

受理编号: c15140500000436

项目编号: 2015A030313732

文件编号: 粤科规财字[2015]1115号



2015A030313732

广东省自然科学基金项目

合同书

项目名称: 量化磁共振内源性分子影像活体检测结肠癌耐药性及外源野生型p53逆转效果及其分子机制

项目类别: 广东省自然科学基金-自由申请

项目起止时间: 2015-08-01 至 2018-08-01

管理单位(甲方): 广东省自然科学基金管理委员会

依托单位(乙方): 广州市第一人民医院

通讯地址: 广东省广州市越秀区广州市盘福路1号

邮政编码: 510180

单位电话: 020-81048471

项目负责人: 谢琦

联系电话: 020-22903628

项目联系人: 谢琦

联系电话: 13538884036

广东省科学技术厅
二〇一四年制

一、主要研究内容和要达到的目标

本课题拟进行以下内容的研究：1. 人类结肠癌SW480对5-Fu耐药细胞系SW480/5-Fu的建立与及药敏实验。2. 耐药与不耐药结肠癌荷瘤鼠肿瘤耐药性的活体MR检测、标本的实验检测。（1）不耐药人类结肠癌SW480、对5-Fu耐药的人类结肠癌SW480/5-Fu荷瘤鼠模型制作。具体方法详见研究方案之实验手段。

（2）对上述荷瘤鼠行MR-DWI、1H-MRS成像研究，活体观察耐药、不耐药肿瘤组织的ADC值变化的异同、1H-MRS检测的代谢物改变的差异，及其相应的特点与规律。（3）同步观察肿瘤的增殖状态、肿瘤细胞的坏死、凋亡、肿瘤血管生成、p53表达、耐药及代谢相关转运蛋白和酶类量等的改变，及上述改变与MR改变的相关性。3. 耐药结肠癌荷瘤鼠p53逆转耐药性的检测。为增加MR活体检测结果的可重复性及明确检测的时间窗，采用严密分组、多时间点动态观察、标本同步的实验检测，并与MR平行对照，以确保结论可靠。具体方法详见研究方案。（1）结肠癌SW480/5-Fu荷瘤鼠模型给予rAd/p53、5-Fu或两者联合治疗后在24h、48h、72h、5d、7d行MR-DWI、1H-MRS成像研究，观察耐药荷瘤鼠经rAd/p53、5-Fu或两者联合治疗后与对照组肿瘤组织在不同时间点的ADC值变化的差异、1H-MRS检测的代谢物改变的情况，及其相应的特点与规律。（2）同步观察肿瘤的耐药性、增殖状态、肿瘤细胞的坏死、凋亡、肿瘤血管生成、p53转绿及表达、耐药相关转运蛋白及代谢相关酶类量等的改变，及上述改变与MR改变的相关性。

本项目在课题组前期研究的基础上，通过人类结肠癌荷瘤鼠在体模型进一步开展深入研究，力求实现下述目标：1. 阐明MR-DWI、1H-MRS活体检测肿瘤耐药性可能生物标记物。2. 探索外源性野生型p53逆转结肠癌耐药性的可能新机制（是否影响谷氨酸代谢途径中的各种酶），活体评价p53逆转结肠癌耐药性效果的可能新方法及其分子机制。为合理利用rAd/p53治疗中晚期结肠癌提供更充分的科学依据。3. 明确前期研究发现5-Fu增加不耐药结肠癌细胞外源野生p53蛋白表达是否也发生在对5-Fu耐药的结肠癌细胞。为进一步探索此现象发生机制提出新的科学问题和研究方向。

二、研究成果及形式

论文及专著情况	国家统计局刊物以上刊物 发表论文(篇)		5		专著(册)		0	
专利情况(项)	发明专利		实用新型专利		外观设计专利		国外专利	
	申请	授权	申请	授权	申请	授权	申请	授权
	0	0	1	1	0	0	0	0
其他	<p>为外源野生型p53逆转肿瘤耐药性补充可能新的机制;建立活体监测肿瘤耐药性可能新方法。研究过程对MR高端成像功能可进行挖掘与开发。培养研究生至少1名。</p>							

三、项目进度和阶段目标

1. 项目起止时间： 2015-08-01 至 2018-08-01		
2. 项目实施进度及阶段主要目标：		
开始日期	结束日期	主要工作内容
2015-08-01	2016-08-31	复制结肠癌荷瘤裸鼠模型，摸索适合在新购置的科研型高场磁共振仪对荷瘤鼠模型行功能成像(DWI、1H-MRS)的最佳磁共振成像技术参数。制作人类结肠癌SW480对5-Fu耐药的细胞株SW480/5-Fu，完成耐药、不耐药荷瘤鼠模型制作及MR-DWI、1H-MRS研究（补充部分实验）。
2016-09-01	2017-03-31	完成对上述荷瘤鼠实验标本的研究，检测耐药、不耐药肿瘤组织肿瘤的增殖状态、肿瘤细胞的坏死、凋亡、肿瘤血管生成、p53表达、耐药相关转运蛋白和代谢相关酶类量等的改变，及上述改变与MR改变的相关性。
2017-04-01	2018-02-28	在对上述研究整理、分析的基础上，复制结肠癌荷瘤裸鼠模型，完成耐药结肠癌荷瘤鼠经rAd/p53、5-Fu、两者联合治疗后的DWI、1H-MRS研究，标本的收集、保存，相关资料整理。
2018-03-01	2018-08-01	在对上述研究整理、分析的基础上，完成耐药结肠癌荷瘤鼠经rAd/p53、5-Fu、两者联合治疗后的标本相关的病理、实验研究。并根据研究开展情况，随时进一步补充相应实验，力求在理论上有所发现、突破和建树。最后利用2-3月时间进行课题的最后总结、论文撰写和成果申报工作。

四、项目总经费及省科技厅经费预算

1. 省科技厅经费下达总额: (大写) 壹拾万圆整; (小写) 10.00万元;					
2. 省科技厅经费年度下达计划:					
年度	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年
经费(万元)	10.00				
3. 总经费开支预算计划:					
经费筹集情况:					(单位: 万元)
省科技厅经费	自筹资金				合计
	自有资金	贷款	地方政府投入	其它	
10.00					10.00
政府部门、境外资金及其他资金投入情况说明:					

经费预算				(单位: 万元)	
	总投入经费		省科技厅经费		
支出经费	经费额	用途说明	经费额	用途说明	
科研业务费:	3.50	动物模型MR检查消耗费, 实验标本检测消耗费, 国内学术交流会议费, 论文发表费等。	3.50	动物模型MR检查消耗费, 实验标本检测消耗费, 国内学术交流会议费, 论文发表费等。	
实验材料费:	3.50	裸鼠、肿瘤细胞株、实验用各种抗体、rAd/p53、PCR试剂盒、实验耗材等购置费。	3.50	裸鼠、肿瘤细胞株、实验用各种抗体、rAd/p53、PCR试剂盒、实验耗材等购置费。	
仪器设备费:	0	无	0	无	
实验室改装费:	0	无	0	无	
协作费:	1.00	裸鼠养殖	1.00	裸鼠养殖	
人员费:	1.00	研究生劳务费	1.00	研究生劳务费	
专家咨询费:	0.50	结题	0.50	结题	
国际合作与交流费:	0	无	0	无	
管理费:	0.50	按规定不超出5%预算	0.50	按规定不超出5%预算	
合计:	10.00		10.00		

五、人员信息

项目负责人

姓名	证件号码	年龄	性别	职称	学历	在项目中承担的任务	所在单位	签名
谢琦	440203196607222128	49	女	主任医师	博士研究生	项目设计、组织实施。	广州市第一人民医院	

项目组主要成员

姓名	证件号码	年龄	性别	职称	学历	在项目中承担的任务	所在单位	签名
臧宁	412821198111280026	34	女	主管技师	硕士研究生	标本的蛋白表达检测及实验指导	广州市第一人民医院	
朱幸仪	440103197311014521	42	女	主管药师	本科	耐药结肠癌细胞制作与验证	广州市第一人民医院	
张鼎旋	460200198612205334	29	男	医师	硕士研究生	耐药与不耐药动物模型制作	广州市第一人民医院	
汤间仪	440182198807262123	27	女	未取得	本科	耐药与不耐药动物模型活体成像研究	广州市第一人民医院	
雷正贤	420323199005030023	25	女	未取得	本科	耐药治疗模型活体成像研究	广州市第一人民医院	
杨逸铭	440103199102015113	24	男	未取得	本科	治疗模型标本实验研究	广州市第一人民医院	

六、依托单位与合作单位的合作协议

1. 依托单位与合作单位的工作分工：

项目由依托单位广州市第一人民医院独立承担课题的整个研究过程，负责课题的设计、研究、总结；研究经费由依托单位全额支配。

2. 经费分配：

依托单位（盖章）： 广州市第一人民医院

合作单位1（盖章）：

合作单位2（盖章）：

七、合同条款

第一条 甲方与乙方根据《中华人民共和国合同法》及国家有关法规和规定，为顺利完成（2015）年**量化磁共振内源性分子影像活体检测结肠癌耐药性及外源野生型p53逆转效果及其分子机制**专项项目（文件编号：**粤科规财字[2015]1115号**）经协商一致，特订立本合同，作为甲乙双方在项目实施管理过程中共同遵守的依据。

第二条 甲方的权利义务：

1. 按合同书规定进行经费核拨的有关工作协调。
2. 根据甲方需要，在不影响乙方工作的前提下，定期或不定期对乙方项目的实施情况和经费使用情况进行检查或抽查。
3. 根据《广东省科技计划项目信用管理办法(试行)》对乙方进行科技计划信用管理。

第三条 乙方的权利义务：

1. 确保落实自筹经费及有关保障条件。
2. 按合同书规定，对甲方核拨的经费实行专款专用，单独列账，并随时配合甲方进行监督检查。
3. 使用财政资金采购设备、原材料等，按照《广东省实施〈中华人民共和国招标投标法〉办法》有关规定，符合招标条件的须进行招标。
4. 项目实施完成或实施到一定程度，须按照《广东省省级科技计划项目结题管理的实施细则（试行）》提出验收或终止结题的申请，并按甲方要求做好项目结题工作。
5. 在每年规定时间内向甲方如实提交上年度工作情况报告，报告内容包含上年度项目进展情况、经费决算和取得的成果等。
6. 按照国家和省有关规定，提交科技报告及其他材料。

第四条 在履行本合同的过程中，如出现广东省相关政策法规重大改变等不可抗力情况，甲方有权对所核拨经费的数量和时间进行相应调整。

第五条 对分年度拨款（滚动资助）项目，甲方有权利根据项目研究进展或中期考核情况变更或中止项目后续资助经费数额。

第六条 在履行本合同的过程中，当事人一方发现可能导致项目整体或部分失败的情形时，应及时通知另一方，并采取适当措施减少损失，没有及时通知并采取适当措施，致使损失扩大的，应当就扩大的损失承担责任。

第七条 本项目技术成果的归属、转让和实施技术成果所产生的经济利益的分享，除双方另有约定外，按国家和广东省有关法规执行。

第八条 根据项目具体情况，经双方另行协商订立的附加条款，作为本合同正式内容的一部分，与本合同具有同等效力。

八、本合同签约各方

管理单位（甲方）：广东省自然科学基金管理委员会（盖章）

法定代表人（或法人代理）：（签章）

年 月 日

依托单位（乙方）：广州市第一人民医院（盖章）

法定代表人（或法人代理）：曹杰（签章）

联系人（项目主管）姓名：戴姣（签章）

Email: daijiao33@126.com

电话：020-81048091

开户单位名称：广州市第一人民医院

开户银行名称：广州市农业银行流花支行

开户银行帐号：44-042501040000223

2015年9月25日

联系人（课题负责人）姓名：谢琦（签名）

Email: xieqi8@21cn.com

电话：020-22903628

2015年9月23日