายสัญญานี้ขัดหรือแย้งกันเองหรือมีได้กล่าวไว้ ให้ถือปฏิบัติตามคำวินิจฉัยของสำนักงาน

4.10 หากมีค่าภาษีอากร ค่าใช้จ่ายอื่นใดที่เกิดขึ้นจากการได้รับเงินอุดหนุนการวิจัยตามโครงการแห่งสัญญานี้ให้เป็นความรับผิดชอบของผู้รับทุนหรือหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนแต่ละฝ่ายเอง และไม่ถือว่าเป็นค่าใช้จ่ายที่อยู่ในข่ายได้รับการสนับสนุนเงินอุดหนุนภายใต้สัญญานี้

ในการดำเนินงานโครงการตามสัญญานี้ ผู้รับทุนจะต้องปฏิบัติตามจรรยาบรรณวิชาชีพ และตามระเบียบของสำนักงานทุกประการ

สัญญาที่ทำขึ้น 3 ฉบับ มีข้อความถูกต้องตรงกัน คู่สัญญาทุกฝ่ายได้อ่านและเข้าใจข้อความโดยตลอดแล้ว จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญต่อหน้าพยานและต่างเก็บไว้ฝ่ายละฉบับ

ลงชื่อ สำนักงาน
(นายสุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ)
ผู้อำนวยการสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

ลงชื่อ ผู้รับทุน
(นางคันสนีย์ ไชยโรจน์)
รองอธิการบดีฝ่ายวิจัยและวิเทศสัมพันธ์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ลงชื่อ หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน
(นางสาวอุทัยวรรณ โต๊ะทอง)

ลงชื่อ พยาน
(นายจิรินทร์ ยูวนิยม)

ลงชื่อ พยาน
(นางสมปอง คล้ายหนองสรวง)

COMPLIANCE WITH THE DATA PROTECTION ACT 1998

In accordance with the Data Protection Act 1998, the personal data provided on this form will be processed by MRC, and may be held on computerised database and/or manual files. Further details may be found in the **guidance notes**

Research Grant PROPOSAL

Document Status: With Submitter

MRC Reference: MR/N01247X/1

UK-Thailand Research Collaborations (Newton Fund) June 2015

Molecular & Cellular Medicine Board

Cancer

Organisation where the Grant would be held

| | | | |
|------------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------|
| Organisation | University of Nottingham | Research Organisation Reference: | 117670 - Newton |
| Division or Department | School of Medicine | | |
| | | | |

Project Title [up to 150 chars]

Role of heparin binding growth factors in O.viverrini induced Cholangiocarcinoma (O-CCA) development, progression and angiogenesis

Start Date and Duration

a. Proposed start date

01 January 2016

b. Duration of the grant (months)

36

Applicants

| Role | Name | Organisation | Division or Department | How many hours a week will the investigator work on the project? |
|------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|--|
| Principal Investigator | Professor David Bates | University of Nottingham | School of Medicine | 1.88 |
| Co-Investigator | Dr Kanokpan Wongprasert | Mahidol University | UNLISTED | 3.76 |
| Co-Investigator | Dr Anna Maria Grabowska | University of Nottingham | School of Medicine | 1.88 |
| Co-Investigator | Dr Rutaiwan Tohtong | Mahidol University | UNLISTED | 3.75 |
| Co-Investigator | Dr Tavan Janvilisri | Mahidol University | UNLISTED | 1.86 |

Objectives

List the main objectives of the proposed research in order of priority

Heparin binding growth factors such as EGF, VEGF, and HGF drive progression of many tumours. We have recently identified that proliferation, migration, angiogenesis and survival, four of the key hallmarks of cancer, are mediated by heparin binding growth factors (HB-GF), in cholangiocarcinoma (CCA) associated with infection with the south east Asian parasitic liver fluke *Opisthorchis viverrini* - a very serious, usually fatal, cancer of the bile duct. CCA is 100 times more common in parts of Thailand than in the western world. However, *O. viverrini* associated cholangiocarcinoma (O-CCA) is genetically distinct from the rarer (in incidence) but more widespread (and hence more cases) CCA that is not associated with fluke infection (NonO-CCA). The vast majority of recent research has been into NonO-CCA (>96% of papers do not refer to *Opisthorchis*). We have shown that sulphated galactans, carbohydrates isolated from Red seaweed (*G. fisherii*)

grown in Thai aquaculture that interfere with heparin binding, can inhibit EGFR signalling, reduce angiogenic VEGF expression and prevent proliferation and migration of O-CCA cells. The overall objective of this proposal is to determine whether targeting HB-GF could be a potential therapy for O-CCA. HB-GF targeted therapies are on the market and there are 15 current trials targeting this pathway in CCA - but all in NonO-CCA and mostly in Europe and the US. The only published phase III trial of HB-GF inhibitors was carried out in Korea, where CCA is usually caused by hepatitis, helicobacter or Clonorchis infection rather than O. viverrini infection. This trial found that EGFR inhibitor erlotinib did not prolong overall survival significantly but appeared to give benefit in some patients. It is therefore highly likely that the response of CCA is highly dependent on the cause of the cancer, and the signalling pathways that are activated. The objectives of this project are to identify the expression levels of HB-GFs and their receptors by O-CCA and compare them with NonO-CCA tumours. We will also determine the importance of HB-GF signalling in various hallmarks of cancer including proliferation, migration and angiogenesis in O-CCA vs NonO-CCA. We will then determine the mechanisms and targets through which sulphated galactans from G. fisherii act to inhibit O-CCA tumour cell effects, in vivo and in vitro. The project will also construct a tissue microarray of tumours from O-CCA from Thailand, and generate a number of patient derived tumour cell lines and xenografts from both O-CCA and NonO-CCA patients, and use these to demonstrate the applicability of investigations to the different tumour types. The aims of the project are to test the hypotheses that: a) O-CCA tumours produce growth factor combinations that lend themselves to heparin-binding mediated tumour growth, b) O-CCA mediated angiogenic growth factor production is a consequence of that growth factor signalling, c) that preventing that upregulation in O-CCA cells can slow O-CCA in animal models and d) that this can be done using sulphated galactans from G. fisherii.

Summary

Describe the proposed research in simple terms in a way that could be publicised to a general audience.

Cancer of the bile duct (cholangiocarcinoma, or CCA) is a severe, often fatal cancer, rare in the western world. However, it is a hundred times more common in areas of Thailand, Laos and Vietnam than anywhere else in the world. This is mainly because it may be caused by a liver fluke called Opisthorchis. This is a parasite that lives in fish found in the rivers of that area. The exact type of cancer caused by this parasite is different from other cancers of the bile duct. This means that we can think of CCA as being two (or more) different types of cancer - Opisthorchis-induced CCA (or O-CCA), and CCA cause by other causes (e.g. hepatitis, inflammatory bowel disease, smoking, etc - which we have termed NonO-CCA. In Thailand this disease is devastating, particularly in poor areas, where both men and women suffering from this disease are unable to provide for their families and leave children as orphans when they die.

There is a known class of proteins that contribute to cancer growth called the heparin binding factor growth factors (HB-GF). Heparin is a carbohydrate (starch like molecule) that is found in the space between cells, including in cancer. These HB-GFs include epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), and hepatocyte growth factor (HGF). Drugs that inhibit these growth factors have all been made and are used for various cancers (e.g. Herceptin for breast cancer), but not yet shown to be useful for CCA. We have recently found out that a molecule that mimics heparin, isolated from a seaweed commonly used in Thai food, can interfere with how HB-GFs help CCAs grow in the laboratory. This seaweed extract, called sulphated galactan (or SG) can stop CCA cells from growing moving, and making new blood vessels. However, we do not know which HB-GFs it sticks to, or how it stops them working. In this project we intend to develop a panel of O-CCA cells by using parts of the cancers surgically removed from patients with the disease, and compare them with NonO-CCA patients in the UK and find out whether there are notable differences in the way their heparin binding growth factors are made or work, find out whether growth of these Thailand specific cancers can be halted with drugs that target HB-GFs and whether the Thai seaweed extract can be used to tell us what is different about these types of cancer cell.

Ultimately we would like this work to pave the way for clinical trials of specific, already approved, drugs in CCA in Thailand. We think that by understanding the biology of these cancer cells we will be able to design trials that use these drugs in combination to target Thai CCA patients. Moreover, we would like to investigate whether the Thai seaweed extract can be used to help research into cancer of the bile duct in Thailand and the rest of the world.

Technical Summary

Technical Summary.

We aim to test four hypotheses.

- a) O-CCA tumours produce growth factor combinations that lend themselves to heparin binding mediated tumour growth. This will be done by combining tissue collection of samples and processing them into a tissue microarray for screening of tumours for expression of growth factors and their receptors. We will also generate a bank of CCA tumour cell lines from fresh tissue collected in Thailand and Nottingham. We will investigate growth factor expression by multiplex ELISA, HB-GF receptor expression and signalling by RNA expression by digital droplet PCR and western blot using phosphospecific antibodies, and by pharmacologically and molecular interference with the signalling pathways. We will develop patient derived tumour cell lines and xenografts for in vivo modelling of these tumours. We will compare NonO with O-CCA to determine differences in signalling.
- b) O-CCA mediated angiogenic growth factor production is a consequence of that growth factor signalling. Production of angiogenic cytokines, in particular VEGF but others too will by these cells will be examined in response to pharmacological inhibition and molecular knockdown of the HN-GFs and their receptors.
- c) that preventing that upregulation in O-CCA cells can slow O-CCA in animal models. These will then be followed up in vivo by determining cancer growth rates in heterotopic (subcutaneous, measured by calliper) and orthotopic (bile duct, measured by bioluminescent imaging) tumour growth in immunosuppressed animals with human stromal cells.
- d) that this can be done using sulphated galactans from *G. fisherii*. O-CCA and NonO-CCA cells will be treated with heparin binding inhibition with sulphated galactan and the identify of the HBGFs discovered, the mechanism of action determined, and the role of those HBGFs in mediating cell migration, proliferation and angiogenesis investigated.

Academic Beneficiaries

Describe who will benefit from the research

Academic beneficiaries

- Cancer biologists. This project will link a specific type of cancer with functional intracellular and in vivo physiology in tumours, i.e. make a link between specific molecular signalling events with the whole system angiogenic phenotype for VEGF. However, many other diseases have active angiogenesis with heparin binding molecules, scientists studying these molecules and their growth factor signalling will also benefit.
- Biomedical scientists investigating angiogenesis in the broad group of diseases in which angiogenesis, albeit chaotic and uncontrolled, is a prominent feature. Subsequent therapeutic strategies may result from these downstream studies.
- The Pharmaceutical industry may investigate the suitability of targeting HB-GF in this specific disease as a therapeutic strategy. Specifically the concept that cancer cells can be multiply targeted based on their specific aetiology is one that has been gaining ground for some years, and this could provide a nice example of that, being able to compare two cancers of apparently similar phenotype, but different aetiology.
- Biochemists and chemists and those investigating how HB-GFs can be targeted to be anti-angiogenic..
- A greater understanding of this disease will help us to delineate the differences between tumours of different aetiology. It will also stimulate research into this particular type of cancer - one that is neglected by the western world, but is a major cause of disease in south east Asia.

Communications Plan

Please outline your plans for engagement, communication and dissemination about your research and its outcomes with the research community and, where appropriate, with potentially interested wider audiences

Communication

We plan on making available all findings from the project, after due consideration for intellectual property protection(IPP), through the Mahidol Molecular Genetics and Cell Biology of Cancer website. This data communication will be maintained by the two researcher. Specifically the numer progress and type of tissues isolated will be announced on the website, and a project website establisihed to follow this. A twitter account will also be developed to share findings of the proeject as we move along, and to be able to share lines and materials across the world. These will be available as a user registered

online access system, and materials/clones available through MTA on a not for profit cost covering basis. The data sharing site will detail volumes, type, content and format of the final dataset, explicitly state the standards used for data collection and management and contain the metadata, documentation and other supporting material that accompanies the data enabling its correct interpretation. The timescale for public release of data will depend upon the degree of IPP, as it is possible that there may be some potential for drug development generated through this program. The long-term preservation plan for the dataset will occur through the University of Nottingham information services archive, which will store the data.

Engagement

Two main parties will be targeted for engagement - cancer patients and their relatives, and academics working on O-CCA. We will work with the former through the consent procedure, and we will establish a patient forum to work with us as we develop these networks with patients. For academics working on CCA we will present our findings at national and international meetings, and if the grant is awarded announce the project and invite additional collaborators. We will engage with the Thai CCA community to build up joint networks, and share materials, including tissue microarrays. We will also use this as an opportunity to increase communication between Thai researchers in the CCA field, helping to support national and international meetings on CCA.

Dissemination

We intend to publish the findings in the academic literature and present the results at national and international meetings. If appropriate we will press release findings. Professor Bates has a long history of public engagement in presenting his research, with articles in the national press, and on national, international and local radio. He will bring this approach to the project.

Impact Summary

Impact Summary (please refer to the help for guidance on what to consider when completing this section)

The involvement of individual heparin binding growth factors in cholangiocarcinoma (CCA) has been demonstrated by numerous studies. These are now beginning to be translated into individual clinical trials using anti-growth factor antibodies such as bevacizumab and trastuzumab, and growth factor receptor inhibitors such as sunitinib and erlotinib. However, it is unlikely that inhibition of a single HB-GF will provide long lasting efficacy in patients, as numerous HB-GF are expressed in various CCA. In contrast understanding how multiple HB-GF interact, and in particular the effect of inhibition of multiple HB-GF by inhibitors that target common pathways, such as the sulphated galactans described here, could provide proof of principle of a novel treatment for a disease that affects up to 85 patients per 100000 people in areas of Thailand. The impact of this would be stimulate drug discovery for competitive heparin binding agents, either synthetic or from natural sources, and potentially stimulate both Thai medical research, and investment in Thai aquaculture. The ability to understand the difference between CCA derived from fluke infection and CCA derived from viral or non infectious disease at a growth factor signalling level will also impact on our understanding of cancer diversity - already partially indicated by the findings of significant genetic discrepancy between the two cancer types.

The establishment of tissue arrays for tumour types has had a significant impact on understanding of the involvement of specific signalling pathways of disease. There is one other tissue array published from Thailand, by Khon Kaen University, the results of which would benefit from validated by a second independent array. Ramathibodi is a tertiary care hospital, one of the best in Thailand, with one of the highest research activities. A tissue array generated from cases of CCA, which can be used under the MRC data-sharing package - allowing other researchers to access the data, will significantly impact on research into O-CCA. Generation of data from these types of array becomes synergistic once the number of case gets above 200, and validation of two arrays can confirm expression patterns with confidence that allows high profile publications for both teams. The establishment of primary tumour lines from multiple patients would also be a huge benefit, as would the establishment of patient derived xenografts in Thailand and the UK. The impact of these sorts of experiments on additional drug trials that can be done using avatars becomes possible once established, further supporting Thai and UK science.

This type of joint grant will also have a significant impact on the collaboration between the two institutions, and on CCA research within Thailand. Both the training and experiences of the younger research assistants, and the establishment of the Nottingham-Bangkok network will have significant impact on cross fertilisation of ideas, the development of new training

programs and additional international collaboration. In addition we have set aside £4.5K (270K baht) in Impact Funding to support networking meetings of CCA scientists both within and outside this collaboration. This will be used to host meetings of CCA researchers in Thailand, with external advisers, and access for PhD students and postdocs from sites around Thailand to get together annually for three years to present data, attend workshops, and plan projects. It will promote the sharing of resources, tissue samples, gene expression and protein expression profiles and enhance the quality of science on CCA in Thailand.

Summary of Resources Required for Project

Financial resources

| Summary fund heading | Fund heading | Full economic Cost | MRC contribution | % MRC contribution |
|----------------------|--------------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| Directly Incurred | Staff | 140073.00 | 112058.40 | 80 |
| | Travel & Subsistence | 3000.00 | 2400.00 | 80 |
| | Other Costs | 95796.00 | 76636.80 | 80 |
| | Sub-total | 238869.00 | 191095.20 | |
| Directly Allocated | Investigators | 28190.38 | 22552.31 | 80 |
| | Estates Costs | 45836.00 | 36668.80 | 80 |
| | Other Directly Allocated | 4054.00 | 3243.20 | 80 |
| | Sub-total | 78080.38 | 62464.31 | |
| Indirect Costs | Indirect Costs | 140925.00 | 112740.00 | 80 |
| Exceptions | Travel & Subsistence | 0.00 | 0.00 | 100 |
| | Other Costs | 0.00 | 0.00 | 100 |
| | Sub-total | 0.00 | 0.00 | |
| | Total | 457874.38 | 366299.51 | |

Summary of staff effort requested

| | Months |
|---------------------|--------------|
| Investigator | 3.50 |
| Researcher | 40.25 |
| Technician | 0 |
| Other | 0 |
| Visiting Researcher | 0 |
| Student | 0 |
| Total | 43.75 |

Other Support

Details of support sought or received from any other source for this or other research in the same field.
Other support is not relevant to this application.

Classification of Proposal

(a) Grant Type

| | | | | | | | | | |
|----------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Research Grant | x | | | | | | | | |
|----------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|

Proposal Classifications

Qualifier:

Qualifiers are terms that further describe the area of research. Please ensure you complete this section if relevant. To add or remove Qualifiers use the links below.

| Type | Name |
|------------------------------|----------------|
| Project Engagement by Sector | Academic Users |

Staff

Applicants

| Role | Name | Post will outlast project (Y/N) | Contracted working week as a % of full time work | Total number of hours to be charged to the grant over the duration of the grant | Average number of hours per week charged to the grant | Rate of Salary pool/banding | Cost estimate |
|------------------------|-------------------------|--|--|--|---|-----------------------------------|---------------|
| | | | | | | | |
| Principal Investigator | Professor David Bates | Y | 100 | 248 | 1.9 | 112076 | 16845 |
| Co-Investigator | Dr Kanokpan Wongprasert | Y | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Co-Investigator | Dr Anna Maria Grabowska | Y | 100 | 248 | 1.9 | 75481 | 11345 |
| Co-Investigator | Dr Rutaiwan Tohtong | Y | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Co-Investigator | Dr Tavan Janvilisri | Y | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Travel and Subsistence

| Destination and purpose | | Total £ |
|-------------------------|------------------------------|---------|
| Outside UK | Collaboration between groups | 3000 |
| Total £ | | 3000 |

Other Directly Incurred Costs

| Description | Total £ |
|-----------------|---------|
| Consumables | 60000 |
| procedure costs | 14400 |
| Impact Funding | 4500 |
| Animal Costs | 16896 |
| Total £ | 95796 |

Other Directly Allocated Costs

| Description | Total £ |
|----------------------------|---------|
| Infrastructure Technicians | 4054 |
| Total £ | 4054 |

Animal Costs

| Animal Species | Type and Microbiological Quality | Genetically Altered? | No. Purchased | Average Cost per Animal (£) | No. Bred | Average Cost per Animal (£) | Maintenance duration (weeks) | Weekly Maintenance costs per Species (£) | Total Cost £ |
|----------------|----------------------------------|----------------------|---------------|-----------------------------|----------|-----------------------------|------------------------------|--|--------------|
| Mouse | Nude | True | 192 | 68 | 0 | 0 | 4 | 960 | 16896 |
| Total £ | | | | | | | | | 16896 |

Research Council Facilities

details of any proposed usage of national facilities
 Research Council Facilities are not relevant to this application.

Human Biological Samples

Does your work involve human Biological samples: research which involves laboratory studies on human material which are specifically designed to understand or treat a disease / disorder? NB: basic biomedical research remote from application to a disease / disorder, such as the use of immortalised human cell lines in model biological systems, is excluded. Yes

Technology Development

Does your work involve Technology development for clinical use: development or adaptation of technologies for diagnosis or therapy, e.g. instrument development for diagnostic or surgical use; development of new techniques, such as photodynamic therapy, for clinical use. No

(ii) Keywords

| | |
|------------------|--------------------------|
| Cholangiosarcoma | Heaprin binding proteins |
| VEGF | EGF |
| | |

(b) Research Setting

Based on direct patient contact, indicate whether the research involves a particular medical setting such as primary care or secondary care.

| | | | | | | | | | |
|-----------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | |
| Secondary | x | | | | | | | | |

(c) Stem Cells

Does the research involve the use of Stem Cells or regenerative medicine?

| | |
|----|---|
| No | x |
|----|---|

(d) Developing Countries

Will the research involve a substantial component in developing countries? If so select those that apply.

| | | | | | | | | | |
|----------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | |
| Thailand | x | | | | | | | | |

Human Participation

| | | |
|---|------|-----|
| Would the project involve the use of human subjects? | Yes | No✓ |
| If yes, would equal numbers of males and females be used? | Yes | No✓ |
| Would the project involve the use of human tissue? | Yes✓ | No |
| Would the project involve the use of biological samples? | Yes✓ | No |
| Would the project involve the administration of drugs, chemical agents or vaccines to humans? | Yes | No✓ |
| Will personal information be used? | Yes✓ | No |
| If yes, will the information be anonymised and unlinked? | Yes | No✓ |
| Or will it be anonymised and linked? | Yes✓ | No |
| Will the research participants be identifiable? | Yes | No✓ |

Please provide details of any areas of substantial or moderate severity:

CCA cancer samples will be used from 300 patient samples. We have samples already collected these but will make tissue microarrays from them. The sex of the patients is not relevant to these samples. A priori power analysis shows that to have an 80% power of detecting an increase from 50% to 66% of samples containing growth factor expression at $p < 0.05$, 113 samples would be required (calculated by G Power, effect size 0.337, $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.8$, $df = 5$, chi-squared goodness of fit contingency table).

Primary cell lines for in vitro and in vivo patient derived xenografts will be generated from 50 patients with O-CCA (Thailand) and 30 with NonO-CCA (Nottingham). These numbers are estimated using our experience of successfully growing PDXs in Nottingham, and of their use in cell viability and proliferation assays. Frankly there is no upper limit on the number of lines that we would like to have, but patient availability means that we are unlikely to get much more than 50 and 30. This will be sufficient to investigate straight differences, but correlations, and regression analysis will require as many as possible - the more patients the better the results, within the parameters of the study. For this type of experiment therefore statistical power analysis is not relevant.

Animal Research

| | | |
|--|----------------------|----|
| Would the project involve the use of vertebrate animals or other organisms covered by the Animals (Scientific Procedures) Act? | Yes✓ | No |
| If yes, what would be the maximum severity of the procedures? | Mild or non-recovery | |
| | Moderate | ✓ |
| | Severe | |

Please provide details of any areas which are Moderate or Severe:

Tumour implantation into subcutaneous type, or injection into the bile duct under anaesthesia.

Animal Species

Does the proposed research involve the use of non-human primates?

Yes ✓No

| | | |
|--|-----|--|
| Does the proposed research involve the use of dogs? | Yes | <input checked="" type="checkbox"/> No |
| Does the proposed research involve the use of cats? | Yes | <input checked="" type="checkbox"/> No |
| Does the proposed research involve the use of equidae? | Yes | <input checked="" type="checkbox"/> No |

Please select any other species of animals that are to be used in the proposed research.

| | |
|-----------|---|
| Fish | Sheep |
| Rabbit | Rat |
| Amphibian | Poultry |
| Cow | <input checked="" type="checkbox"/> Mouse |
| Reptile | Guinea Pig |
| Pig | Other Rodent |
| Bird | Other Animal |

Species : Mouse

Statistical Analysis

Experimental Design and Statistical Framework: Please justify your use of the species proposed and describe the experimental design, including any plans to reduce bias such as blinding or randomisation if appropriate. A justification of the proposed sample size must be given along with details of the planned statistical analyses. Power calculations must be included in this section if appropriate.

This is a standard, ubiquitously used experimental design. Mice are injected subcutaneously with tumour cell line or patient derived tumour tissue. Tumours are complex, multi-cellular entities that interact with their surrounding tissue. It is therefore not possible to do these experiments in culture or by using computer models, as has been ascertained by regular literature searches and discussions with the scientific community. To determine the number of animals we estimated that we need sufficient power to detect a mean 2, SD 0.5 fold change in tumour volume. Power analysis shows that use of 6 animals per groups will detect this with a power (1-beta) of 80% and alpha (p value) of less than 0.05 (calculated by difference between two independent means with an effect size of 2 and a two tailed t test, actual power = 87.6% - calculated using G Power). A loss of animals due to unexpected death, lack of tumour take, or cell death before injection can result in a reduction in numbers by up to 20% so we start with 8 per group.

Genetic and Biological Risk

| | | | |
|--|-----|-------------------------------------|----|
| Would the project involve the production and/or use of genetically modified animals? | Yes | <input checked="" type="checkbox"/> | No |
| If yes, will the genetic modification be used as an experimental tool, e.g., to study the function of a gene in a genetically modified organism? | Yes | <input checked="" type="checkbox"/> | No |
| And will the research involve the release of genetically modified organisms? | Yes | <input checked="" type="checkbox"/> | No |
| And will the research be aimed at the ultimate development of commercial or industrial genetically modified products or processes? | Yes | <input checked="" type="checkbox"/> | No |
| Would the project involve the production and/or use of genetically modified plants? | Yes | <input checked="" type="checkbox"/> | No |
| If yes, will the genetic modification be used as an experimental tool, e.g., to study the function of a gene in a genetically modified organism? | Yes | <input checked="" type="checkbox"/> | No |
| And will the research involve the release of genetically modified organisms? | Yes | <input checked="" type="checkbox"/> | No |
| And will the research be aimed at the ultimate development of commercial or industrial genetically modified products or processes? | Yes | <input checked="" type="checkbox"/> | No |
| Would the project involve the production and/or use of genetically modified microbes? | Yes | <input checked="" type="checkbox"/> | No |

| | | | |
|--|-----|---|----|
| If yes, will the genetic modification be used as an experimental tool, e.g., to study the function of a gene in a genetically modified organism? | Yes | ✓ | No |
| And will the research involve the release of genetically modified organisms? | Yes | ✓ | No |
| And will the research be aimed at the ultimate development of commercial or industrial genetically modified products or processes? | Yes | ✓ | No |

Implications

Are there ethical implications arising from the proposed research?

No

Provide details of what they are and how they would be addressed [up to 1000 characters]

Approvals

| | | | |
|--|------|----|---------------|
| Have the following necessary approvals been given by: | | | |
| The Regional Multicentre Research Ethics Committee (MREC) or Local Research Ethics Committee (LREC)? | Yes✓ | No | Not required |
| The Human Fertilisation and Embryology Authority? | Yes | No | Not required✓ |
| The Home Office (in relation to personal and project licences, and certificates of designation)? | Yes✓ | No | Not required |
| The Gene Therapy Advisory Committee? | Yes | No | Not required✓ |
| The UK Xenotransplantation Interim Regulatory Authority? | Yes | No | Not required✓ |
| Administration of Radioactive Substances Advisory Committee (ARSAC)? | Yes | No | Not required✓ |
| Other bodies as appropriate? Please specify. | | | |

Staff

Directly Incurred Posts

| | | | EFFORT ON PROJECT | | | | | | | |
|------------|-----------------------|------------|----------------------------|----------------|-------|----------------|-----------------------|----------------------|----------------------------|-------------------------|
| Role | Name /Post Identifier | Start Date | Period on Project (months) | % of Full Time | Scale | Increment Date | Basic Starting Salary | London Allowance (£) | Super-annuation and NI (£) | Total cost on grant (£) |
| Researcher | UK Postdoc | 01/01/2016 | 36 | 100 | N/A | 01/01/2016 | 34233 | 0 | 8136 | 127106 |
| Researcher | Research assistant | 01/01/2016 | 36 | 12 | N/A | 01/01/2016 | 26274 | 0 | 6035 | 12967 |
| Total | | | | | | | | | | 140073 |