

课题编号：2020YFA0707704

密 级：公开

国家重点研发计划
课题任务书

| | |
|-----------|-----------------------------------|
| 课题名称： | 新型冠状病毒诱导免疫细胞发生免疫 暴的机制及关 干 分子的筛 |
| 所属项目： | 新型冠状病毒诱发致死性免疫 暴及肺损伤的关 机 制与应对 |
| 所属专项： | 变 性技术关 科学 |
| 项目牵头承担单位： | 中国人民解放军军事科学 军事医学研究 |
| 课题承担单位： | 吉林大学 |
| 课题负责人： | 梁婷婷 |
| 执行期限： | 2020 年 05 月 至 2023 年 04 月 |

中华人民共和国科学技术部制
2020 年 05 月 13 日

0003YF 2020YFA0707704 2020-05-13 15:23:52



填 写 说 明

- 一、任务书甲方即 项目牵头承担单位，乙方即课题承担单位。
- 二、任务书通过“国家科技计划管理信息系统公共服务平台”，按照系统提示在线填写。
- 三、任务书中的单位名称，请按规范全称填写，并与单位公章一致。
- 四、任务书要求提供乙方与所有参加单位的合作协议，对原件进行扫描后在线提交。
- 五、任务书中文字用宋体小四号字填写。
- 六、凡不填写内容的栏目，请用“无”表示。
- 七、乙方完成任务书的在线填写，提交甲方审核确认后，用 A4 纸在线打印、装订、签章。一式八份报项目牵头承担单位签章，其中课题承担单位一份，课题负责人一份，作为项目任务书附件六份。
- 八、如项目下仅设一个课题，课题任务书只填报课题算分。
- 九、涉密课题请在“国家科技计划管理信息系统公共服务平台”下载任务书的电子版模板，按保密要求离线填写、报送。
- 十、《项目申报书》和《项目任务书》是本任务书填报的主要依据，任务书填报不得降低考核指标，不得自行对主要研究内容作大的调整。《项目申报书》、《项目任务书》和本任务书将共同作为课题过程管理、验收和监督评估的主要依据。

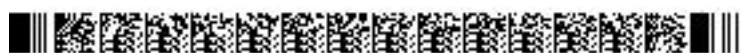


课题基本信息表

| | | | | | | |
|-----------------------|---------------|--|-------------|---------|-------------|--------|
| 课 名称 | | 新型冠状病毒诱导免疫细胞发生免疫 暴的机制及关 干 分子的筛 | | | | |
| 课 编号 | | 2020YFA0707704 | | | | |
| 所属 目 | | 新型冠状病毒诱发致死性免疫 暴及肺损伤的关 机制与应对 | | | | |
| 所属专 | | 变 性技术关 科学 | | | | |
| 密 级 | | <input checked="" type="checkbox"/> 公开 <input type="checkbox"/> 秘密 <input type="checkbox"/> 机密 | | 单位总数 | 1 | |
| 课 类型 | | <input checked="" type="checkbox"/> 基础前沿 <input type="checkbox"/> 大共性关 技术 <input type="checkbox"/> 应用示范研究 <input type="checkbox"/> 其他 | | | | |
| 课 活动类型 | | <input checked="" type="checkbox"/> 基础前沿 <input type="checkbox"/> 应用研究 <input type="checkbox"/> 试 发展 | | | | |
| 课 研究 所属学科 | | 基础医学 基础医学其他学科 | | | | |
| 课 成果应用的主要国民经济行业 | | 科学研究和技术服务业 研究和试 发展 自然科学研究和试 发展 | | | | |
| 课 的社会 经济目标 | | 定向研究 自然科学 域的 定向研究 | | | | |
| 经费 算 | | 总 求 226.00 万元，其中中央财政专 资 求 226.00 万元 | | | | |
| 课 周期节点 | | 起始时 | 2020 年 05 月 | 结束时 | 2023 年 04 月 | |
| | | 实施周期 | 共 36 个月 | 计中期时 点 | 2021 年 12 月 | |
| 课 承 担 单 位 | 单位名称 | 吉林大学 | | | 单位性质 | 大专 校 |
| | 单位所在地 | 吉林省 春市 朝 区 | | | 组织机构代码 | |
| | 信地址 | | | | 政编码 | 130012 |
| | 行账号 | | | | 法定代表人 姓名 | 张希 |
| | 单位开户 名称 | 吉林大学 | | | | |
| | 开户 行 (全称) | 10 | | | | |



| | |
|--|--|
| | 本研究的 利实施，将为临床治疗和 免疫 暴所致肺损伤提供 点分子，为相关治疗药物的开发奠定基础。 |
|--|--|



一、目标及考核指标、评测方式/方法

请填写下表。

课题目标、成果与考核指标表

| 课题目标 ¹ | 成果名称 | 成果类型 | 考核指标 ² | | | | 考核方式（方法）及评价手段 ⁴ |
|---|---------------------------------|---|-------------------------------------|--------------|-----------------------|------------------------------------|----------------------------|
| | | | 指标名称 | 立项时已有指标值/状态 | 中期指标值/状态 ³ | 完成时指标值/状态 | |
| 基于不同因素诱发免疫风暴的动物模型研究 SARS-CoV-2 促发免疫风暴的主导机制，明确免疫风暴中的关键免疫细胞和免疫调控失衡信号通路，阐明 SARS-CoV-2 感染导致免疫风暴中的关键免疫细胞及免疫失衡调控网络，阐明免疫风暴对机体组织损伤的分子机制，明确 SARS-CoV-2 诱发免疫风暴过程中调控免疫失衡的关键分子，为免疫风暴的临床治疗和预防提供分子靶点。 | 新型冠状病毒诱导免疫细胞发生免疫风暴的机制及关键干预分子的筛选 | ■新理论 □新原理 □新产品 □新技术 □新方法 □关键部件 ■数据库 □软件 □应用解决方案 □实验装置/系统 □临床指南/规范 □生产工艺 □标准 ■论文 □发明专利 ■其他 | 1. 发现 SARS-CoV-2 诱导炎症反应失衡、产生免疫风暴的机理 | 无 | 无 | 发现 SARS-CoV-2 诱导免疫风暴的关键免疫细胞和关键细胞因子 | 根据列出考核指标评价 |
| | | | 2. 发现 SARS-CoV-2 感染诱导宿主细胞死亡及组织损伤机制 | 无 | 无 | 发现 SARS-CoV-2 诱导免疫风暴及肺损伤的分子机制 | 根据列出考核指标评价 |
| | | | 3. 筛选具有潜在应用前景的抗免疫风暴治疗靶标 2-3 个 | 无 | 无 | 筛选出 SARS-CoV-2 诱导免疫风暴的关键干预分子 | 根据列出考核指标评价 |
| | | | 4. 发表代表性高水平论文 1-2 篇 | 无 | 无 | 发表高水平论文 1-2 篇 | 根据列出考核指标评价 |
| 科技报告考核指标 | 序号 | 报告类型 ⁵ | 数量 | 提交时间 | | | 公开类别及时限 ⁶ |
| | 1 | 中期报告 | 1 | 2021. 12. 31 | | | 延期公开 |
| | 2 | 总结报告 | 1 | 2023. 04. 30 | | | 延期公开 |
| 其他目标与考核指标 | | | | | | | |



备注：

1. **“课题目标”**，应从以下方面明确描述：（1）研发主要针对什么问题和需求；（2）将要解决哪些科学问题、突破哪些核心/共性/关键技术；（3）预期成果；（4）成果将以何种方式应用在哪些领域/行业/重大工程等，并拟在科技、经济、社会、环境或国防安全等方面发挥何种的作用和影响。
2. **“考核指标”**，指相应成果的数量指标、技术指标、质量指标、应用指标和产业化指标等，其中，数量指标可以为论文、专利、产品等的数量；技术指标可以为关键技术、产品的性能参数等；质量指标可以为产品的耐震动、高低温、无故障运行时间等；应用指标可以为成果应用的对象、范围和效果等；产业化指标可以为成果产业化的数量、经济效益等。同时，对各项考核指标需填写立项时已有的指标值/状态以及课题完成时要到达的指标值/状态。同时，考核指标也应包括支撑和服务其他重大科研、经济、社会发展、生态环境、科学普及需求等方面的直接和间接效益。如对国家重大工程、社会民生发展等提供了关键技术支撑，成果转让并带动了环境改善、实现了销售收入等。若某项成果属于开创性的成果，立项时已有指标值/状态可填写“无”，若某项成果在立项时已有指标值/状态难以界定，则可填写“/”。
3. **“中期指标”**，各专项根据管理特点，确定是否填写，鼓励阶段目标明确的项目课题填写中期指标。
4. **“考核方式方法”**，应提出符合相关研究成果与指标的具体考核技术方法、测算方法等。
5. **“科技报告类型”**，包括项目验收前撰写的全面描述研究过程和技术内容的最终科技报告、项目年度或中期检查时撰写的描述本年度研究过程和进展的年度技术进展报告以及在项目实施过程中撰写的包含科研活动细节及基础数据的专题科技报告（如实验报告、试验报告、调研报告、技术考察报告、设计报告、测试报告等）。其中，每个项目在验收前应撰写一份最终科技报告；研究期限超过2年（含2年）的项目，应根据管理要求，每年撰写一份年度技术进展报告；每个项目可根据研究内容、期限和经费强度，撰写数量不等的专题科技报告。科技报告应按国家标准规定的格式撰写。
6. **“公开类别及时限”**，公开项目科技报告分为公开或延期公开，内容需要发表论文、申请专利、出版专著或涉及技术诀窍的，可标注为“延期公开”。需要发表论文的，延期公开时限原则上在2年（含2年）以内；需要申请专利、出版专著的，延期公开时限原则上在3年（含3年）以内；涉及技术诀窍的，延期公开时限原则上在5年（含5年）以内。涉密项目科技报告按照有关规定管理。



二、课题研究方向、研究方法及技术路线

（一）课题的主要研究方向

拟解决的关 科学 、关 技术 ， 对这些 拟开展的主要研究方向，
1000 字以内。

关 科学 :

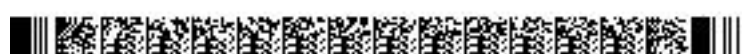
明 SARS-CoV-2 感染引起的致死性免疫 暴中的关 免疫细胞和免疫失衡调控网
络中的关 分子，及其对机体组织损伤的分子机制，为免疫 暴的临床治疗和
点的 择提供理论依据。

主要研究方向:

1. 基于动物模型，探讨新型冠状病毒所致免疫 暴中的关 免疫细胞和关 细胞因子

- （1）建立多种不同主导因素诱导的免疫 暴动物模型：包括新冠病毒假病毒 粒、S
蛋白、焦亡细胞和同种异体动物新冠病毒 中和性抗体增强的假病毒 粒所致免
疫 暴动物模型。观察不同的免疫 暴动物模型症状表现，血液中免疫细胞和细
胞因子组成，受损器官中浸润的免疫细胞类型和病理改变。
- （2）将不同因素诱导免疫 暴的动物模型与 SARS-CoV-2 病毒诱导免疫 暴动物模型
进行对比分析，解析新型冠状病毒感染所致免疫 暴中的差异性反应细胞种类和
关 细胞因子，筛 出导致免疫 暴的关 免疫细胞和关 细胞因子，结合目前
临床及研究进展加以 证。
- （3）利用关 细胞或细胞因子缺失小 ，反向 证筛 到的关 免疫细胞和关 细胞
因子在免疫 暴产生中的作用。
- （4）在发生免疫 暴和不发生免疫 暴的模型动物 ，利用单细胞测序技术分析差异
性反应的免疫细胞类型，并从中 定出关 细胞的差异性表达分子和差异性调控
信号 路，明确引发过度炎症反应的免疫细胞和免疫分子调控网络。

2. 基于病毒感染细胞、免疫细胞与细胞因子之 的相互作用，探索免疫 暴导致肺损 伤的发生机制



- (1) 基于上述免疫风暴模型以及与课题1和课题3合作，通过检测免疫风暴导致肺损伤时外周血及肺组织中细胞因子及免疫细胞的变化，与文献报道的新冠肺炎患者的检测结果进行对比验证，筛选关键的免疫细胞及细胞因子。与课题2合作，尝试利用临床血液及组织样本进行结果验证。
- (2) 分析病毒感染细胞、免疫细胞、细胞因子之间的相互作用及其分子机制。基于单细胞测序技术检测损伤的肺组织，分析免疫风暴及肺损伤发生前后被感染细胞和免疫细胞的基因表达谱，筛选免疫风暴所致肺损伤的关键调控分子。通过构建体外动物或细胞模型，正向敲除或过表达关键调控分子，反向验证筛选到的关键调控分子在免疫风暴导致肺损伤中的作用，阐明免疫风暴导致肺损伤的分子机制。

3. 基于免疫失衡的关键通路，筛选干预免疫风暴的分子靶标

与课题组1、2、3合作，分析 SARS-CoV-2 诱导免疫风暴过程中的关键信号转导通路，寻找与免疫失衡关键通路相关的 RNA 和蛋白分子。

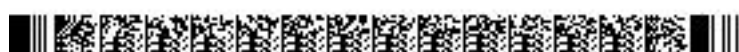
- (1) 分析 SARS-CoV-2 诱导免疫风暴过程中关键细胞因子（例如 IL-6、GM-CSF 等）的调控机制。
- (2) 探索 SARS-CoV-2 诱导免疫风暴过程中关键细胞（例如巨噬细胞、单核细胞、上皮细胞等）的调控机制。
- (3) 研究 SARS-CoV-2 诱导免疫风暴过程中 ACE2 表达的调控机制。

（二）课题采取的研究方法

对课题研究拟解决的问题，拟用的方法、原理、机理、算法、模型等1000字以内。

1. 不同主导因素诱导的小鼠免疫风暴模型建立

以人类和 ACE2 转基因小鼠感染 SARS-CoV-2 产生的免疫风暴表现为参考依据，分解 SARS-CoV-2 感染中可能导致免疫风暴的各类主导因素，建立不同主导因素诱导的免疫风暴小鼠模型，如焦亡细胞诱导的免疫风暴模型、SARS-CoV-2 病毒 S 蛋白诱导的免疫风暴模型、SARS-CoV-2 假病毒诱导的免疫风暴模型以及假病毒和中和性抗体过 ADE 效应诱导的免疫风暴模型等。

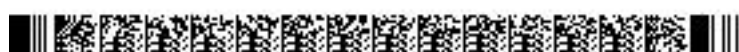


2.免疫 暴中关 免疫细胞和关 细胞因子的筛 及肺损伤相关机制探索

模型 外周血和受损组织器官,利用免疫组织化学技术、免疫荧光技术、多色流式细胞术和单细胞测序技术,分析受累组织中的浸润免疫细胞和细胞因子,与人类和小 感染 SARS-CoV-2 所致免疫 暴的特征相比较,分析各种免疫细胞在免疫 暴模型中的作用,筛 免疫 暴产生的关 免疫细胞和关 细胞因子,并利用各类免疫细胞缺失的小 模型反向 证,从而 明 SARS-CoV-2 诱导致死性免疫 暴中的关 免疫细胞类型和关 细胞因子种类。利用条件性细胞敲 小 模型, 证上 关 免疫细胞及细胞因子在免疫 暴发生过程中以及免疫 暴导致肺损伤过程中的作用。利用单细胞测序技术和构建体外模型等方法,探索免疫 暴导致肺损伤的分子机制。

3.基于免疫失衡的关 路,筛 干 免疫 暴的分子 标

应用转录组学、蛋白质组学和 测序技术寻找 SARS-CoV-2 导致免疫 暴过程中的 RNA 和蛋白分子变化,寻找关 调控分子。 用 CRISPR-Cas9 技术敲 和慢病毒过表达等手段进一步 证关 RNA 和关 蛋白的作用,分析相关作用机制。表观 传学调控在免疫细胞功能调控中发挥了 要作用,课 拟从 DNA 甲基化、RNA 甲基化、组蛋白甲基化和乙 化以及 编码 RNA 等表观 传学角度对免疫失衡关 路进行分析,解析表观 传学调控在 SARS-Cov-2 导致免疫失衡过程中的作用,筛 关 调控分子。

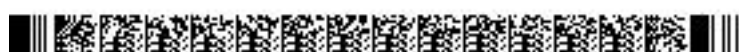


三、主要创新点

围绕基础前沿、共性关键技术或应用示范等层面，简述课题的主要创新点。具体内容应包括该项创新的基本形态及其前沿性、时效性等，并说明是否具备方法、理论和知识产权特征。每项创新点的描述限 500 字以内。

创新点 1：病毒感染导致的免疫风暴产生以及机体死亡的出现是一个长期尚未解决的科学问题。围绕这一核心命题，通过构建各类主要因素诱导的动物免疫风暴模型，绘制 SARS-CoV-2 感染过程中的免疫调控网络，探究 SARS-CoV-2 诱发免疫风暴中的关键免疫细胞和关键细胞因子，阐明免疫调控失衡诱导致死性免疫风暴及肺损伤的机制，以期推动围绕新型冠状病毒肺炎方面的创新突破。

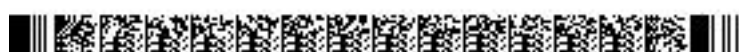
创新点 2：申请团队在相关领域开展了较为长期的工作，围绕领域最新进展做了充分的技术储备。本研究将首次从表观遗传学调控角度分析 SARS-CoV-2 诱发免疫风暴的分子机制，为 SARS-CoV-2 感染所致免疫风暴的研究提供了新思路，具备设计新颖、另辟蹊径的特征。本研究的顺利完成，将从表观遗传学角度为 SARS-CoV-2 所致重症患者的治疗提供新的干预靶点，具备解决重大民生问题的特点。



四、预期经济社会效益

课题的科学、技术、产业预期指标及科学价值、社会、经济、生态效益。限 500 字以内。

COVID-19疫情的出现，给我国乃至全球的公共卫生安全和经济发展带来了严峻挑战。据报道，COVID-19重症患者比率约15%，治疗效果差，死亡率高，医疗资源消耗大，医疗成本高。致死性免疫风暴和肺损伤被认为是COVID-19患者疾病迅速发展和死亡的重要原因。目前对于SARS-CoV-2诱导致死性免疫风暴及肺损伤的机制尚不清楚，临床尚无有效治疗药物。本课题拟通过深入研究SARS-CoV-2病毒感染诱发致死性免疫风暴及肺损伤的关键免疫细胞、关键细胞因子以及关键调控分子，揭示SARS-CoV-2诱发致死性免疫风暴及肺损伤的关键机制。本研究的顺利完成不仅可以为新药研发提供潜在靶点，而且可以为临床提供有效的干预措施，从而降低重症患者比率，提高重症患者治愈率，降低医疗成本，节约社会资源。因此，本项目的顺利实施，将会带来巨大的经济效益和社会效益。



五、课题年度计划

按每 6 个月制定形成课题的计划进度，应将课题的考核指标分解落实到年度计划中。

1. 年度：2020 年 5 月—2020 年 11 月

任务：建立各类主导因素诱导的免疫风暴动物模型，检测外周血和受损组织中各类免疫细胞的激活和细胞因子的分泌。

考核指标：获得与人类 SARS-CoV-2 感染类似的小鼠免疫风暴模型。

成果形式：科技报告。

2. 年度：2020 年 11 月-2021 年 5 月

任务：对比各类主导因素诱导的小鼠免疫风暴模型与人类感染 SARS-CoV-2 免疫风暴的特征，分析各类主导因素中的关键免疫细胞和细胞因子。

考核指标：发现 SARS-CoV-2 诱导免疫风暴的关键免疫细胞和细胞因子。

成果形式：科技报告。

3. 年度：2021 年 5 月—2021 年 11 月

任务：利用各类免疫细胞或细胞因子缺失型小鼠验证关键免疫细胞和细胞因子在 SARS-CoV-2 所致免疫风暴中的作用。

考核指标：发现关键免疫细胞和关键细胞因子诱导免疫风暴的可能作用机制

成果形式：科技报告。

4. 年度：2021 年 11 月-2022 年 5 月

任务：在关键细胞或细胞因子缺失的小鼠模型中，分析病毒感染细胞、免疫细胞、细胞因子之间的相互作用及其分子机制。利用单细胞测序技术，对肺损伤组织进行分析，阐明免疫风暴导致机体肺损伤的发生机制。

考核指标：阐明关键免疫细胞和关键细胞因子介导免疫风暴导致肺损伤发生的分子机制。

成果形式：科技报告。

5. 年度：2022 年 5 月-2022 年 11 月



任务：研究免疫风暴中的关键免疫细胞和关键细胞因子调控信号通路，解析导致免疫风暴的免疫失衡调控机制，分析关键信号通路中的关键分子作为干预靶标的可行性。

考核指标：阐明介导免疫失衡的信号通路，确定免疫风暴干预靶标。

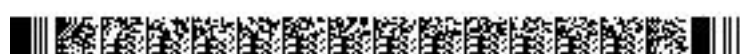
成果形式：科技报告。

6. 年度：2022 年 11 月—2023 年 4 月

任务：研究免疫失衡信号通路中的表观遗传调控机制，从 DNA 甲基化、组蛋白甲基化和乙酰化以及关键的 lncRNA 分子等多个角度对异常调控的信号通路进行分析，阐明免疫风暴中涉及的异常表观调控机制，分析其作为干预靶标的可行性。

考核指标：从表观遗传角度分析导致免疫调控失衡的差异性调控机制，进一步确定免疫风暴的干预靶标。统计分析研究结果，撰写结题报告一份，发表高水平研究论文 1-2 篇。

成果形式：结题报告、研究论文。



六、课题组织实施机制及保障措施

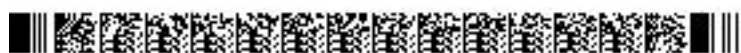
1、课题的内部组织管理方式、协调机制等，限 500 字以内。

- (1) 依据课题的研究目标和内容，组建一支优秀的研究团队，协同攻关。
- (2) 要求研究团队中的核心团队成员能够全时投入研究工作。
- (3) 课题承担单位严格按照任务书开展研究工作，提供配套条件和人员投入，接受有关管理部门和项目组织单位的管理和监督，按照要求报告执行情况及重大问题，以及承担课题其他需要组织协调的工作。
- (4) 聘请相关领域专家组成课题专家组，为课题研究方案的设计与落实提供思路和技术指导，定期检查评估研究进展及实施情况，并向课题负责人提出课题研究、进度管理和研究队伍的建议、调整方案。
- (5) 实行课题组长负责制，课题研究总体思路、研究内容及研究经费由课题组组长负责并全权把关。严格落实课题计划，推进课题研究的实际进展。
- (6) 在课题实施过程中，课题负责人定期组织人员集中讨论，交流课题研究的阶段进展和存在问题，及时进行总结、提出问题解决方案并把握整体研究进度，确保课题研究各个环节有条不紊地进行。

2、课题实施的相关政策，已有的组织、技术基础，支撑保障条件，限 500 字以内。

吉林大学作为吉林省唯一一所 985 高校，是教育部直属的重点综合性大学，国家“211 工程”重点建设大学，具有广泛的仪器设备和合作环境。课题负责人所在的吉林大学第一医院具有人类疾病动物模型国家地方联合工程实验室、科技部表观遗传药物与人类疾病动物模型国际联合研究中心、吉林省人源化动物模型重点实验室、吉林省人类疾病动物模型与药物研发中心、吉林省移植免疫学重点实验室、吉林省生物治疗科技创新中心、吉林省生物治疗重点实验室等多个国家、省级实验平台。配备有完备的生命科学和医学研究中的先进科研设备，此外，吉大一院即将启动新转化研究大楼建设，其中包括 P3 实验室的建立。为本课题的顺利进行提供了物质保障和平台基础。

研究团队成员均具有从事移植免疫、免疫调节方面的研究经历，主要从事肿瘤免疫治疗研究，在 CAR-T、NK 细胞、 γ δ T 细胞免疫治疗方面积累了丰富的基础和临床经验；团队还在病毒相关性肿瘤方面进行了相应的探索性工作，包括 HBV 感染导致肝癌研究、EBV 病毒感染方面研究。此外，团队与转化医学院罗招庆教授的感染免疫团队长期合作，

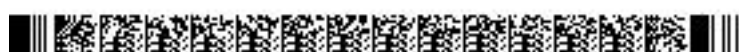


为本研究的顺利进行提供了技术保障。

3、对实现项目总目标的支撑作用，及与项目内其他课题的协同机制，限 500 字以内。

就研究总体目标而言，本课题为本项目最终的落点所在。通过与课题 1、2、3 合作，在免疫风暴的复杂调控网络中，发现打破免疫平衡的关键因素，明确免疫风暴调控中的关键免疫细胞或细胞因子，阐明免疫风暴损伤机体的机制，可为免疫风暴的临床治疗及预防提供参考，发现潜在干预靶点并为相关药物的研发供理论基础和依据，达到本研究的最终目标。

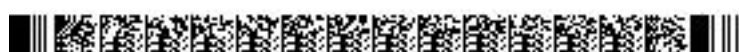
就研究内容而言，本课题既具有一定独立性，又与其他 3 个课题关联紧密，共同服务于项目总目标。课题 4 和课题 1 有机结合，可为项目提供可供研究的免疫风暴动物模型；课题 4 和课题 2、课题 3 一起，可深入探索病毒感染诱发靶向自体的免疫攻击以及免疫风暴的发生、发展和转归规律。4 个课题间相互依托和支撑，聚焦关键科学问题，开展基础性、前瞻性联合研究。通过深入认识病毒诱发致死性免疫风暴的调控机制，解析在病毒所致细胞组织损伤中发挥关键作用的核心调控节点和重要反应通路，寻找干预新型冠状病毒感染所致免疫风暴的靶点，为新冠肺炎的治疗提供潜在治疗策略。



七、知识产权对策、成果管理及合作权益分配

限 500 字以内。

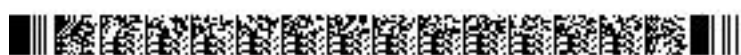
1. 在申请本项目前，依托单位与合作单位各自所获得的知识产权及相应权益均归各自有，不因申请本课题而改变。
2. 在项目执行过程中，各方应对项目执行过程中产生的课题成果按下列方式及时采取知识产权保护措施：
 - (1) 根据项目任务分工，在各方的工作范围内独立完成的科技成果及其形成的知识产权归各自独自所有，一方转让其专利申请权时，他方有以同等条件优先受让的权利。
 - (2) 在项目执行过程中，由各方共同完成的科技成果及其形成的知识产权归各方共有。
 - (3) 由各方共同完成的技术秘密成果，各方均有独自使用的权利。未经其余各方同意，任何一方不得向第三方转让技术秘密。
 - (4) 由各方共同完成的科技成果和精神权利，如身份权、依法取得的荣誉称号、奖励证书、奖章和奖金等荣誉权归完成方共同所有。
 - (5) 各方共有科研成果实施许可、转让专利技术、非专利技术而获得的经济收益由各方共享。收益共享的方式应在行为实施前另行约定。
3. 本协议不在协议各方建立任何商业上的代理和合作关系，如上方希望建立任何商业上的代理合作关系的，应另行签订协议。



八、需要约定的其他内容

限 500 字以内。

无。



九、课题参加人员基本情况表

填表说明： 1. 专业技术职称：A、正高级 B、副高级 C、中级 D、初级 E、其他；
2. 投入本课题的全时工作时间（人月）是指在课题实施期间该人总共为课题工作的满月度工作量；累计是指课题组所有人员投入人月之和；
3. 课题固定研究人员需填写人员明细；
4. 是否有工资性收入：Y、是 N、否；
5. 人员分类代码：B、课题负责人 C、项目/课题骨干 D、其他研究人员；
6. 工作单位：填写单位全称，其中高校要具体填写到所在院系。

| 序号 | 姓名 | 性别 | 出生日期 | 证件类型 | 证件号码 | 专业技术职称 | 职务 | 最高学位 | 专业 | 投入本课题的全时工作时间（人月） | 人员分类代码 | 在课题中分担的任务 | 是否有工资性收入 | 工作单位 |
|----|-----|----|------|------|------|--------|-------|------|------------|------------------|--------|-------------------|----------|--------------|
| 1 | 梁婷婷 | 女 | 198 | 身份证 | | 副高级 | 副主任医师 | 博士 | 肿瘤学 | 18 | 课题负责人 | 课题设计、组织实施与协调 | 是 | 吉林大学吉林大学第一医院 |
| 2 | 牛超 | 男 | 19 | 身份证 | | 其他 | 无 | 博士 | 免疫学 | 18 | 课题骨干 | 筛选干预免疫风暴分子靶标 | 是 | 吉林大学吉林大学第一医院 |
| 3 | 周蕾 | 女 | 1 | 身份证 | | 中级 | 讲师 | 博士 | 生物化学与分子生物学 | 18 | 课题骨干 | 免疫风暴及肺损伤动物及细胞模型建立 | 是 | 吉林大学吉林大学第一医院 |
| 4 | 陈耐飞 | 男 | 19 | 身份证 | | 中级 | 主治医师 | 博士 | 肿瘤学 | 18 | 课题骨干 | 免疫风暴所致肺损伤发生机制研究 | 是 | 吉林大学吉林大学第一医院 |
| 5 | 钱磊 | 男 | 1 | 身份证 | | 中级 | 学生 | 硕士 | 免疫学 | 18 | 课题骨干 | 免疫风暴中关键免疫细胞和细胞因 | 是 | 吉林大学吉林大学第一医院 |



| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----|---------------|----|----|---|----|----|----|-----|----|------|-------------------|---|--------------|---|
| | | | | | | | | | | | | 子筛选 | | | |
| 6 | 於宇 | 男 | 19 | 份证 | 3 | 其他 | 学生 | 学士 | 内科学 | 18 | 课题骨干 | 免疫调控失衡信号通路和关键分子研究 | 否 | 吉林大学吉林大学第一医院 | |
| | | 固定研究人员合计 | | | | | | | | | 108 | / | / | / | / |
| | | 流动人员或临时聘用人员合计 | | | | | | | | | 0 | / | / | / | / |
| | | 累计 | | | | | | | | | 108 | / | / | / | / |

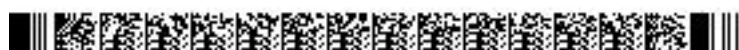


十、经费预算

课题（2020YFA0707704）承担单位基本情况表

表B1

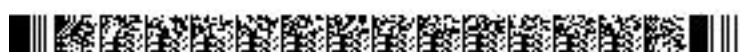
| | | | | | |
|--|-----------|---------------------------------|------------------------------|---------|--------|
| 填表说明：1. 组织机构代码指企事业单位国家标准代码，单位若已三证合一请填写单位统一社会信用代码，无组织机构代码的单位填写“000000000”； 2. 单位公章名称必须与单位名称一致。 | | | | | |
| 课题编号 | | 2020YFA0707704 | | 执行周期（月） | 36 |
| 课题名称 | | 新型冠状病毒诱导免疫细胞发生免疫风暴的机制及关键干预分子的筛选 | | | |
| 课题承担单位 | 单位名称 | | 吉林大学 | | |
| | 单位性质 | | 大专院校 | | |
| | 单位主管部门 | | 教育部 | 隶属关系 | 中央 |
| | 单位组织机构代码 | | 1 | | |
| | 单位法定代表人姓名 | | 张希 | | |
| | 单位所属地区 | | 吉林省 | 长春市 | 朝阳区 |
| | 电子邮箱 | | k | | |
| | 通信地址 | | 长春市前进大街2699号 | | |
| | 邮政编码 | | 130012 | | |
| 相关责任人 | 课题负责人 | 姓名 | 梁婷婷 | | |
| | | 身份证号码 | | | |
| | | 工作单位 | 吉林大学 | | |
| | | 电话号码 | 0 | 手机号码 | |
| | | 电子邮箱 | | 邮政编码 | 130021 |
| | | 通信地址 | 吉林省长春市朝阳区新民大街71号吉林大学第一医院肿瘤中心 | | |
| | 课题财务负责人 | 姓名 | 史成刚 | | |
| | | 电话号码 | | 手机号码 | |
| | | 传真号码 | | | |
| | | 电子邮箱 | | | |



试点国家重点研发计划课题预算表

表B2 课题编号: 2020YFA0707704 课题名称: 新型冠状病毒诱导免疫细胞发生免疫风暴的机制及关键干预分子的筛选 金额单位: 万元

| 序号 | 预算科目名称 | 合计 | 中央财政专项资金 | 其他来源资金 |
|----|---|--------|----------|--------|
| | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 1 | 一、资金支出 | 226.00 | 226.00 | |
| 2 | (一) 直接费用 | 196.00 | 196.00 | |
| 3 | 1. 设备费 | | | |
| 4 | (1) 购置设备费 | | | |
| 5 | (2) 设备试制/改造/租赁费 | | | |
| 6 | 2. 材料费、测试化验加工费、燃料动力费、出版/文献/信息传播/知识产权事务费 | 154.20 | 154.20 | |
| 7 | 3. 会议/差旅/国际合作交流费、劳务/专家咨询费、其他支出 | 41.80 | 41.80 | |
| 8 | (二) 间接费用 | 30.00 | 30.00 | |
| 9 | 二、资金来源 | 226.00 | 226.00 | |
| 10 | (一) 中央财政专项资金 | 226.00 | 226.00 | / |
| 11 | (二) 其他来源资金 | | / | |
| 12 | 1. 地方财政资金 | | / | |
| 13 | 2. 单位自筹资金 | | / | |
| 14 | 3. 其他渠道获得资金 | | / | |



设备费——购置/试制设备预算明细表

表B3 课题编号： 2020YFA0707704 课题名称： 新型冠状病毒诱导免疫细胞发生免疫风暴的机制及关键干预分子的筛选 金额单位： 万元

| | | | | | | | | | | | | | |
|--|------|------|---------|-----|-----|-----|------|---------|------|--------|----------|------|---------|
| 填表说明： 1.设备分类：购置、试制； 2.购置设备类型：通用、专用； 3.资金来源：中央财政专项资金、其他来源资金； 4.试制设备不需填列本表（10）列、（11）列、（12）列、（13）列； 5.设备单价的单位为万元/台套，设备数量的单位为台套； 6.10万元以下的设备不用填写明细。 | | | | | | | | | | | | | |
| 序号 | 设备名称 | 设备分类 | 功能和技术指标 | 单价 | 数量 | 金额 | 资金来源 | 购置或试制单位 | 安置单位 | 购置设备类型 | 主要生产厂及国别 | 规格型号 | 拟开放共享范围 |
| | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) | (8) | (9) | (10) | (11) | (12) | (13) |
| 无记录 | | | | | | | | | | | | | |
| 单价10万元以上购置设备合计 | | | | | | | / | / | / | / | / | / | / |
| 单价10万元以上试制设备合计 | | | | | | | / | / | / | / | / | / | / |
| 单价10万元以下购置设备合计 | | | | | | | / | / | / | / | / | / | / |
| 单价10万元以下试制设备合计 | | | | | | | / | / | / | / | / | / | / |
| 累计 | | | | | | | / | / | / | / | / | / | / |



单位研究经费支出预算明细表

表B4 课题编号： 2020YFA0707704 课题名称： 新型冠状病毒诱导免疫细胞发生免疫风暴的机制及关键干预分子的筛选 金额单位：万元

| 填表说明：1.单位类型分课题承担单位、课题参与单位； 2.组织机构代码指企事业单位国家标准代码，单位若已三证合一请填写单位统一社会信用代码，无组织机构代码的单位填写“000000000”。 | | | | | | | | | | |
|---|------|-----------------|--------------------|--------|-------------------------------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| 序号 | 单位名称 | 组织机构代码-统一社会信用代码 | | 单位类型 | 任务分工 | 研究任务负责人 | 合计 | 中央财政专项资金 | | 其他来源资金 |
| | | | | | | | | 小计 | 其中：间接费用 | |
| | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) | (8) | (9) | (10) |
| 1 | 吉林大学 | 统一社会信用代码 | 121000004232040648 | 课题承担单位 | 课题4：新型冠状病毒诱导免疫细胞发生免疫风暴的机制及关键干预分子的筛选 | 梁婷婷 | 226.00 | 226.00 | 30.00 | |
| 累计 | | | | | | | 226.00 | 226.00 | 30.00 | |



预算说明

根据《国家重点研发计划资金管理办法》要求，参照课题预算申报书内容，对本课题直接费用进行说明，间接费用无需说明；说明按照课题进行，不需要按照参与单位分别说明，课题承担单位与课题参与单位应协商确定本课题各科目预算的分解情况；如同一科目同时编列中央财政资金和其他来源资金的，请分别说明。

1. 设备费：0 万元；

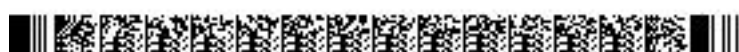
2. 材料费、测试化验加工费、燃料动力费、出版/文献/信息传播/知识产权事务费（单品类 10 万元（含）以上的材料，单次或累计 10 万元（含）以上的测试项目，单价 10 万元（含）以上的资料购买、软件购买、委托开发按要求详细说明；其余支出分类说明。）

（1）材料费：128.2 万元；

1) 抗体费用：8.89 万元；

本课题研究非编码RNA在免疫细胞中的作用及相关蛋白表达水平的检测，需要购置大量相关分子的抗体，主要抗体信息如下：

| 试剂名称 | 品牌 | 单价 (万元) | 数量 | 小计 (万元) |
|-----------------------------------|-------|------------|----|------------|
| Anti-CD3 Ab | Abcam | 0.20 | 4 | 0.80 |
| Anti-CD4 Ab | Abcam | 0.20 | 4 | 0.80 |
| Anti-CD56 Ab | Abcam | 0.20 | 4 | 0.80 |
| Anti-CD19 Ab | Abcam | 0.20 | 4 | 0.80 |
| Anti-CD20 Ab | Abcam | 0.20 | 4 | 0.80 |
| Anti-CD14 Ab | Abcam | 0.20 | 4 | 0.80 |
| Anti-Histone H3 (tri methyl K4) | Abcam | 0.47 | 2 | 0.94 |
| Anti-Histone H3 (acetyl K27) | Abcam | 0.48 | 2 | 0.96 |
| Anti-Histone H3 (tri methyl K9) | Abcam | 0.47 | 2 | 0.94 |
| 酶标二抗包括抗小鼠、抗兔及抗羊（HRP 以及不同波长的荧光二抗）等 | 中杉金桥 | 0.05 | 25 | 1.25 |
| 合计 | | | | 8.89 |



2) 细胞培养用基础培养基, 血清及双抗等试剂费用: 32.35万元;

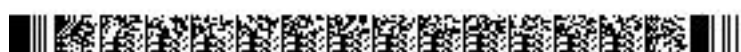
此项目需要在细胞水平完成大量实验, 因此需要大量细胞培养基、血清和双抗等试剂:

| 试剂名称 | 品牌 | 单价 (万元) | 数量 | 小计 (万元) |
|---------------|--------------|------------|------|------------|
| DMEM 培养基 | Gibco | 0.005 | 150 | 0.75 |
| 1640 培养基 | Gibco | 0.005 | 150 | 0.75 |
| DMEM/F12 培养基 | Gibco | 0.08 | 120 | 9.6 |
| 特级胎牛血清 | NTC | 0.45 | 10 | 4.5 |
| 澳洲胎牛血清 | Excell | 0.4 | 33 | 13.2 |
| 胎牛血清 | Gibco | 0.8 | 2 | 1.6 |
| 胶原酶 IV | Sigma | 0.45 | 2 | 0.9 |
| 胰蛋白酶 | Thermofisher | 0.05 | 6 | 0.3 |
| PBS 粉末 | 武汉博士德 | 0.0005 | 1000 | 0.5 |
| 青链霉素双抗 (100X) | Hyclone | 0.025 | 10 | 0.25 |
| 合计 | | | | 32.35 |

3) 质粒购买、构建、提取及细胞转染耗材费用: 23.407万元;

本课题研究非编码RNA在免疫细胞和上皮细胞、成纤维细胞中的功能及机制的研究需要构建慢病毒载体及敲除质粒, 并将其转染细胞, 需要相关耗材如下:

| 试剂名称 | 品牌 | 单价 (万元) | 数量 | 小计 (万元) |
|----------------|------------|------------|----|------------|
| Trizol 试剂 | Invitrogen | 0.18 | 9 | 1.62 |
| EcoRI 内切酶 | NEB | 0.025 | 5 | 0.125 |
| Pme I 内切酶 | NEB | 0.075 | 5 | 0.375 |
| XbaI 内切酶 | NEB | 0.07 | 5 | 0.35 |
| Not I 内切酶 | NEB | 0.072 | 5 | 0.36 |
| NheI 内切酶 | NEB | 0.07 | 5 | 0.35 |
| KpnI 内切酶 | NEB | 0.065 | 5 | 0.325 |
| EcoRI 内切酶 | NEB | 0.05 | 5 | 0.25 |
| Hind III 内切酶 | NEB | 0.07 | 5 | 0.35 |
| T4 DNA 连接酶 | NEB | 0.08 | 20 | 1.6 |
| Dneasy DNA kit | Qiagen | 0.35 | 10 | 3.5 |
| DraIII 内切酶 | Biolab | 0.07 | 5 | 0.35 |
| 无内毒素质粒大提试剂盒 | 天根 | 0.1 | 5 | 0.5 |

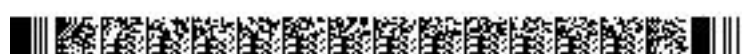


| | | | | |
|---------------------------------|------------|--------|----|--------|
| 质粒小提试剂盒 | 天根 | 0.065 | 10 | 0.65 |
| 普通产物纯化试剂盒 | 天根 | 0.09 | 10 | 0.9 |
| 总 RNA 提取试剂盒 | 天根 | 0.0682 | 10 | 0.682 |
| 琼脂糖凝胶回收试剂盒 | 天根 | 0.098 | 10 | 0.98 |
| Maxima Reverse Transcriptase | Thermo | 0.07 | 10 | 0.7 |
| DNeasy Blood & Tissue Kit | Qiagen | 0.2 | 6 | 1.2 |
| First-Strand cDNA Synthesis Kit | Gibco | 0.32 | 3 | 0.96 |
| Clone JET PCR Cloning kit | Gibco | 0.16 | 8 | 1.28 |
| 脂质体 2000 转染试剂盒 | Lifetech | 0.25 | 15 | 3.75 |
| 生物素标记的磁珠 | Invitrigon | 0.15 | 15 | 2.25 |
| 合计 | | | | 23.407 |

4) RAT、3C、R3C、RIP和ChOP等实验耗材：18.483万元；

本实验对非编码RNA调控细胞因子表达的分子机理进行研究，需行 RAT、3C、R3C、RIP和ChOP等来对RNA与基因和蛋白的相互作用及蛋白质亚细胞定位等实验在分子水平、细胞水平等的相关功能进行验证。明确非编码RNA是否可招募表观遗传学调控因子和转录因子。实验所需试剂如下：

| 试剂名称 | 品牌 | 单价 (万元) | 数量 | 小计 (万元) |
|-----------------------------|---------------|------------|----|------------|
| DNAseI | NEB | 0.08 | 10 | 0.8 |
| NEBNextChIP 文库制备试剂盒 | NEB | 0.5 | 3 | 1.5 |
| NEBNext 多样本接头引物试剂盒-Illumina | NEB | 0.15 | 4 | 0.6 |
| NEBNext 定向 RNA 第二链合成试剂盒 | NEB | 0.25 | 5 | 1.25 |
| Dynabeads M-280 | Gibco | 0.4 | 5 | 2 |
| Biotin-14-dCTP | Invitrogen | 0.41 | 5 | 2.05 |
| Agencourt AMPure XP 磁珠 | Beckman | 0.82 | 4 | 3.28 |
| PureProteome Protein A/G 磁珠 | Merch | 0.79 | 4 | 3.16 |
| XbaI 高浓度内切酶 | NEB | 0.31 | 3 | 0.93 |
| HindIII 高浓度内切酶 | NEB | 0.21 | 1 | 0.21 |
| EcoRI 高浓度内切酶 | NEB | 0.21 | 2 | 0.42 |
| T4-DNA 高浓度连接酶 | NEB | 0.31 | 4 | 1.24 |
| EZ DNA Methylation-Gold Kit | Zymo Research | 0.3 | 2 | 0.6 |
| 湿润剂 P-40 | Solarbio | 0.016 | 5 | 0.08 |
| 蛋白酶抑制剂 | Solarbio | 0.0263 | 10 | 0.263 |



| | | | | |
|-------|----------|------|---|--------|
| 蛋白酶 K | Solarbio | 0.02 | 5 | 0.1 |
| 合计 | | | | 18.483 |

5) 研究细胞增殖、凋亡等生物学行所需的实验耗材费用：1.24万元；

| 试剂名称 | 品牌 | 单价 (万元) | 数量 | 小计 (万元) |
|--------------|----------|------------|----|------------|
| CCK-8 试剂盒 | Solarbio | 0.07 | 10 | 0.7 |
| Transwell 小室 | Corning | 0.18 | 3 | 0.54 |
| 合计 | | | | 1.24 |

6) 其他耗材：32.83万元；

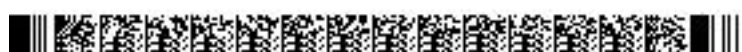
本课题涉及各种细胞学实验，需大量细胞培养耗材如下：

| 试剂名称 | 品牌 | 单价 (万元) | 数量 | 小计 (万 元) |
|--------------|----|------------|-----|-------------|
| 10ul Tips 吸头 | 袋 | 0.008 | 75 | 0.6 |
| 200ul Tip 吸头 | 袋 | 0.008 | 75 | 0.6 |
| 1ml Tips 吸头 | 袋 | 0.008 | 75 | 0.6 |
| 2ml 细胞冻存管 | 箱 | 0.080 | 40 | 3.2 |
| 10ml 移液管 | 包 | 0.015 | 80 | 1.2 |
| 滤器 | | 0.003 | 500 | 1.28 |
| 2ml 移液管 | 包 | 0.015 | 75 | 1.125 |
| 5ml 移液管 | 包 | 0.015 | 75 | 1.125 |
| 15ml 尖底离心管 | 袋 | 0.010 | 250 | 2.5 |
| 50ml 尖底离心管 | 袋 | 0.010 | 300 | 3 |
| 6 孔细胞培养板 | 箱 | 0.060 | 50 | 3 |
| 12 孔细胞培养板 | 箱 | 0.060 | 50 | 3 |
| 24 孔细胞培养板 | 箱 | 0.060 | 50 | 3 |
| 10 厘米培养皿 | 箱 | 0.060 | 10 | 0.6 |
| 平底 96 孔细胞培养板 | 箱 | 0.060 | 100 | 6 |
| 25cm2 细胞培养瓶 | 箱 | 0.1 | 10 | 1 |
| 25cm2 细胞培养瓶 | 箱 | 0.1 | 10 | 1 |
| 合计 | | | | 32.83 |

7) 常规生化试剂：6万元；

包括甘氨酸、丙烯酰胺、Tris、SDS、盐酸胍、IPTG、缓冲液、甲醇、乙醇、氯仿、异丙醇、Tween-20、福尔马林、消毒液、各种盐类、酸、碱等。

8) 小鼠购置及饲养费用：5万元；



本实验需要购置小鼠用于实验研究，小鼠购置费用约5万元。

(2) 测试化验加工费：20 万元；

| 序号 | 测试化验加工内容 | 计量单位 | 单价 (元/单位数量) | 数量 | 金额 | 说明 |
|--------|-----------|------|----------------|-----|-----|-----------------|
| 1 | 基因测序 | 条 | 30 | 300 | 0.9 | 验证构建克隆的基因序列 |
| 2 | 引物合成 | 条 | 50 | 320 | 1.6 | 合成 PCR 引物及测序引物等 |
| 3 | 激光共聚焦 | 小时 | 500 | 50 | 2.5 | lncRNA 在细胞内定位观察 |
| 4 | 流式分选 | 小时 | 500 | 50 | 2.5 | 分选目的细胞 |
| 5 | 构建基因敲除鼠 | 对 | 40000 | 2 | 8 | 构建基因敲除小鼠 |
| 6 | RNA 高通量测序 | 样本 | 4500 | 10 | 4.5 | / |
| 合计（万元） | | | | | 20 | / |

(3) 燃料动力费：0 万元；

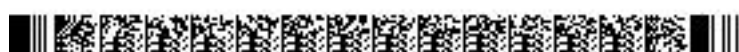
(4) 出版/文献/信息传播/知识产权事务费：6 万元；

1) 论文发表费：用于课题取得研究成果的论文发表，每篇文章平均为1.6万元，预计发表3篇论文，需支付4.8万元。

2) 专利申请代理费：发明专利代理费0.6万元/个，预计申请2个发明专利，共计1.2万元。

3. 会议/差旅/国际合作交流费、劳务/专家咨询费、其他支出（会议/差旅/国际合作交流费不超过直接费用预算 10%的，无需编制测算依据，超过 10%的，分类说明；其余支出分类估算说明）

(1) 会议/差旅/国际合作交流费：20 万元；



主要用于支付课题组成员参加国内外学术会议所产生的差旅费及注册费。预计每年派出6-7人次参加国内外学术会议，平均每人次外出交流学习的费用为1万元，3年共计派出20人次，总费用为20万元。

(2) 劳务/专家咨询费：21.8 万元；

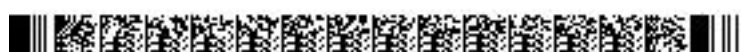
1) 劳务费：13.8 万元；

| 序号 | 人员分类 | 发放人数 | 投入本项目的总工作时间（人月） | 支出标准（元/人月） | 金额（万元） |
|----|-------|------|-----------------|------------|--------|
| 1 | 硕士研究生 | 2 | 42 | 1000 | 4.2 |
| 2 | 博士研究生 | 2 | 48 | 2000 | 9.6 |
| 合计 | | | | | 13.8 |

2) 专家咨询费：8 万元；

课题运行过程中约聘请40位专家对课题进行交流指导，每位专家咨询费用为0.2万元，累计专家咨询费为8万元。

(3) 其他支出：0 万元。



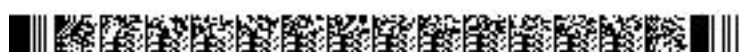
十一、相关附件

1. 乙方与参加单位有关协议（须加盖乙方与参加单位公章、法人签字签章；协议文件须扫描上传。如无参加单位，则不填）；

无参加单位。

2. 申报指南规定的其他附件。

无。



任务书签署

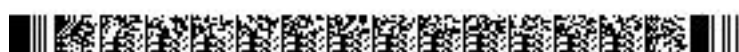
甲乙双方根据《国务院关于改进加强中央财政科研项目和资金管理的若干意见》（国发〔2014〕11号）、《国务院印发关于深化中央财政科技计划（专项、基金）管理改革方案的通知》（国发〔2014〕64号）、《国务院关于优化科研管理提升科研绩效若干措施的通知》（国发〔2018〕25号）、《科技部 财政部关于印发〈国家重点研发计划管理暂行办法〉的通知》（国科发资〔2017〕152号）、《财政部 科技部关于印发〈国家重点研发计划资金管理办法〉的通知》（财科教〔2016〕113号）、《科技部财政部关于印发〈中央财政科技计划（专项、基金等）监督工作暂行规定〉的通知》（国科发政〔2015〕471号）等有关文件规定，以及有关法律、政策和管理要求，依据项目立项通知，签署本任务书。

项目牵头承担单位（甲方）：

法定代表人签字（签章）：

（公章）

年 月 日



项目负责人签字（签章）：

年 月 日

课题承担单位（乙方）：

法定代表人签字（签章）：

（公章）

年 月 日

课题负责人签字（签章）：

年 月 日



附件 2-38

肺癌诊疗方案及临床路径优化研究项目的 立项批复内容

一、项目名称（编号）：肺癌诊疗方案及临床路径优化研究
（2016YFC1303800）

二、项目牵头承担单位：广东省人民医院；项目负责人：周清

三、项目执行年限：2016 年 9 月-2020 年 12 月

四、项目总经费 1782.00 万元，其中中央财政经费 891.00 万元

五、项目目标和主要考核指标

项目目标：本项目对于不同分子分型的晚期肺癌，通过大样本、前瞻性多中心随机对照研究，制订肺癌多基因临床检测标准，建立新型基因检测技术；针对局部晚期非小细胞肺癌，开展放化疗为主的综合治疗方案优选和规范化研究、放化疗敏感性生物标志物研究，制订局部晚期非小细胞肺癌临床诊疗规范；对于早期肺癌和系统性治疗后局部进展的晚期非小细胞肺癌，制订肺癌介入/微创临床诊疗路径或技术规范及临床指南，建立新型微创诊疗技术。融合药物经济学分析，确定最佳效/费比的诊疗方案，建立以效-费比决策树模型指导临床诊疗决策的创新型临床决策模式。

主要考核指标：制订 2 项不同分子亚型晚期肺癌的临床诊疗路径或诊疗规范，并形成特定分子亚型肺癌诊疗专家共识或指南 2 项；制订局部晚期非小细胞肺癌放化疗为主的综合治疗方案临床规范 1 项；制订肺癌介入/微创临床诊疗路径或技术规范 2 项、专家共识或指南 1 项；制订不同分期肺癌的最佳效费比诊疗应用方案 3 项，建立以效/费比决策树模型指导临床诊疗决策的创新型临床决策模式。以上指南或共识通过“中国临床肿瘤学会（CSCO）”平台发布并推广应用。建立新型基因检测技术、新型微创诊疗技术和新型临床决策模式，申请专利 3 项，发表 SCI 论文 24 篇。

六、项目课题安排

| 序号 | 课题编号 | 课题名称 | 课题负责人 | 课题承担单位 | 中央财政经费 (万元) |
|----|--------------------|------------------------|-------|-------------------|----------------|
| 1 | 2016YFC13038 01 | 不同分子亚型晚期肺癌的治疗方案优选及评价研究 | 周清 | 广东省人民医院 | 222.75 |
| 2 | 2016YFC13038 02 | 以放化疗为主的综合治疗方案优选和规范化研究 | 刘莉 | 华中科技大学同济医学院附属协和医院 | 222.75 |
| 3 | 2016YFC13038 03 | 介入/微创治疗方案有效性评估和规范化研究 | 赵明芳 | 中国医科大学附属第一医院 | 222.75 |
| 4 | 2016YFC13038 04 | 肺癌诊疗方案成本效果评价模型和效-费比研究 | 崔久嵬 | 吉林大学第一医院 | 222.75 |

白求恩医学部博士研究生优秀拔尖人才 培育计划项目任务书

起止年限：2019 年 01 月 至 2020 年 12 月

承担单位：（加盖公章） 吉林大学第一医院

项目负责人：白玲 电话

导师姓名：崔久嵬 电话

通讯地址： 吉林省长春市朝阳区新民大街 71 号

组织部门（单位）：（加盖公章） 白求恩医学部

白求恩医学部

二〇一三 年十一月制

说 明

1. 本任务书适用于列入白求恩医学部博士研究生优秀拔尖人才培养计划项目项目填写。
2. 任务书正本必须用电子文档录入和打印（A4 纸），左侧装订，一式 4 份，白求恩医学部 1 份，项目负责人 1 份，导师 1 份，培养单位 1 份。

| | | | | | | | |
|---|---------------------------------------|----------|---------|-------|-------------|------|------------|
| 项目名称 | Toll 样受体 9 激动剂对急性淋巴 B 细胞白血病异质性反应的机制研究 | | | | | | |
| 项目批准号 | | 批准经费（万元） | 4 万 | 第一次拨款 | 2 万 | | |
| 完 成 时 间 | 2019 年 01 月 至 2020 年 12 月 | | | | | | |
| 项 目 负 责 人 | 白玲 | 性别 | 女 | 年龄 | 26 | 学号 | 2018731110 |
| 导 师 姓 名 | 崔久嵬 | 性别 | 女 | 年龄 | 44 | 工作证号 | 601866 |
| 所 在 单 位 | 吉林大学第一医院 | | 联 系 电 话 | | 18744016551 | | |
| 一、主要任务 | | | | | | | |
| <p>急性 B 淋巴细胞白血病（B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL）是一类异质性很强的疾病，包含不同的生物学和预后特征。近年来，虽然免疫治疗（CAR-T 等）在 B-ALL 的治疗中显示出良好的疗效，但随之而来的 3-4 级不良反应的发生也严重威胁着患者的健康。因此寻找一种既能激活机体免疫系统，又能发挥直接抗肿瘤作用的低毒性免疫分子治疗靶点药物成为近年研究的焦点。前期研究中，我们首次针对 B-ALL 的 TLR9 表达情况及反应性进行探究，率先发现 TLR9 在 B-ALL 中的表达情况及其激动剂的直接抗肿瘤作用，提示 CpG 685 可作为一种多重抗 B-ALL 的新药物，但对于 Ph 染色体阳性和阴性的 B-ALL 患者治疗效果存在差异。因此，本研究拟通过进一步挖掘 CpG 685 在 B-ALL 的治疗中的分子机制，筛选 CpG 685 精准治疗的有效生物标志物，为寻找 CpG 685 临床应用的敏感人群奠定理论基础。</p> | | | | | | | |
| <p>建设目标：</p> <p>明确 CpG 685 对 B-ALL 异质性反应的机制，挖掘 CpG 685 敏感及耐药相关的关键分子及其调控机制，筛选 CpG 685 精准治疗的有效生物标志物，发掘敏感人群特征，为寻找 CpG 685 临床应用的敏感人群奠定理论依据。</p> | | | | | | | |

主要特色:

本研究首次针对 B-ALL 的 TLR9 表达情况及反应性进行探究, 率先发现大于 95% 的 B-ALL 患者的白血病细胞中存在 TLR9 的表达, 提出 CpG 685 可作为一种多重抗 B-ALL 的新药物的理念, 针对其机制及异质性的探究在既往研究中未见报道。基于所在实验室的 lncRNA 发现平台, 我们首次发现 lncRNA PACER 在 CpG 685 处理后的 B-ALL 中均明显上调, 但可能通过作用于不同的靶基因, 从而影响了 CpG 685 对 B-ALL 的敏感性。探究 PACER 在 CpG 685 治疗敏感性的分子机制有助于寻找可能的联合治疗方案, 扩展 CpG 685 的应用人群。

本项目的国内外研究工作状况及发展趋势

急性 B 淋巴细胞白血病 (B-lineage acute lymphoblastic leukemia, B-ALL) 是一类异质性很强的疾病, 包含不同的生物学和预后特征。尽管大部分的 B-ALL 患者经传统化疗或联合分子靶向治疗后能获得完全缓解, 但仍然持续存在微小残留病灶, 导致其易复发、难治愈。近年来, 虽然免疫治疗 (CAR-T 等) 在 B-ALL 的治疗中显示出良好的疗效, 但随之而来的 3-4 级不良反应的发生也严重威胁着患者的健康。因此寻找一种既能激活机体免疫系统, 又能发挥直接抗肿瘤作用的低毒性免疫分子治疗靶点药物成为近年研究的焦点。

TLR9 作为 Toll 样受体中的一种, 是连接天然免疫和获得性免疫的桥梁, 不仅能增强抗肿瘤免疫, 还能影响免疫抑制性微环境。同时, CpG ODNs 作为 TLR9 的激动剂能通过自分泌 IL-10 诱导 B-CLL 细胞凋亡, 且小剂量 CpG 685 可产生比 CpG 2006 更强的效果【Blood. 2010 Jun 17;115(24):5041-52】。CpG 685 用于 B-CLL 治疗的 I 期临床实验 [NCT01035216] 结果也显示其有较好的有效性及安全性。已有研究表明, B 细胞起源的 ALL、淋巴瘤与 CLL 存在类似的 TLR 表达谱, 但对于 CpG ODNs 刺激后的 B 细胞恶性肿瘤的反应性表现出强烈的异质性。刺激 B-ALL 的 TLR9 可产生 Th1 型获得性免疫反应, 而对于 CpG 685 在 B-ALL 中激活的 TLR9 下游信号通路及免疫调控作用尚不明确。

最近研究发现, 在抗肿瘤治疗中, TLR9 激动剂与 PD-1 单克隆抗体联用能够治疗 PD-1 单抗无效或耐药的患者, 有效率高达 22%, 同时与抗 OX40 抗体或放疗联用均展现出惊人的效果。因此, 进一步明确 CpG ODNs 的作用机制及应用人群特征是如今研究的热点。

| |
|---|
| 二、年度建设计划 |
| <p>2019.01-2019.06 查阅文献，明确 lncRNA PACER 对凋亡的作用</p> <p>2019.07-2019.12 明确 PACER 调控哪些及如何调控凋亡相关靶分子，挖掘 CpG 685 敏感相关的关键分子及其调控机制</p> <p>2020.01-2020.06 发掘 CpG 685 耐药相关关键分子的 lncRNA 调控机制</p> <p>2020.07-2020.12 整理数据，撰写论文</p> |
| <p>三、中期考核、结题及预期成果(应与申请书一致)</p> <p>发表 SCI 论文 2-4 篇（其中本领域被 SCI 收录的 1 区学术论文 1 篇或单篇影响因子达到 10 以上的学术论文 1 篇），参加国际会议交流 1-2 次，对 CpG 685 诱导 BLIN-1 细胞系凋亡和 Sup-B15 细胞系对于 CpG 685 耐药的分子机制在 lncRNA 水平上进一步明确，发掘 CpG 685 应用的敏感人群特征、有效的新检测方式以及可能的联合治疗方案，提升 CpG 685 治疗的精准性，为临床用药人群及治疗方案的选择提供理论依据。</p> |
| <p>中期考核时间：</p> <p>2019 年 12 月</p> <p>预期成果：</p> <p>发表 SCI 论文 1 篇，参加会议交流 1 次，明确 CpG 685 耐药相关关键分子的 lncRNA 调控机制。</p> |
| <p>结题时间：</p> <p>2020 年 12 月</p> <p>预期成果：</p> <p>发表 SCI 论文 1-2 篇，参加会议交流 1 次，明确 CpG 685 敏感相关的关键分子及其调控机制，筛选 CpG 685 精准治疗的有效生物标志物，发掘敏感人群特征。</p> |
| <p>四、对项目申请书的补充修改说明</p> <p>无</p> |

| | | | |
|------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| 五、经费预算 | | | |
| 申请金额 | 10 万 | 实际资助金额 | 4 万 |
| 经费支出项目 | 金 额 | 经费支出说明 | |
| 材料试剂费 | 30000 元 | 实验试剂、耗材、药品等费用 | |
| 检测费 | 3000 元 | 测序等费用 | |
| 会议费 | 2000 元 | 会议交流学习的注册费等 | |
| 印刷出版费 | 2000 元 | 论文润色、发表等费用 | |
| 差旅费 | 3000 元 | 出差学习的交通、补助等费用 | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| 项目负责人签字： | 导师意见及签字： | | 所在单位意见及公章： |
| 年 月 日 | 年 月 日 | | 年 月 日 |
| 医学部主管领导意见： | | | |
| 主管领导签字：年 月 日 | | | |

| | |
|--------------------------------------|---|
| <p>经费 管理 与使 用规 定</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. 项目经费以单独制卡的方式划拨，财务负责人为项目负责人导师，总负责人为医学部财务负责人。 2. 医学部研究生科为各项目建立经费使用档案。 3. 项目经费主要用于差旅费、试验材料及试剂费、资料费、试验设备费、版面费、印刷出版费、交通费等，以及与项目有关的其他费用。 4. 经费票据报销按学校财务相关规定执行。 |
| <p>其他 规定</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. 项目负责人须认真阅读并履行本任务书中条款，如在规定的时间内未完成预定指标，将不能通过中期检查或结题，并中止项目进行，同时停止经费的使用或视情节追回已拨付的经费。 2. 因不可抗拒原因更换项目负责人，须由项目负责人提出申请，并推荐一名该项目组原有成员作为新的项目负责人；如项目负责人因故确需委托他人临时负责，须填写临时委托函，受托人须为该项目组原有成员。更换负责人申请及委托函均须报医学部研究生科批准。 3. 本任务书一式四份，医学部研究生科、项目负责人、导师及所在培养单位各执一份，协议自签字之日起生效。 |

| | |
|---|------------------------|
| 我已阅读并同意本任务书全部内容，本人将严格按照项目申请书及本任务书执行，并保证本项目顺利完成。 | |
| 项目负责人签字： | 年 月 日 |
| 我已阅读并同意本任务书全部内容，本人将严格按照项目申请书及本任务书执行，并保证本项目顺利完成。 | |
| 导师签字： | 年 月 日 |
| 培养单位意见： | |
| 主管领导签字： | 培养单位公章 年 月 日 |
| 白求恩医学部审核意见： | |
| 主管部长签字： | 医学部研究生科公 章 年 月 日 |

注：1. 按计划认真核算，专项管理，专款专用。如有挪动，即刻终止项目，退回已拨款项；
2. 经费支出项目包括：①实验材料费，②科研业务费，③调研费，④其他

项目编号: 101832020DJX083



吉林大学博士研究生交叉学科科研资助计划 项 目 任 务 书

项目名称: 金四权纳米粒子负载 C 型 CpG ODNs 对肿瘤
免疫微环境的调控及其机制研究

负 责 人: 白玲

联系电话: ██████████

培养单位: 白求恩第一临床医学院

吉林大学研究生培养办公室制

2020 年 11 月

任务书填写说明

1. 项目负责人须按照项目申请书内容填写“项目名称”、“研究内容”、“预期成果”；
2. 起止时间是指项目申请立项之日起，至项目结题之日止。项目期限原则不超过 1 年。
3. 项目资助额度按照“关于 2020 年‘吉林大学博士研究生交叉学科科研资助计划’立项项目公布名单”中所列的资助额度填写。
4. 中期考核指标，应不低于“项目结题”考核指标的 **40%**；“项目结题”考核指标须与项目申请书中“预期成果”**保持一致**。
5. 各签字栏目须按照项目负责人、导师、培养单位次序签字盖章。
6. 任务书文本采用标准 A4 幅面纸双面打印并于左侧装订成册。文字采用五号宋体，1.3 倍行距打印。

| | | |
|------|---|---|
| 项目名称 | 金四权纳米粒子负载 C 型 CpG ODNs 对肿瘤免疫微环境的调控及其机制研究 | |
| 起止时间 | 2020 年 11 月——2020 年 10 月 | |
| 资助额度 | 1 万元 | |
| 研究内容 | <p>本项目基于课题组前期发现的金四权粒子相比于其他形貌的金纳米粒子具有较长的血液循环时间、更充分的肿瘤富集、更大的光热治疗潜力等特点，拟通过利用金纳米粒子负载 C 型 CpG ODNs，并且通过巯基 PEG 功能化具有 CPP 片段的金纳米颗粒以增加其稳定性和生物利用度，提升 C 型 CpG ODNs 的抗肿瘤作用。同时，基于前期研究发现——不同肿瘤细胞对于金纳米粒子的吞噬能力存在差异，寻找影响金纳米粒子吞噬的关键调控分子及生物标志物，明确金纳米粒子负载 C 型 CpG ODNs 在不同类型肿瘤中的应用潜力，并探究其对免疫微环境的调控作用和机制。</p> | |
| 预期成果 | 发表 SCI 论文 2 篇，明确金四权粒子负载 C 型 CpG ODNs 在不同类型肿瘤中对其免疫微环境的调控作用及其机制，寻找可能的联合治疗方式，提升抗肿瘤免疫效果。 | |
| 中期考核 | 时 间 | 2020 年 4 月 |
| | 考核指标 | 通过巯基 PEG 功能化具有 CPP 片段的金纳米颗粒以增加 CpG 2395 的稳定性和生物利用度，构建负载 C 型 CpG ODNs 的金四权粒子，初步探究其免疫调节机制。 |
| 项目结题 | 时 间 | 2020 年 10 月 |
| | 考核指标 | 发表 SCI 论文 2 篇，通过巯基 PEG 功能化具有 CPP 片段的金纳米颗粒以增加 CpG 2395 和 CpG ODN D-SL03 的稳定性和生物利用度，构建负载 C 型 CpG ODNs 的金四权粒子；探究不同肿瘤细胞对于金纳米粒子的吞噬能力存在差异，寻找影响金纳米粒子吞噬的关键调控分子及生物标志物，明确金四权粒子负载 C 型 CpG ODNs 在不同类型肿瘤中对其免疫微环境的调控作用及其机制，寻找可能的联合治疗方式，提升抗肿瘤免疫效果。 |

| | |
|--------------------------------------|---|
| <p>经费 管理 与使 用规 定</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. 项目经费以单独制卡的方式划拨，财务负责人为项目负责人导师，由项目负责人导师负责监督管理经费使用。 2. 项目经费主要用于差旅费、试验材料及试剂费、资料费、试验设备费、版面费、印刷出版费、交通费等，以及与项目有关的其他费用。 3. 经费票据报销按照学校财务相关规定执行。 |
| <p>其他 规定</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. 项目所取得的成果须标明：“吉林大学博士研究生交叉学科科研资助计划项目 XXXXXXXX （项目批准号）” 否则将不视为本项目成果。 2. 项目负责人须认真阅读并履行本任务书中条款，如在规定的时间内未完成预定指标，将不能通过中期检查或结题，并中止项目进行，同时停止经费的使用或视情节追回已拨付的经费。延期项目和不能结题项目将影响项目负责人导师学生下一年项目申报。 3. 因不可抗拒原因需要申请延期结题的，经学校研究生培养办公室批准可以延期 3 个月，延期申请只能一次，到期仍不能按照任务书完成项目的，视为项目不能完成并按照学校相关规定处理。 4. 因不可抗拒原因更换项目负责人，须由项目负责人导师提出申请，并推荐一名该项目组原有成员作为新的项目负责人；如项目负责人因故确需委托他人临时负责，须填写临时委托函，受托人须为该项目组原有成员。更换负责人申请及委托函均须报研究生培养办公室批准。 5. 本任务书一式二份，项目负责人和研究生培养办公室，任务书自签字之日起生效。 |

本人、导师和所在培养单位主管研究生工作副院长已阅读并同意本任务书全部内容，本人和导师承诺严格按照项目申请书及本任务书执行，并保证本项目顺利完成。

项目负责人签字：年 月 日

导师意见：

导师签字：联系方式：年 月 日

培养单位意见：

主管领导签字：培养单位公章
年 月 日

研究生培养办公室审核意见：

主管领导签字：公 章
年 月 日