

项目编号: KYQD2021096

北京大学深圳医院科研启动金项目
合同书

项目名称: 肿瘤应激微环境调控
靶向药物研究
项目类别: 本院职工
项目依托单位(甲方): 北京大学深圳医院
项目责任人(乙方):

北京大学深圳医院

根据医院相关规定，甲方同意将乙方项目:肿瘤应激微环境调控靶向药物研究

列为“2021 年北京大学深圳医院科研基金启动项目”，为保证项目顺利实施并取得一定成效，甲乙双方签订如下协议：

第一条 本项目确定的执行期限为 2021-12 至 2024-12（三年）。

第二条 该项目获甲方资金资助 90.000 万元(玖拾万圆元)整，甲方要落实承诺的配套资金或支持条件，根据项目实施情况，对项目给予一定的经费资助。

第三条 乙方申报项目时提交的申请书也是该项目的任务书。乙方按项目任务书所确定的研究计划和本项目的总体目标、主要技术及预期成果的形式，按期完成项目研究计划，及时按规定办理结题和经费结算手续。因不可抗力原因不能在执行期限内完成者，必须在项目到期之前三个月提出申请，对无特殊原因超过项目结束期半年的项目不接受申请。由项目负责人书面报告(参照《深圳市医疗卫生类科研项目延期验收申请表》)，报科研科，经医院同意方可延期。

第四条 科研项目管理实施项目制管理和项目负责人负责制，即以项目为中心，以项目组为基本活动单位进行项目组织、管理和研究活动，项目第一负责人为项目负责人，即乙方，对完成项目承担法律责任。

第五条 本项目管理实行跟踪管理制度和年度执行情况报告制度。甲方依据有关规定，对乙方承担的项目执行情况及科研经费使用情况进行定期或不定期检查；乙方应按规定向甲方报告项目年度完成情况、经费年度决算及相关的统计调查表。

第六条 经费开支范围，一般包括设备费、材料费、测试化验加工费、燃料动力费、差旅费、会议费、国际合作与交流费、出版/文献/信息传播/知识产权事务费劳务费、专家咨询费等。但课题管理费应按照财务制度允许的分摊方法，分摊计入课题成本，不直接提取。另不得用于支付给所在单位有事业费拨款的项目组成人员的工资性费用，不得用于采购未列入经批准的课题计划的设备及软件。

第七条 乙方要按照国家有关法律、法规、财务管理制度的规定对项目经费实行分项目单独核算，项目经费专款专用。严禁以任何方式变相谋取私利。

第八条 甲方要制定和完善经费使用及监督的相关工作制度，保证乙方在必要的监督管理下，按照上述经费开支范围及标准要求，在本单位财务、科研管理部门的指导下，享有充分的自主权，积极主动开展项目研究、合理使用项目经费。

第九条 加强项目结余经费的管理，已完成并通过结题验收的项目，结余经费经医院批准后，优先支持乙方后续科研发展支出。

第十条 用项目研究经费购置的资产属于国有资产，其使用权和经营权一般归甲方(资助文件中另有注明的除外)，必须纳入甲方的固定资产账户进行核算与管理。

第十一条 项目执行期内，项目任务书和合同书内容一般不作调整。乙方若确需变更任务书或合同书内容，或因不可抗力因素需要终止项目研究的，要及时向甲方提交书面报告，经批准后方可更改或终止项目研究，否则视同擅自变更合同书内容，按本合同书第十三条执行。

第十二条 对乙方承担项目目标完成情况的考核中，属于取得的科技成果和发表的文章、出版的专著等，应同时标注“由深圳市高水平医院专项建设经费资助”（英文名称为“Supported by Shenzhen High-level Hospital Construction Fund”）和“由北京大学深圳医院科研启动金资助”（英文名称为“Supported by Peking University Shenzhen Hospital Scientific Research Fund KYQD2021096”）。使用专项经费形成的知识产权等无形资产的管理，按照国家有关规定执行，缺氧、免疫浸润、微环境代谢、自噬、铁死亡相关的关键分子在肿瘤微环境中扮演重要作用，阐明其调控作用及相关机制，筛选出靶向于肿瘤应激微环境的相关小分子药物，并取得可行性和安全性验证。为肿瘤的靶向微环境治疗提供有效的预测模型和干预靶点。1. 参加国内、国际肿瘤年会等学术会议，发表相关研究成果。2. 总结发表论文，在国际权威（SCI）发表论文 ≥ 8 篇。申请发明专利 ≥ 3 件。3. 在开展研究的同时形成一个稳定的、临床和基础结合的科研人才梯队，培养5名以上（硕/博）研究生。

第十三条 如乙方及相关人员违反有关法律、法规、管理制度的规定和本合同的约定或擅自变更项目任务书内容，不配合甲方监督检查、项目执行不力、违规使用专项经费等，甲方视具体情况有权对乙方及相关当事人给予限期整改、警告、收回部分或全部拨款、通报批评、终止该项目、并按医院相关规定处罚。

第十四条 本合同未尽事宜，按照有关法规的规定执行。对于本单位下发的有关管理办法与法律、法规或上级机关规定不一致的，以法律、法规和上级机关的规定为准。

第十五条 本合同一式二份，甲、乙双方各执一份，具有同等法律效力。
乙方承诺：配合甲方监督检查、按规定使用专项经费，按项目任务书按期完成项目研究计划，及时按规定办理结题和经费结算手续。如有违反，愿意承担相关责任。

北京大学深圳医院（单位盖章）



2022 年度清华大学精准医学科研计划

“战略项目” 批复通知

(攻克肝癌行动计划)

尊敬的 闫军 老师、尊敬的 李亮 老师：

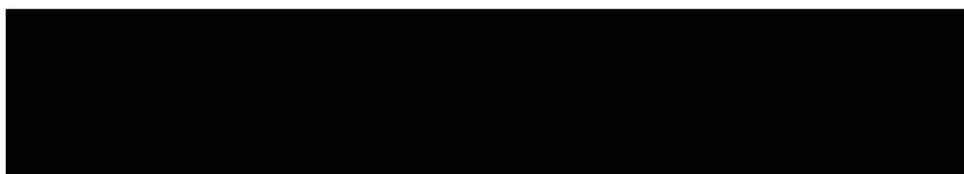
根据《清华大学自主科研计划实施办法》、《清华大学精准医学科研项目实施细则》有关规定和专家论证意见，并经清华大学科研院备案，您申请的战略项目精准肝切除智能手术导航及作业系统的研发（项目编码：2022ZLA006）被批准列入“2022 年度精准医学科研计划”，资助经费 300 万元。项目研究周期三年（起止年月：2022 年 8 月至 2025 年 7 月）。

请您在收到本通知后，参考专家论证会所提建议及时调整、完善申报书研究目标和重点任务，认真填写《清华大学精准医学科研计划战略项目任务书》（以下简称任务书）电子版和纸质版。

电子版任务书通过邮件发送至研究院重大项目部联系人邮箱，由重大项目部审核通过后再报送纸质版任务书（一式七份，双面打印）并在乙方（项目负责人）处签字，由依托单位科研主管审核后，在丙方（项目依托单位）处签章并加盖依托单位公章。纸质版任务书应当保证与审核通过的电子版任务书内容一致。重大项目部将对任务书纸质签字盖章页进行审核，对存在问题的，允许依托单位进行一次修改或补齐。

任务书报送截止时间节点：

1. 2022 年 08 月 31 日 17: 00 前提交电子版任务书；
2. 2022 年 09 月 10 日 17: 00 前报送纸质版任务书。



地址：北京市海淀区双清路 77 号双清大厦 4 号楼 4 层

感谢您对我们工作的大力支持！



任务书编号:

密级:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

国家自然科学基金 合作协议书

项目名称: 肝癌细胞内源性 PD-1 通过 mTOR 通路介导的自噬在肝癌索拉非尼耐药中的作用及其机制研究

项目编号: 81972829

项目委托方(甲方): 北京大学

项目负责人: 李小强

项目受托方(乙方): 广州医科大学

受托方项目负责人: 郑于臻

起止年限: 2020 年 01 月至 2023 年 12 月

签订日期: 2019 年 08 月 26 日

北京大学医学部科学研究处

二〇一八年九月制

填 写 说 明

- 一、 本协议适用于甲方作为依托单位、乙方作为合作研究单位联合申请国家自然科学基金项目；也适用于北京大学为依托单位获批立项的国家自然科学基金项目，由于研究需要有分解给合作研究单位的科研任务。
- 二、 本合同涉及的乙方单位须为项目申请书或计划书中已载明的合作单位。原则上不允许向计划书中未载明的单位转拨经费。
- 三、 本合同中的课题依托单位和合作研究单位名称，请按单位公章的详细名称填写。填写内容涉及到外文名称，首次出现时要写全称。当事人约定无需填写的条款应注明“无”等字样。
- 四、 合同中应明确合作研究单位的名称、单位类型、任务分工、研究任务负责人，承担的资金额、占总资助金额的比例，经费预算表等。
- 五、 对于合同有关条款，签约方需约定更多内容，可另行附页。
- 六、 原项目已定密级的，签订本任务书时从其规定；需定密级的，经双方协商后报保密部门核定，以最后核定的为准。
- 七、 委托代理人签订本合同时，应当出具有效的委托证明。
- 八、 本合同经双方签字盖章后生效。

依据《国家自然科学基金管理办法》和《中华人民共和国任务书法》等规定，本任务书签约各方就本任务书中所描述的协作内容、经费支付、保密要求、知识产权等问题经过平等协商，在真实、充分地表达各自意愿的基础上，达成如下协议，由签约双方共同遵守。

第一条 合作内容

1.1 研究内容（包括拟解决的科学、技术问题和具体研究内容）：

1.1.1 具体研究内容

- (1) 体内外试验和组织样本分析内源性 PD-1 和 mTOR 信号通路及下游自噬、预后的相关性
- (2) 利用质谱和生物信息统计等技术方法分析并通过体外、体内实验明确 PD-1-mTOR 下游靶蛋白核糖体 S6 蛋白及自噬有关
- (3) 通过索拉非尼耐药株验证靶向自 PD-1-mTOR-自噬能逆转索拉非尼耐药。证实 PD-1 通过 mTOR 通路的 p70S6K 调节自噬关键分子 ULK1 而引起索拉非尼耐药。
- (4) 通过临床样本，进一步验证内源性“PD-1/mTOR 信号通路-ULK1-自噬-索拉非尼耐药”，并分析临床病理特征及预后的联系。

1.1.2 拟解决的科学问题

- (1) 内源性 PD-1 除参与肝癌细胞的增殖外，是否还参与靶向药物的耐药？
- (2) 内源性的 PD-1 是否通过 mTOR 通路介导的自噬来影响肝癌的索拉非尼耐药的调节？
- (3) PD-1 阻断治疗能否与 mTOR 通路抑制剂或自噬激动剂联用，逆转索拉非尼的耐药？

1.1.3 关键技术问题

- (1) 索拉非尼耐药株的筛选
- (2) 下游自噬相关关键分子的筛选与验证

1.2 预期目标和考核指标（包括应达到的主要目标和水平，应发表的论文、获得的发明专利等知识产权，以及其他应考核的指标）：

1.2.1 预期目标

- (1) 本项目在前期研究的基础上，通过质谱分析和生物信息学分析等明确细胞内源性 PD-1 与下游 mTOR 信号通路的核糖体 S6 及激酶 p70S6K 结合，影响自噬通路。
- (2) 明确内源性 PD-1 通过 mTOR 通路中的 p70S6K 分子磷酸化影响 ULK1 蛋白，从而调控肝癌细胞自噬影响索拉非尼耐药。
- (3) 证实 PD-1 抗体可以通过自噬逆转索拉非尼耐药，PD-1 抑制剂或自噬激动剂联用可显著增强索拉非尼单药使用的抗肿瘤效果，为临床肝癌治疗提供有效的用药策略。

1.2.2 考核指标

- (1) 在 SCI 影响因子 ≥ 5.0 期刊上发表 1-2 篇;
- (2) 培养研究生 1-2 名

第二条 计划安排

2.1 乙方执行合同任务的期限:

2020 年 1 月 1 日-2023 年 12 月 31 日

2.2 乙方执行合同任务的进度:

乙方需完成研究内容中的第(2)部分, 并参与数据分析整理和文章撰写工作。

2021 年 6 月 30 日前完成第(2)部分。

第三条 经费额度、预算表及支付方式

3.1 本合同经费总额(直接费用)为国家自然科学基金委(以下简称“基金委”)拨付甲方的项目总直接费用的 15 % 9.0 万元, 详细预算如下表所示, 乙方应按下述经费预算进行支出; 合同到期后, 乙方应以预算为基础及时向甲方提交决算。

序号	预算科目	项目总经费	本合同经费额 (拨付乙方经费)
1.	(一) 直接费用	60.00	9.00
2.	1、设备费	0.00	0.00
3.	(1)设备购置费	0.00	0.00
4.	(2)设备试制费	0.00	0.00
5.	(3)设备改造与租赁费	0.00	0.00
6.	2、材料费	31.90	8.00
7.	3、测试化验加工费	3.50	1.00
8.	4、燃料动力费	0.00	0.00
9.	5、差旅费/会议/国际合作与交流费	7.48	0.00
10.	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	3.90	0.00
11.	9、劳务费	12.50	0.00
12.	10、专家咨询费	0.72	0.00
13.	11、其他支出	0.00	0.00
14.	二、自筹资金	0.00	0.00
15.	间接费用按照基金委拨付甲方的项目总间接费用的 <u>0 %</u> 拨付乙方。		

3.2 本合同经费属于项目经费的组成部分，按以下第2种方式支付：

(1) 一次总付（支付时间和方式）；

(2) 分期支付（支付时间和方式）；

第一批经费到位后支付 50%，第二批经费到位后支付剩余 50%。

(3) 其他方式约定如下：

第四条 知识产权归属及分享

4.1 基金项目研究形成的论文、专著、软件、数据库、专利以及鉴定、获奖、成果报道等，须注明国家自然科学基金资助和项目批准号。

4.2 在项目执行过程中由乙方自主研发取得的科技成果，乙方享有该成果的专利申请权、使用权、署名权、荣誉权和申请奖励权；甲方享有该成果的优先使用权，但没有转让权。

4.3 在项目执行过程中由甲乙双方共同获得的科技成果，该成果的专利申请权利为双方共有；当一方不同意申请专利的，另一方不得申请专利。

4.4 双方还可就知识产权问题在本任务书附加条款中另行约定。

第五条 违约责任

5.1 项目实施过程中，乙方每年须撰写项目年度进展报告。项目结束后，乙方须认真总结，撰写结题报告，编制经费决算。以上报告需按照国家自然科学基金委员会规定的时间内提前交给甲方。

5.2 甲方未能按任务书约定的经费数提供经费，导致乙方研究工作延误的，由甲方承担责任。

5.3 因乙方的原因导致研究工作未能按期完成，或者研究成果未能达到任务书约定考核指标的，乙方应当采取措施尽快完成研究工作或者使研究成果达到任务书要求，并承担由此而增加的费用。

5.4 乙方无正当理由未履行任务书时，甲方有权停拨、追缴部分或者全部经费，由此造成的经济损失由乙方承担。

5.5 乙方违反经费使用规定或经甲方检查确认计划进度不符合任务书约定的，甲方有权减拨或停拨后续经费，由此产生的损失由乙方负担；情节严重的，甲方有权终止任务书，乙方应当返还甲方已拨付的经费。

5.6 任何一方因不可抗力不能履行任务书义务时，应及时通知另一方，并在合理期间内出具因不可抗力导致任务不能履行的证明上报基金委。在出现不可抗力的情况下，双方均采取适当措施减轻损失。任何一方因未采取措施或采取措施不当导致损失扩大的，应当对扩大的损失承担责任。

第六条 争议的解决办法：

6.1 在本任务书履行过程中发生争议，双方应当协商解决，也可以请求主管部

- 门进行调解。
- 6.2 双方不愿协商、调解解决或者协商、调解不成的，双方商定申请北京仲裁委员会仲裁。

第七条 补充约定

本任务书自 2019 年 09 月 01 日至 2023 年 12 月 31 日有效。

第八条 合同签署

甲方： 北京大学

(盖章)

2019 年 08 月 26 日

乙方： 广州医科大学

(盖章)

2019 年 08 月 26 日

课题负责人(签字):

住所地: 北京市海淀区学院路 38 号

邮政编码: 100191

开户单位: 北京大学医学部

开户银行: 工商银行北京东升路支行

帐 号:

住所地: 广州市东风西路 195 号

邮政编码: 511436

开户单位: 广州医科大学

开户银行: 广发行江南西支行