

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

中国医学科学院肿瘤医院 薛丽燕 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》的规定和专家评审意见，国家自然科学基金委员会（以下简称自然科学基金委）决定批准资助您的申请项目。项目批准号：

81402463，项目名称：miR-224-RASSF8预测T1期食管鳞癌转移和预后及其分子机制研究，资助金额：23.00万元，项目起止年月：2015年01月至2017年12月，有关项目的评审意见及修改意见附后。

请尽早登录科学基金网络信息系统（<https://isis.nsfc.gov.cn>），获取《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。对于有修改意见的项目，请按修改意见及时调整计划书相关内容；如对修改意见有异议，须在计划书电子版报送截止日期前提出。

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isis.nsfc.gov.cn>）上传，由依托单位审核后提交至自然科学基金委进行审核。审核未通过者，返回修改后再行提交；审核通过者，打印（建议双面打印）为计划书纸质版（一式两份），由依托单位审核并加盖单位公章后报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。计划书电子版和纸质版内容应当保证一致。

向自然科学基金委提交和报送计划书截止时间节点如下：

- 1、提交计划书电子版截止时间为**2014年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交计划书电子修改版截止时间为**2014年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2014年9月26日16点**。

请按照以上规定及时提交计划书电子版，并报送计划书纸质版，未说明理由且逾期不报计划书者，视为自动放弃接受资助。

附件：项目评审意见及修改意见

国家自然科学基金委员会  
医学科学部  
2014年8月15日

## 附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81402463	项目负责人	薛丽燕	申请代码1	H1608
项目名称	miR-224-RASSF8预测T1期食管鳞癌转移和预后及其分子机制研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	中国医学科学院肿瘤医院				
资助金额	23.00 万元	起止年月	2015年01月 至 2017年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;</p> <p>一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说</p> <p>主要内容：研究miR-224上游及通过RASSF8发挥作用的下游调节机制，分析miR-224在T1期食管癌患者自组织及血浆中表达及临床参数。</p> <p>假说：组蛋白乙酰化或甲基化调节miR-224的表达，miR-224通过RASSF8参与到RAS通路发挥作用；miR-224、RASSF8与NF-KB形成正反馈环路，癌组织及血浆中miR-224的表达具有临床诊断意义。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>预期结果：明确miR-214上下游的调节机制，miR-224在T1期食管癌患者癌组织及血浆中表达参数具有显著差异性。</p> <p>价值：可能为T1期食管癌的诊治提供依据。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>假说明确即研究miR-214上下游的调节机制及其表达的临床意义，创新性尚可。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>该研究可以验证假说，逻辑性与可行性尚可。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请者基本具备早期食管癌的研究经验，关于mir的研究经验少有欠缺，工作条件尚可。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>1. miR-224调控机制的研究部分，申请者假设miR-224表达调控位点在其所处染色体位点及其周围基因，但缺少对组蛋白乙酰化特异性调控miR-224的检测，即组蛋白乙酰化可能不是在申请者假设位点进行调控。</p> <p>2. 申请者已经证实RASSF8在食管癌中抑癌基因的作用，进一步将研究其是否参与到RAS通路。而对其参与到RAS通路中，调控食管癌细胞生物学行为机制的体内外实验设计不足。</p> <p>3. miR-224调控RASSF8已被申请者证实，RASSF8调控NF-KB及NF-KB调控miR-214均有报道，申请的实验设计更倾向于验证正反馈环，此部分创新有限。NF-KB作为miR-224下游调节靶点也未涉及功能学实验。</p> <p>&lt;2&gt;</p> <p>一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说</p> <p>本项目主要在前期发现miR-224在T1期食管癌中特异性表达的基础上, 进一步深入研究血浆miR-224在T1期食管癌中的表达情况极其与肿瘤转移和临床预后的关系, 并探讨miR-224受NF-kb调控和其通过靶基因参与Ras通路的被调控和调控机制。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p>					

本项目主要在前期工作基础上, 进一步研究血浆miR-224与组织RASSF8与T1期食管癌转移预后的相关性, 以及miR-224在食管癌中表达调控的作用机制和生物学作用, 以期为指导食管癌T1的治疗提供指导, 具有重要的科学研究价值.

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性  
该项目的科学假说明确, 结合临床实际问题研究能够区分T1期食管癌转移和预后, 以指导T1期食管鳞癌个体化治疗的分子标志物具有很好的创新性.

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线  
研究内容合适, 研究方案清晰可行, 方法可靠.

(四) 申请人的研究能力和研究条件  
申请人具有一定的研究能力和研究水平, 在项目团队的通力合作下, 能够保证本项目的完成. 所在单位的研究条件能够支撑本项目的完成.

(五) 其它意见或修改建议

<3>

一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说  
研究mir-224-RASSF8 预测早期食管癌转移和预后的标记物, 和分子作用机制。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义  
预期了解mir-224-RASSF8 预测早期食管癌转移和预后的标记物的可能性, 和分子作用机制。

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性  
科学问题阐述明确, 有一定创新性

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线  
研究方案可行。

(四) 申请人的研究能力和研究条件  
研究经历和水平可以胜任课题任务。

(五) 其它意见或修改建议

对研究方案的修改意见:

医学科学部

2014年8月15日





项目编号: 2016-I2M-1-001

所属领域: ☒基础 ☐临床 ☐药学 ☐其他

# 中国医学科学院医学与健康科技创新工程

## 目标任务书

### (重大协同创新项目)

项目名称: 肿瘤驱动基因分子分型与个体化治疗研究

牵头单位: 中国医学科学院基础医学研究所 (公章)

参与单位: 中国医学科学院肿瘤医院

北京协和医院

中国医学科学院血液病医院 (血液学研究所)

中国医学科学院医药生物技术研究所

首席专家: 张宏冰 刘芝华 (签章)

执行期限: 2016年09月至2020年12月

填报日期: 2016年11月5日

中国医学科学院制

二〇一六年九月



## 六、 其它

- 1、任务书一式七份，甲方三份，乙方三份，同时交院校科技管理处备案一份，具有同等效力。
- 2、如合作单位岗位数、经费数不发生变化，本协议有效期覆盖整个项目执行期。
- 3、本协议自甲乙双方签字盖章后生效。

甲方：中国医学科学院基础医学研究所

法定代表人（签字）：



乙方：中国医学科学院北京协和医院

法定代表人（签字）：



首席专家（签字）：

张纪波

任务负责人（签字）：

张纪波

2016年11月8日

2016年11月8日





项目编号：2016-I2M-1-001

所属领域：■基础 □临床 □药学 □其他

# 中国医学科学院医学与健康科技创新工程

## 目标任务书

### （重大协同创新项目）

项目名称：肿瘤驱动基因分子分型与个体化治疗研究

牵头单位：中国医学科学院基础医学研究所（公章）

参与单位：中国医学科学院肿瘤医院

北京协和医院

中国医学科学院血液病医院（血液学研究所）

中国医学科学院医药生物技术研究所

首席专家：张宏冰 刘芝华（签章）

执行期限：2016 年 09 月至 2020 年 12 月

填报日期：2016 年 11 月 5 日

中国医学科学院制

二〇一六年九月



## 填写说明

目标任务书必须依据通过综合评审的项目申报书和评审反馈意见如实填写，不得随意变更内容。

### 一、项目基本信息

1. 项目名称应以中国医学科学院医学与健康科技创新工程（以下简称创新工程）批复的名称为准。

2. 牵头单位为项目组织实施的责任单位，目标任务书由牵头单位组织填写，编写人员应客观、真实地填报有关数据，尊重他人知识产权，遵守国家有关知识产权法规。

3. 对于伪造、篡改科学数据，抄袭他人著作、论文或者剽窃他人科研成果等科研不端行为，一经查实，将记入信用记录。

4. 按照给定格式编写，正文请用小4号仿宋字体、1.5倍行距，双面打印，简单装订；纸面不敷，可另加页。不得改变本任务书中表格格式和结构，带有...标记的表格可根据需要增加相应行数。

5. 项目须三家及以上所院联合申报，只能由一家研究所牵头。

6. 每个项目只设一名首席专家。根据需要可以设1名共同首席专家。项目骨干人员原则上应为院校所属单位编制内科技人员，研究生和编制外聘用人员一般不应列入。

7. 专业应填目前所从事领域的专业，按二级学科专业填写，参照国家自然科学基金委的专业分类目录。

### 二、项目首席专家签字

项目首席专家应承诺研究的真实性、实验材料和知识产权共享，并在所有上报的目标任务书中亲笔签字。



## 项目基本信息

项目编号：2016-I2M-1-001

项 目	项目名称		肿瘤驱动基因分子分型与个体化治疗研究									
	项目类型		<input checked="" type="checkbox"/> 重大前沿研究 <input type="checkbox"/> 平台与基础性科技工作									
	预期成果类型		<input type="checkbox"/> 重大产品 <input type="checkbox"/> 关键技术 <input type="checkbox"/> 疾病防治指南（标准、临床路径） <input checked="" type="checkbox"/> 基础数据 <input type="checkbox"/> 支撑平台（资源库、数据库） <input type="checkbox"/> 政策建议 <input checked="" type="checkbox"/> 论文 <input checked="" type="checkbox"/> 专利									
	项目经费预算		2410 万元									
	起止年月		2016 年 9 月至 2020 年 12 月									
	牵头单位		中国医学科学院基础医学研究所					参与单位数量		4		
项目 首席 专家 信息	姓 名	张宏冰	性 别	男	专 业	生理学	身份证号 码	483709440 (护照号码)				
	职 称	教授	电 话 (手机)	010-6915649 5 18710126586			邮 箱	hbzhang@ibms.pumc.edu.cn				
	单 位	中国医学科学院基础医学研究所					每年工作 时间(月)	6				
共同 首席 专家 信息 (一)	姓 名	刘芝华	性 别	女	专 业	细胞生物学	身份证号 码	110108196511031861				
	职 称	研究员	电 话 (手机)	010-8778849 0 13641103617			邮 箱	liuzh@cicams.ac.cn				
	单 位	中国医学科学院肿瘤医院					每年工作 时间(月)	6				
联合 申请 所院 信息	序号	单位名称				负责人	联系电话/邮箱					
	1	中国医学科学院肿瘤医院				刘芝华	010-87788490 liuzh@cicams.ac.cn					
	2	北京协和医院				陈杰	010-69159362 xhblk@163.com					
	3	中国医学科学院血液病医院（血液学研究所）				王建祥	022-23909120 wangjx@ihcams.ac.cn					
	4	中国医学科学院医药生物技术研究所				何红伟	010-83166673 hehwei@163.com					

国际 合作 单位 信息	1	霍普金斯大学	美国	Bert Volgestein bertvog@gmail.com
	2	哈佛大学	美国	David Kwiatkowski dk@rics.bwh.harvard.edu
	3	辛辛那提儿童医院	美国	David Franz david.franz@cchmc.org

任 务 设 置	序号	任务名称	负责人	所在单位
	1	<b>肿瘤驱动基因发现</b> (肿瘤体细胞驱动基因的研究; 肿瘤 易感基因的研究; 多种肿瘤的标记基 因研究)	焦宇辰	中国医学科 学院肿瘤医 院
	2	<b>肿瘤驱动基因的功能验证</b> (候选肿瘤驱动基因的肿瘤细胞生物 学功能研究; 在动物模型和人群组织 或血液样本中评估基因检测相关试剂 盒的应用价值)	钱海利	中国医学科 学院肿瘤医 院
	3	<b>肿瘤驱动基因的机制研究</b> (肿瘤驱动基因和标记基因的机制探 索与验证)	张宏冰	中国医学科 学院基础医 学研究所
	4	<b>肿瘤分子分型和个体化治疗方案研究 与评价</b> (肿瘤驱动基因和易感基因相关的分 子分型与个体化治疗方案探索与评 估)	石远凯	中国医学科 学院肿瘤医 院



## 一、立项依据

结合国内外研究现状和发展趋势，简述开展项目的目的、意义、紧迫性、必要性以及所面向的国家需求。

肿瘤是世界人口的重要死因，2014 年世界癌症报告的数据显示，2012 年全球新增癌症病例 1400 万（307 例发生在中国），死亡癌症病例 800 万（220 万发生在中国）。中国国家癌症中心 2016 年发表于 *CA Cancer J Clin* 的癌症统计数据表明我国 2015 年估计有 429 万肿瘤新发病例和 281 万肿瘤死亡病例。其中消化系统肿瘤严重影响我国人民健康，全球半数以上的肝癌、食管癌和胃癌发生在中国，给患者本人、家庭和社会带来了巨大的经济负担和社会负担，是我国亟待系统解决的重大健康问题。因此，攻克消化系统为主的肿瘤是《中国医学科学院医学与健康科技创新工程》的重要任务。

肿瘤的发生是多因素影响、多基因参与、多阶段发展的生物学过程，是外界致癌因素作用于具有不同遗传背景的机体后进一步产生遗传学和表遗传学改变并不断积累最终导致细胞生长失控。不同个体所产生的同一病理类型的肿瘤之间异质性很大，即使在同一肿瘤团块中的肿瘤细胞也具有非常大的异质性。这种异质性表现为导致肿瘤发生的驱动基因、病理表现、生物学行为和临床药物反应性等方面差异巨大，传统的病理学诊断不能全面描述肿瘤的生物学和临床行为，现有的治疗手段也无法满足基于患者肿瘤特征的个性化治疗需求。

传统的肿瘤治疗手段，如手术、放疗和化疗方法对同一病理类型和临床阶段的肿瘤采用类似的治疗方案，未能充分考虑肿瘤细胞存在的巨大异质性，导致其疗效反应差异大、毒副作用强，逐渐达到了其治疗疗效的瓶颈。因此亟需发展新的治疗策略和用药指导理论。如前所述，个体和肿瘤的基因信息是决定其肿瘤易感性并进一步驱动肿瘤发生的关键内因，也是肿瘤异质性的决定因素，同时它还是肿瘤对各种治疗方案反应性差异的决定因素。从患者遗传背景和肿瘤组织等样本中获得的遗传信息能够在很大程度上揭示肿瘤的恶性行为、治疗反应和临床预后。因此，在生物医学研究技术不断进展的基础上**发现驱动肿瘤发生与进展的关键基因并阐明其在肿瘤中发挥作用的生物学机制**是最终解决肿瘤诊断与治疗问题的前提。肿瘤患者诊疗的理想方式应该是在充分考虑

患者个体和肿瘤的遗传信息等生物特征的基础上、从分子角度对肿瘤进行**分子分型**以准确提示肿瘤生物学特征，并针对个体和肿瘤的遗传特征制定**个体化治疗方案**，以期达到最大治疗效果的同时最大限度地降低可能的毒副作用，在传统治疗方法的基础上进一步提高肿瘤的治疗效果。

虽然近年来肿瘤分子分型与个体化治疗已经开始发展，但目前还处在发展的初级阶段，主要问题为已明确的肿瘤驱动基因和分子标志相对有限、并且大部分分子标志物未转化为临床实践；基因异常与药物作用的相互关联不明确；大部分基因异常的药物靶点价值不清因而也缺乏可应用的靶向治疗方案。因此，进一步通过全面鉴定肿瘤基因组特征和基因异常发现肿瘤发生过程中的驱动基因并深入研究其机制、建立健全肿瘤驱动基因和标志物指导下的分子分型方案、探索针对肿瘤驱动基因设计的靶向药物和治疗策略，并将其研发成适用于特定基因背景人群的个体化治疗方法，扩大个体化治疗方案对肿瘤患者的覆盖比例，是当前技术背景下所能预见的大幅改善临床肿瘤疗效的关键环节。

本项目组中，我们计划从两个方面入手，一方面利用我们项目组前期食管癌研究的优势，在前期大量组学数据的基础上，进一步深挖组学数据，寻找食管癌的驱动基因，并充分利用我们的临床资源，进行食管癌的精准医学研究；此外，从肿瘤中经常发生改变的信号通路（如 PI3K-AKT-mTOR）出发，在不同肿瘤中研究该信号通路对肿瘤的影响，研究其作为药物靶点在肿瘤治疗中的作用。

食管癌是全球最常见的六大恶性肿瘤之一，全球每年新增约 50 万例食管癌患者中，一半以上发生在中国。我国是食管癌发病率和死亡率最高的地区，五年生存率仅为 15% 左右。多组学分子水平的深入研究将为未来实现食管癌的精准诊疗提供更多的信息，是食管癌预警、诊断和个体化治疗的基础和必经之路。目前，食管癌基因组学和分子分型领域水平较高的研究主要涉及三个方面：（1）基于高通量检测技术的食管癌全基因组畸变研究：国内外近五年利用高通量组学技术揭示食管癌基因畸变方面取得较大进展，较全面揭示了中国人群食管癌基因组的异常改变。（2）基于全基因组关联分析（GWAS）的食管癌易感基因研究：我国食管癌 GWAS 和易感基因研究处于国际领先水平，开展了上万例食管癌 GWAS 研究和验证，建立了中国人群食管癌发病风险预测模型。（3）食管癌诊断、预后判断和治



疗敏感性相关的分子标志物研究：国内在食管癌诊断和预后判断分子标志物研究方面近年来取得了一系列重要进展，例如预后三蛋白组合标志物、预后 lncRNA 组合标志物等。上述三方面的研究取得了一系列成果，在国际顶级杂志发表了一系列文章。国内外的食管癌基因组学和分子分型研究均已取得重要进展，但有待对现有成果进行深入挖掘、以转化为临床应用。同时，新的研究手段和检测技术不断出现和更新，为深入研究食管癌分子异常改变提供了新的机遇；另外，鉴于目前尚无分子标志物用于食管癌的临床诊治，很有必要在已取得的良好积累的基础上进一步努力探索，以便研发出食管癌早期诊断、预后判断和治疗敏感性预测的分子标志物，同时为未来实施食管癌精准化诊治提供策略。

乙肝病毒（HBV）感染是肝细胞肝癌（Hepatocellular Carcinoma, HCC）发生的重要病因，我国约有 10% 的 HBV 携带者，所以，乙型肝炎、肝硬化和 HCC 发病率极高。尽管 HCC 患者多伴有 HBV 感染，但绝大部分感染者并不发生肝癌，这提示从 HBV 感染、肝炎、肝硬化到肝癌还需要其它分子病理改变。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在肝脏的生长和再生修复中发挥着重要的作用，20%-90% 的肝癌中，均有多种机制导致  $\beta$ -catenin 激活。Cosmic 大数据分析显示，23% 肝癌存在  $\beta$ -catenin 突变，在原癌基因突变中排在第一位，提示  $\beta$ -catenin 是个肿瘤驱动基因，但研究表明，单纯的  $\beta$ -catenin 突变并不足以导致肝癌的发生。因此我们假设，HBV 感染及  $\beta$ -catenin 突变可以共同促进肝癌的发生，构建肝脏特异性  $\beta$ -catenin 活化的 HBV 转基因小鼠，研究  $\beta$ -catenin 活化突变及 HBV 感染共同促进肝癌发生发展的机制和治疗方案。

由于原癌基因和抑癌基因突变，PI3K/AKT/mTOR 信号通路在多数人类肿瘤中异常活化。Akt 有三个亚型 Akt1、Akt2、Akt3。已知 AKT1 在肿瘤中发挥重要作用，而 AKT2 主要参与了全身代谢的调控，近年来研究表明 AKT2 在人结肠癌组织中高表达，并且有突变，提示 AKT2 可能是个肿瘤驱动基因，在结肠癌发生发展中起作用。于是我们构建了 AKT2 活化小鼠，通过 AOM-DSS 药物诱导建立肠癌模型，研究 AKT2 在肠癌发生发展中的作用，前期结果表明 AKT2 活化加重了 DSS 诱导的小鼠肠炎，提示 AKT2 小鼠肠癌发生率高于野生型小鼠，将利用此小鼠探讨 Akt2 组成型活化在肠癌发生发展中的作用和机制，为药物开发和临床治疗提供依据。

本项目拟在中国医学科学院基础医学研究所、肿瘤医院、北京协和医院、

血液病研究所、医药生物技术研究平台的平台上，以我们具有前沿研究基础的食管癌等为主要研究内容，整合具有较好前期积累和优势的研究团队，建立联结临床与基础研究人员和资源的机制，瞄准国际前沿、优势互补、紧密合作、数据信息共享，集中探索肿瘤发生的驱动基因，筛选肿瘤分子分型的标志物，揭示驱动基因作用的机制，并评价其应用于临床肿瘤诊断和个体化治疗的价值，对不同基因突变导致的相同肿瘤进行同病异治，对相同基因突变导致的不同肿瘤进行异病同治，到达从基因到诊断到治疗的一体化，以期在未来和临床转化中大幅提高肿瘤治疗的疗效和远期生存。

## 二、研究目标和内容

(一) 研究目标：简述项目实施 3 年和 5 年主要预期结果以及所达到效果(限 500 字)。

本项目将以食管癌等为主要研究内容，通过基因组、转录组、蛋白质组和代谢组等多种高通量组学技术，在肿瘤细胞、机体内环境、肿瘤微环境等不同维度以及 DNA、RNA、蛋白、代谢物等多种分子层次，探索肿瘤发生发展的关键驱动基因，在细胞系、动物模型等水平驱动基因的功能和致癌机制，建立对肿瘤组织或外周血等标本实现高灵敏度检测的技术平台，在大规模临床病例中集中验证这些基因或标志物作为肿瘤早期诊断、患者预后和疗效预测的分子工具的作用；建立食管癌等中国常见癌种的分子分型方案，针对有治疗前景的分子靶点进行相应的药物靶点评价并发展新的个体化治疗方案。本项目实施 3 年将建立起食管癌为主的常见癌标本库(包括肿瘤家系)以及相关的临床数据库，初步发现一系列候选肿瘤驱动基因，在项目研究结果的基础上初步建立待验证的肿瘤分子分型标准和个体化治疗方案，在国际期刊上发表论文 120 篇以上；项目实施 5 年将在食管癌等主要常见癌种中建立从标本库—基因发现与功能验证平台—药效学评价平台—分子分型与个体化治疗方案评价平台的较完整的系统化肿瘤研究体系，预期将筛选到少量有临床检测应用和药物开发价值的分子靶点可在未来应用于临床，研究结果将在国际权威杂志发表论文 200 篇以上，申请专利 40 项以上，并组织相关成果的国际、国内交流与推广，争取申



报国家级奖项。本项目的顺利实施将产生相关领域的国际前沿研究成果，参与研究的青年研究骨干申请国家级人才计划 3-5 名，预计培养大量博士研究生和硕士研究生 200 名以上。

（二）研究内容：简述项目要解决的主要技术问题和难点，主要创新点（围绕基础前沿、共性关键技术或应用试验等层面简要阐述，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。限 1500 字）。

根据本项目的研究目标，按项目研究内容设置以下四个密切关联的课题：

### **课题 1. 肿瘤驱动基因发现**

1.1 体细胞肿瘤驱动基因的研究：从食管癌为主的多发癌种入手，通过对不同临床特征的肿瘤样本进行系统的遗传学检测（通过全基因组、全外显子、转录组、蛋白组、代谢组等高通量检测技术互相验证），在多组学水平上系统发现不同病因、不同分期、不同病理分型、不同药物敏感性、不同预后的肿瘤在遗传和表遗传学水平的差异，建立肿瘤组织基因突变谱及突变进化树，从中发现位于上游的新的候选肿瘤驱动基因，绘制我国肿瘤基因突变谱、分癌种驱动基因突变谱及其在中国肿瘤人群中的分布频率；

1.2 胚系肿瘤驱动基因的研究（基因突变）：选取家族性食管癌等有明确家族史的癌症患者家系，对患者本身及其直系亲属（父母、兄妹）的白细胞 DNA（胚系）进行全外显子测序或靶向测序，同时与研究内容 1.1 中肿瘤患者的非肿瘤体细胞测序数据进行整合，与对照人群（非肿瘤对照人群）的基因组数据（正常 DNA 测序）和公共数据库中的基因组数据进行生物信息分析和相关性研究，发现增加患癌风险的胚系突变（Germline mutation），并明确候选基因的胚系突变频率；以存在胚系突变的肿瘤为样本，通过测序研究相关基因驱动肿瘤发生过程中的特异性基因突变谱（以及）以及突变积累顺序；

1.3 肿瘤易感基因的研究（基因多态性）：通过较大样本的肿瘤患者及对照人群的体细胞基因组学研究、同时整合研究内容 1.1、1.2 中产生的肿瘤患者与对照人群的胚系基因组数据，对比研究发现与肿瘤发生有密切关联的基因多态性位点及相关风险度，并分析高度关联的基因多态性位点相关的肿瘤遗传

特征和生物学特征；

1.4 对以食管癌为主的多种常见癌种的肿瘤微环境、机体免疫状态相关细胞（肿瘤相关成纤维细胞、肿瘤相关 T 细胞等）的遗传特征进行探索，发现与肿瘤微环境调节和肿瘤免疫相关的驱动基因或调控基因，以及这些基因调控下参与肿瘤免疫耐受的关键环节，提供肿瘤免疫干预的靶点和理论基础。

## **课题 2. 肿瘤驱动基因的功能验证**

针对课题 1 研究中筛选得到的一系列候选肿瘤驱动基因进行深入的功能验证及临床大样本验证，明确这些候选驱动基因在肿瘤发生发展的临床过程中发挥的作用，从中筛选具有明确肿瘤相关功能的候选基因，缩小进一步深入探索的靶基因范围。

研究中将主要采用基因修饰技术针对候选基因建立转基因和基因敲除的肿瘤动物模型（肿瘤移植瘤模型、肿瘤诱发模型、肿瘤自发模型等），验证这些候选基因与 EMT（上皮-间质转化）、CSC（肿瘤干细胞）等表型的调控关系以及在肿瘤发生、转移、耐药、复发等过程中的功能，进一步对有显著肿瘤相关行为调控功能的候选基因在大样本的患者标本中进行验证，并通过前期的组学数据分析及大样本临床验证发现潜在的联合基因功能分析，以初步获得可用于分型的候选联合分子标志物。

## **课题 3. 肿瘤驱动基因的机制研究**

本课题将对课题 1、课题 2 研究中产生的候选基因调控肿瘤发生与肿瘤生物学行为的机制进行研究，揭示候选基因驱动肿瘤发生的分子网络 and 关键干预节点，完善现有的肿瘤发生及调控机制网络，同时为肿瘤的分子分型和个体化治疗研究提供理论基础。

研究中将采用分子生物学技术调控基因表达水平或基因型状态，通过分子、细胞、动物等不同层次的体外和体内实验，研究候选肿瘤驱动基因对肿瘤中关键调控信号通路的调控作用（包括编码基因、多种非编码基因、代谢产物等多种调控分子）以及关键调控靶点、候选基因导致肿瘤耐药和免疫逃逸的机制；对具有显性功能或显性负功能的基因突变主要研究其突变序列与致癌功能的关系及异常激活的肿瘤信号通路，评价突变位点对于小分子药物结合（对于



细胞表面分子也将进行相关抗体的效应评价研究) 或对肿瘤免疫原性的影响; 对致抑癌基因功能缺失的突变则主要研究其基因功能及下游激活癌基因通路和靶点在肿瘤诊断和个体化治疗中的价值。

#### **课题 4. 肿瘤分子分型和个体化治疗方案研究与评价**

本课题将对已经明确具有肿瘤发生与肿瘤生物学功能的肿瘤驱动基因及相关突变进行肿瘤分子分型和个体化治疗应用价值的评估与验证。本课题将在临床病理、检验、放疗、化疗等多学科的合作下进行候选基因的回顾性与前瞻性临床应用价值评价与验证, 各项涉及临床样本和患者的试验均将在严格的伦理学标准下进行。

本课题将针对具有肿瘤标志意义的候选基因及相关分子建立规范化的临床检测方法, 大力研发新的组织学检测和液体活检技术及检测指标, 在临床肿瘤组织、患者血清、排泄物等样品中检测标志性的肿瘤细胞(循环肿瘤细胞)、肿瘤相关基因突变、蛋白产物异常、特征性核酸(ctDNA、microRNA 等)及代谢物异常等, 评价特征性分子谱与肿瘤传统病理学及检验指标和临床数据之间的关系, 建立新的服务于肿瘤早期诊断和治疗方案选择的分子分型标准与临床检测试剂盒产品; 对于有治疗靶点意义的驱动基因突变或关键信号通路节点探索对其进行干预的小分子药物, 并与现有药物疗效对比, 发现新的个体化治疗靶点和药物研发原型; 根据新的分子分型特征对已有的小分子药物进一步筛选适用遗传背景的人群, 提高其在特定肿瘤患者人群中的有效率; 寻找逆转现有传统治疗耐受或靶向治疗耐受(化疗、放疗等)的分子干预方案; 加强现有治疗方案和新个体化治疗方案的数据积累与患者随访, 完善临床数据库。

##### **创新点 1: 肿瘤研究模型和系统评价平台**

本项目将建立多种肿瘤驱细胞模型、动物模型和系统评价平台用于肿瘤驱动基因筛选、基因功能研究和个体化治疗效果评价。本项目涉及液体活检分析、疗效分析、候选基因分子功能验证、外环境与内环境相互作用等多层次、多角度的前沿研究, 这些研究所设计的细胞模型、动物模型与系统评价平台将是“肿瘤驱动基因筛选—基因功能探索—治疗价值评价—个体化治疗评估”整个医学问题解决过程研究的宝贵资源, 在很多方面具有不可替代性。

#### **创新点 2：样本资源与大数据积累**

本项目研究涉及肺癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、结肠癌等在内的多种常见肿瘤类型，且涉及样本数量较大、样本采集质控严格，是肿瘤基础与临床研究中不可多得的宝贵资源库。研究结果将产生肿瘤相关的大量组学信息和基因功能信息、药物靶点信息，是肿瘤大数据研究的重要参考信息和验证信息来源，将作为肿瘤研究领域生物学信息和大数据资源的重要补充，具有自主知识产权。

#### **创新点 3：重要的肿瘤驱动及标志基因**

本项目的重要研究内容之一为筛选与探索肿瘤驱动基因，研究将获得一系列经过初步验证的肿瘤驱动基因和标志基因，这些基因将来源于个体基因组、肿瘤基因组、体液活检等，包括编码 RNA、LncRNA、cirRNA 等多种类型分子的基因序列以及相关产物。其中重要的肿瘤驱动基因将产生新的药物治疗靶点并为监测肿瘤疗效和复发提供重要的应用价值。对这些基因功能的探索将发现新的肿瘤调控机制，完善现有的肿瘤调控网络，具有理论创新性。

#### **创新点 4：新的肿瘤分子分型模型**

本项目研究中发现的新的肿瘤驱动基因以及新的标志物与肿瘤临床和病理特征相结合分析，将在多种肿瘤分子分型的模型。对这些分子分型模型的成功验证将是对现有肿瘤病理分型标准的重要补充，大大推进相关肿瘤的临床治疗方案选择并提高患者的预后。对于尚无分子分型标准的肿瘤，研究结果将为这些肿瘤的分子分型提供重要的参考；对于已经有分子分型的肿瘤，研究结果可能为这些分型标准提供重要的补充和细化。新分子分型标准的建立将极大改善肿瘤治疗的疗效和患者的预后。

#### **创新点 5：肿瘤个体化治疗新靶点和新方案**

本项目中对新的肿瘤驱动基因的深入挖掘与研发将产生新的肿瘤个体化治疗靶点，为后续抗肿瘤药物的研发提供坚实的基础。对于基因功能与放疗、化疗敏感性的研究将为相关肿瘤的治疗提供更加优化的新治疗方案。产生新的靶向治疗靶点和新治疗方案是本项目的出发点与回归点，是精准医学的精华所在。本项目是在国际研究前沿的基础上进行的，这些研究结果将具有前沿突破

性，并且具有自主知识产权，有望补充相关肿瘤的治疗指南与规范。

（三）项目总体考核指标及测评方式/方法（分3年和5年分别阐述，限800字以内。包括科学研究、人才培养、国际合作、体系建设、转化应用和科学普及等方面，应有量化指标，可考核，可比较，可追溯）。

本项目实施3年将建立起食管癌为主的常见肿瘤标本库（包括肿瘤家系）以及相关的临床数据库，主要涉及癌种的标本量分别超过200例，初步发现一系列候选肿瘤驱动基因，建立相应小鼠原位肿瘤模型，初步建立待验证的肿瘤分子分型标准和个体化治疗方案，在国际期刊上发表论文120篇以上，申请专利24项以上；参与研究的青年研究骨干获得国家级或省级人才计划2-3人，培养研究生120人以上；邀请国际学者来华交流或本项目骨干出国交流各60人次以上；在本项目内建立起数据交流与总结评价机制；通过公共媒体平台和自媒体平台途径宣传科研成果和抗癌科普20次以上；

本项目实施的5年期将建立从标本库—基因发现与功能验证平台—药效学评价平台—分子分型与个体化治疗方案评价平台的较完整的系统化肿瘤研究体系，发现一批肿瘤发生发展相关的基因异常，构建10种以上的药物耐受或敏感的肿瘤细胞系和多种肿瘤模型，从候选基因中鉴定2-3个具有分子分型或治疗靶点意义的关键肿瘤驱动基因，其功能与机制相关的研究成果将在国际期刊发表论文200篇以上，并申请相关专利40项以上，建立或评价可用于肿瘤分子标志物检测的试剂盒或方法5个以上；在以食管癌为主的1-2种常见肿瘤中建立新的分子分型（或亚型分型）标准和2-3种新的个体化治疗方案；部分相关分子分型标准或个体化治疗方案成为国际或针对中国种族人群的肿瘤分型和治疗指南的参考建议。本项目的顺利实施将产生相关领域的国际前沿研究成果，参与研究的青年研究骨干申请国家级和省级人才计划3-5名，预计



培养博士研究生和硕士研究生 200 名以上。

在中国医学科学院项目管理政策的基础上，项目将设立内部管理和组织制度，每年提交《年度成果总结报告》，于第二年度结束邀请相关领域专家进行中期总结并向各骨干研究团队反馈调整意见，于项目第五年度组织结题总结会并提交《项目结题报告》。结题后对相关数据继续发表论文、申请专利和参与成果评奖。

（四）任务分解：

序号	任务名称	承担单位	主要内容	3 年总体考核指标	5 年总体考核指标	分年度考核指标	负责人	参加人员	2016 年经费（万元）
1	驱动基因发现	中国医学科学院肿瘤医院；中国医学科学院北京协和医院；	肿瘤体细胞驱动基因的研究；肿瘤易感基因的研究；多种肿瘤的标志基因研究	发现若干潜在的肿瘤驱动候选基因和标志基因，其中的数个具有重点深入研究和评估的前景；发现若干肿瘤易感基因与治疗敏感性或毒性相关的基因；发表 SCI 论文>30 篇；申请专利>4 项；培养研究生>30 名；	发现几个经验证后的肿瘤驱动基因或新的肿瘤驱动基因作用机制；发现若干明确也肿瘤放疗、化疗疗效及副作用、肿瘤患者预后相关的基因；发表 SCI 论文>50 篇；申请专利>8 项；培养研究	第一年度：收集 5 种以上类型肿瘤患者血液标本和肿瘤组织标本，每种肿瘤收集病例数>50 例；发表 SCI 论文>10 篇；培养研究生>10 名； 第二年度：继续收集相关组织标本至>100 例；获得前期收集标本进行初步检测，进行质控和预实验；发表 SCI 论文>10 篇；申请专利>2 项；培养研究生>10 名； 第三年度：对收集的标本进行检测分析，获得初步的候选肿瘤驱动基因和标志基因；发表 SCI 论文>10 篇；申请专利>2 项；培养研究生>10 名； 第四年度：对标本检测分析得到的候选基因进行可靠性验证和深入的生物信息学分析，得到经验证的肿瘤驱动基因和标志基因；发表 SCI 论文>10 篇；申请专利>2 项；培养研究生>10 名；	焦宇辰	孙燕 王成锋 王绿化 吴令英 徐震纲 李宁 王贵齐 焦宇辰 陈杰 张太平 朱兰 周道斌 毛一雷 白春梅	700

						生>50 名；	第五年度：对候选肿瘤驱动和标志基因进行验证的同时，撰写总结相关材料以进行文章发表或专利申请；发表 SCI 论文>10 篇；申请专利>2 项；培养研究生>10 名；				
	2	驱动基因验证	中国医学科学院肿瘤医院；中国医学科学院医药生物研究所；	候选基因的肿瘤细胞生物学功能；在动物模型和人群组织或血液样本中评估基因相关试剂盒的应用价值；	对候选肿瘤驱动基因和标志基因中的重点基因进行功能研究，发现新的基因调控机制；研发几个检测在临床样品和实验动物中和和实验动物中评估候选基因相关的研发产品；发表 SCI 论文>30 篇；申请专利>4 项；培养研究生>30 名；	明确验证 10 个以上候选基因的肿瘤生物学功能；发表 SCI 论文>50 篇；申请专利>8 项；培养研究生>50 名；	第一年度：获得肿瘤驱动基因的研究资源，包括细胞系、基因表达干预载体、建立相关动物模型；发表 SCI 论文>10 篇；培养研究生>10 名； 第二年度：在细胞水平评估肿瘤驱动基因的分子生物学功能和表型；发表 SCI 论文>10 篇；申请专利>2 项；培养研究生>10 名； 第三年：在动物水平验证肿瘤驱动基因的生物学功能与表型；发表 SCI 论文>10 篇；申请专利>2 项；培养研究生>10 名； 第四年：在肿瘤组织标本中或人群标本验证驱动基因相关的生物学功能和表型；发表 SCI 论文>10 篇；申请专利>2 项；培养研究生>10 名； 第五年度：完善以上结果，总结撰写资料，发表论文，申请专利，组织成果验收和推广；发表 SCI 论文>10 篇；申请专利>2 项；培养研究	钱海利	陆士新 宋咏梅 钱海利 吕宁 蔡建强 王明荣 赵心明 齐军 赵晓航 肖汀 马洁 何红伟	600	



						生>10 名；				
3	分子机制研究	中国医学科学院基础医学研究所；中国医学科学院肿瘤医院；	肿瘤驱动基因和标志基因的机制探索与验证	发表 SCI 论文>30 篇；申请专利>4 项；培养研究生>30 名；	发表 SCI 论文>50 篇；申请专利>8 项；培养研究生>50 名；	第一年度：获得研究肿瘤驱动基因的相关资源，包括细胞系、小鼠、专用试剂和常规试剂、仪器等；培养研究生>5 名； 第二年度：筛选具有明确肿瘤相关表型的驱动基因；发表 SCI 论文>10 篇；申请专利>2 项；培养研究生>10 名； 第三年度：对具有显著表型的肿瘤驱动基因进行调控机制研究；发表 SCI 论文>10 篇；申请专利>2 项；培养研究生>10 名； 第四年度：发现驱动基因的潜在治疗靶点，发表 SCI 论文>10 篇；申请专利>2 项；培养研究生>10 名； 第五年度：对肿瘤驱动基因的机制设计相关的药物，进行靶向治疗的研究、发表 SCI 论文>10 篇；申请专利>2 项；培养研究生>10 名；	张宏冰	张宏冰 强伯勤 王琳芳 史娟 刘芝华 姜伟 高燕宁 黄常志 徐宁志 汪红英 丁芳 谭文 周红红	660	
4	个体化治疗	中国医学科学院肿瘤医院；	肿瘤驱动基因和易感基因相关的个体化治疗方	发表 SCI 论文>30 篇；申请专利>4 项；培养研究生>30	发表 SCI 论文>50 篇；申请专利>8 项；培养研究	第一年度：收集个体或肿瘤的组织标本，通过研究发现若干肿瘤驱动基因和易感基因；发表 SCI 论文>10 篇；培养研究生>10 名； 第二年度：建立相关基因对肿瘤分子分型和个	石远凯	王建祥 肖志坚 石远凯 王翔	450	

		疗	中国医学科学院血液病医院 (血液学研究所)	案探索与评估	名；	生>50 名；	<p>体化治疗评估的模型；在组织标本中回顾性验证分子分型和个体化治疗方案的应用价值；发表 SCI 论文&gt;10 篇；申请专利&gt;2 项；培养研究生&gt;10 名；</p> <p>第三年度：对已明确具有分子分型和个体化治疗指导价值的方案进行实验研究、完善临床前试验数据；发表 SCI 论文&gt;10 篇；申请专利&gt;2 项；培养研究生&gt;10 名；</p> <p>第四年度：对明确有临床研发和应用价值的分子分型和个体化治疗方案申请临床试验批件；发表 SCI 论文&gt;10 篇；申请专利&gt;2 项；培养研究生&gt;10 名；</p> <p>第五年度：对已获得批文的试剂盒、分子分型和个体化治疗方案推动其开始临床试验，为后期的进一步研发和应用奠定一个良好的开端；发表 SCI 论文&gt;10 篇；申请专利&gt;2 项；培养研究生&gt;10 名；</p>		高树庚 陈照丽 李晔雄 王锡山 李国辉		
--	--	---	--------------------------	--------	----	---------	---	--	---------------------------------	--	--

(五)主要示范或产业化内容:请填写项目预期示范或产业化成果的名称和内容、范围和程度等。(限 800 字)

本项目预期产生的示范或产业化成果:

1、从肿瘤基础研究到临床评价系统平台的建立及推广应用

本项目将组织和完善从肿瘤基础研究到临床转化的系统评价平台,是系统化有机组织与整合起来的肿瘤研究人力资源、样本资源与设备资源,该平台的建立和研究模式不但为其他肿瘤的研究提供较好的借鉴作用,还可以直接服务于北京市甚至全国的肿瘤研究工作。

2、肿瘤驱动基因资源数据的共享

本项目将在有效知识产权保护措施的基础上,对项目实施中发现的一系列驱动基因资源数据进行共享,推动相关基因功能的研究与评价,期望尽早产生推动临床实践的成果。本资源的共享将在本领域中产生国际范围内的影响,进一步丰富肿瘤基因资源数据库。

3、肿瘤相关标志性分子检测的试剂盒与技术方法

本项目将产生若干肿瘤相关标志性分子的检测试剂盒以及相关技术方法,这些通过严格评价认为有效的试剂盒和技术方法将进一步推广至国内肿瘤诊治领域与机构,并有可能推广至国际范围,不但较好地服务于肿瘤诊治事业,还能产生较好的卫生经济学效益。

4、肿瘤分子分型标准和个体化治疗方案的建议与推广

本项目的顺利实施将在某些肿瘤类型中产生新的分子分型标准(或亚型分型)和个体化治疗方案,这些方案首先将在本项目团队的范围内有效地指导临床诊断与治疗实践、推动团队单位的临床诊疗水平。鉴于本研究团队处于国内的领先机构与平台,优化后的方案还能进一步推广和辐射至国内其他肿瘤诊治机构,促进国内肿瘤临床实践的发展。个别有重大临床意义的方案将建议推广进入国际肿瘤治疗指南或国内肿瘤治疗共识,在更大的范围发挥更大的影响力。

项目组还将时刻与临床医生及患者沟通交流,宣传科研成果,普及科普知识。本项目中多个骨干为临床和/或科研领域著名专家,经常参加义诊等公益活动,以及“我是大医生”、“养生堂”等宣传活动,本项目的研究成果有



机会由这些专家通过电视、网络、广播等媒体得到充分和深入浅出的介绍，起到科普效果。最终使实验室科研成果走出实验室，完成成果转化应用，得到临床医生与患者的认可，为中国癌症患者的精准诊疗服务。

### 三、预期成果

#### （一）项目成果的呈现形式与描述（限 500 字以内）

**数据发表与共享：**本课题预期发现一批新的肿瘤驱动基因和标志基因，详细研究数据将以科技论文的形式发表于国内外权威学术期刊，更多的基因资源数据将提交至国际权威数据库。这些数据展示将有助于突出本项目团队和我国在相关科学领域的国际地位，并在某些领域进入国际前沿和领先地位。

**申请专利：**对有进一步应用价值的基因及其机制、创新性研究模型、形成的新的分子分型标准、新的检测试剂盒、新的治疗方案和治疗药物等将以国际、国内专利的形式申请知识产权保护并推动其研发产业化。自主知识产权的产业化研发不但将推动我国肿瘤治疗事业的进步，还将产生巨大的卫生经济效益。

**成果登记和评奖：**对于项目中产生的重点成果将进行登记和评奖，作为项目成果创新性和应用价值的进一步肯定，并为后续研发打下基础。

**应用型成果推广：**本项目产生的应用型成果包括相关分子检测试剂盒、新的分子分型标准和个体化治疗方案等，这些应用型成果将依靠本团队机构在国内肿瘤领域的排头兵作用有效地辐射至全国肿瘤诊治机构，同时本项目还将利用合理的科学机制和商业机制推广这些应用型成果，使其能够有效地、尽快地产生社会效益和经济效益。

**人才培养：**本项目首席科学家和参加人员绝大多数为本领域的优秀青年科学家和临床医学家，通过本项目的执行能够积累肿瘤基础和临床研究的经

验，推动其在各自专业领域的成长，预期本项目将产生高层次的医学研究和临床实践人才，并加强本团队在相关领域内的国际交流与合作。同时本项目的执行还将培养大批的博士后人员和研究生，培养其独立的科学探索能力。项目的研究内容和经验将成为他们的宝贵知识财富。

（二）项目成果的预期经济、社会效益（限 500 字以内）

本项目将发现一系列肿瘤驱动基因和标志基因、新的治疗靶点、新的分子分型标准、新的治疗方案、新的检测试剂盒、甚至新的个体化治疗药物等自主知识产权，这些自主知识产权的商品化或转化都将带来直接的经济效益。这些研究成果成功转化至临床将带来潜在巨大的经济效益，并与国外同类产品竞争，增加我国医疗和医药产品的国际竞争力，繁荣我国卫生经济市场。本项目的研究结果在理论上的进步有助于推动人们对生命和疾病本质的认识以及肿瘤研究事业的长远发展，并奠定我国在相关领域的国际地位；本项目的理论进步产生的经济效益主要表现为间接经济效益。

在社会效益方面，肿瘤研究是最前沿与深入的疾病研究领域之一，是一个国家的医学研究实力的重要体现，因此本项目推动的肿瘤研究事业进步将继续提高我国的科技创新能力和综合国力。项目产生的直接结果是推动肿瘤治疗的临床实践，通过合理干预提高肿瘤的治愈率和生存率，同时降低治疗费用。这些进步将降低肿瘤疾病给患者、家庭和社会带来的巨大心理压力和社会压力，增强人民对我国卫生事业的信心，保障我国社会稳定、和谐发展。

## 四、研究方案

(一) 拟采取的研究方法、技术路线及其可行性分析(技术路线可以图表形式显示, 限 2000 字以内)。

### 研究方法:

**研究样品的制备:** 本项目的研究样品有肿瘤组织、肿瘤细胞、基因组 DNA、RNA、血清、尿液等, 这些样本的获取大部分有较成熟的技术, 对于样本制备难度较高的循环肿瘤细胞与 DNA 和微小 RNA 等将针对样本的特点优化建立起标准的样本制备流程, 作为本项目研究的样本制备操作和质控标准。

**研究样品的组学检测:** 本研究将首先依赖于以基因组学测序为代表的多种组学研究技术, 包括全基因组测序、全外显子测序、靶向测序、转录组测序以及多种蛋白质谱和代谢质谱技术等, 这些技术平台已经有较成熟的应用方案与策略, 将主要在国内信誉度较高的测序和检测中心进行。本项目实施中的重点在于选择适合研究目的的患者人群和临床标本, 并执行严格的质控标准, 使产生的数据准确、可靠。

**细胞与动物模型的建立:** 本研究中将针对候选基因建立一系列相关细胞系与动物模型。特异基因特征的细胞系建立将采用瞬时或稳定基因过表达或敲降/敲除技术调控目标基因的表达, 这些技术包括以核酸片段或以质粒/病毒为载体的编码序列过表达、RNAi、Crispr 技术。这些技术均已经是细胞生物学和分子生物学的常规方法, 不存在技术瓶颈, 研究中要注意设置完整的对照组、确认干预靶点的准确性和排除脱靶效应。本项目将建立多种肿瘤动物模型, 包括基因过表达或敲除的基因修饰动物、肿瘤自发模型、肿瘤诱发模型、裸鼠移植瘤模型和 PDX 肿瘤模型等。本项目在这些动物模型的建立和研究方面已经有较好的基础, 这些工作主要在本项目团队的实验室内完成。

**驱动基因功能和分子机制研究:** 对基因功能和机制的研究属于实验室水平的基础研究。本团队整合了以肿瘤医院为主的国内顶级肿瘤研究综合团队, 有较成熟的基因功能和分子机制的评价方法, 细胞生物学方法包括肿瘤细胞生长、侵袭与转移、程序性死亡、耐药等, 分子生物学方法包括多种基于 PCR 方法的基因扩增技术、基于 Western blot 的蛋白检测技术、基于组织病理学的分子染色技术、基于生物化学反应的代谢物检测技术等。实验中将用到各

种观察显微镜和共聚焦显微镜、显微切割设备、流式检测和分选设备、高内涵分析设备、小动物成像设备等，本研究团队有完善的实验设备和成熟的应用技术，无技术瓶颈。本项目中要重点关注基因的肿瘤相关功能、可能药物分子的选择与分子靶点的干预效应评价。

**分子分型与个体化治疗评价研究：**本部分研究中将对以上研究产生的有潜在临床意义的候选基因或分子进行临床研究与评价。对于分子分型研究，将采用优化的组学检测技术和分子生物学检测技术（或针对新的候选检测分子设计的新的检测试剂盒、方法和体系），从组织形态学检测和体液检测等层次对候选基因或分子在临床标本中进行验证；将采用回顾性研究和前瞻性研究评价相关分子对于肿瘤分子分型的价值，作为对传统病理学诊断的补充。对于个体化治疗方案的评价将严格在伦理委员会的指导下进行，也将分别采用回顾性研究和前瞻性研究的方法，评价新的治疗方案在具有特征性驱动基因异常的患者人群中的疗效。本项目主要团队所在单位为国家肿瘤临床研究中心，具有完善和系统的临床评价流程 and 标准。

### 技术路线



### 食管癌研究部分：

#### 1. 食管癌多组学特征研究



- 1) 将本项目前期在食管癌中获得的各种组学数据进行汇总，分析单一组学分子改变与食管癌复发转移、不良预后、治疗敏感性的相关性；利用生物信息学技术，整合不同类型组学数据，分析多组学数据与上述临床问题的相关性；
- 2) 选取具有相关性的分子变化，在 300 例病例中进行基因突变、转录表达、以及蛋白组织芯片检测；分别验证单一组学和多组学数据中与复发转移、不良预后、治疗敏感性的相关性；
- 3) 提取所有具有相关性的组学数据，绘制与食管癌复发转移、不良预后和治疗敏感性相关的多组学特征。

## **2. 食管癌关键分子改变的调控关系研究**

- 1) 针对食管癌中的关键分子改变，提取出关键分子相关的信号通路和相互作用分子；分析关键分子改变之间的网络调控关系；以发现的异常信号通路分子为节点，构建食管癌关键分子改变相互作用调控网络；
- 2) 深入研究关键分子改变与其它成分之间的相互作用及其调控关系，进一步利用体外体内实验进行验证，揭示关键分子改变的相互作用及其与食管癌发生发展的关系。
- 3) 在食管癌标本中检测发现的分子改变，获得在食管癌辅助诊断、预后判断方面比单个关键分子更优的分子。

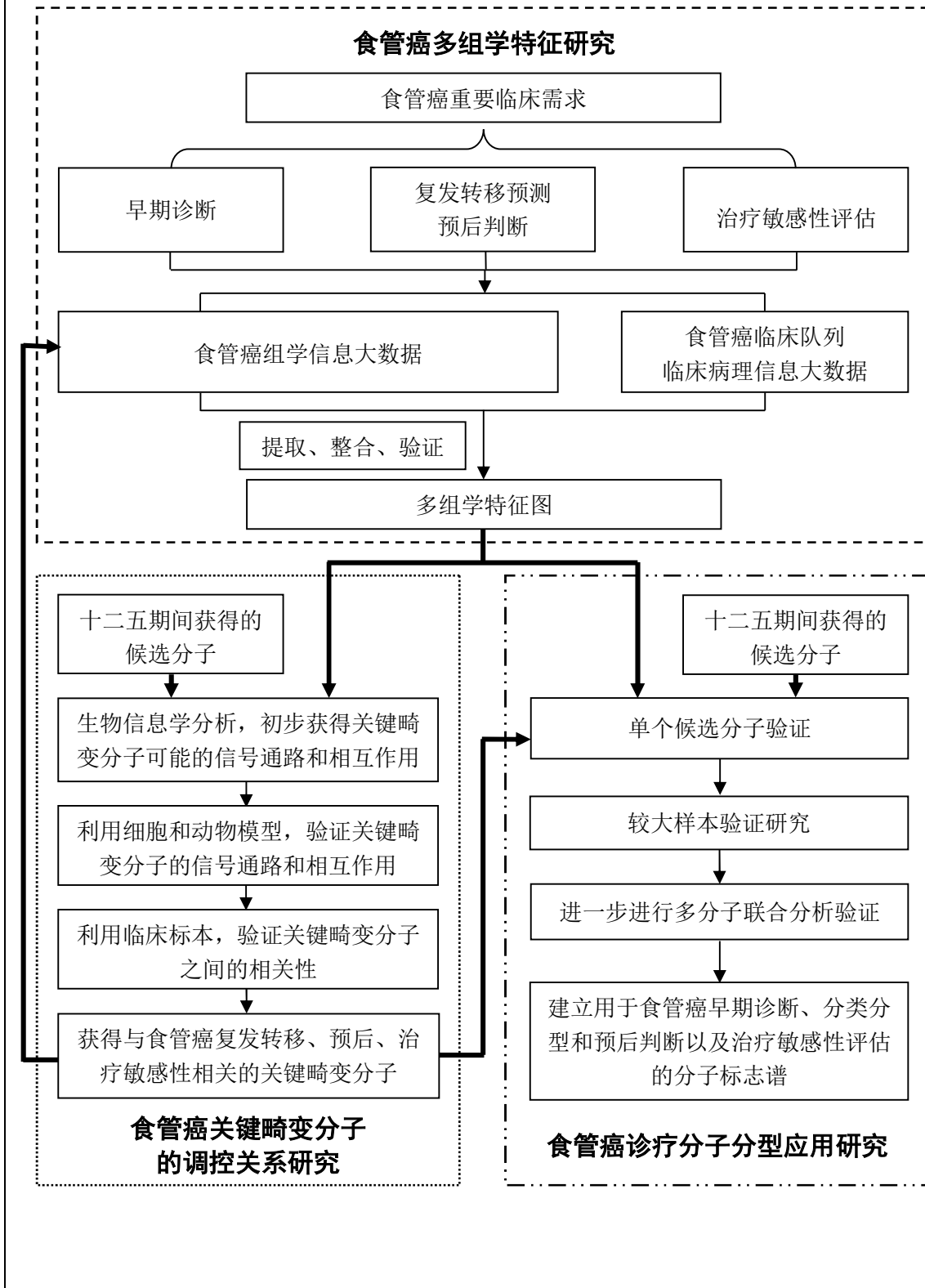
## **3. 食管癌诊疗分子分型应用研究**

- 1) 在 300 例具有随访信息的食管癌标本中进行检测，获得单个候选分子对于食管癌分型的敏感性和特异性；将不同类型候选分子进行联合分析，初步获得敏感性和特异性高的分子标志谱；
- 2) 进一步利用样本进行验证，最终获得可用于食管癌精确分型、预测复发转移和判断预后、以及评估治疗敏感性的分子标志物组合。

## **4. 食管癌诊疗分子标志物研究**

- 1) 在 100 例食管癌血液标本中检测循环肿瘤细胞（CTC）的数目，分析不同分期食管癌患者 CTC 数目的分布规律，探讨 CTC 在食管癌诊疗中的价值。同时研究 CTC 变异与原发性肿瘤变异的关联性，探讨 CTC 在指导治疗中的价值。
- 2) 在不少于 300 例的食管癌患者血液中检测新的候选分子标志物的表达水平，发现更多能用于食管癌诊断、预后判断的分子标志物。

## 技术路线



## 可行性分析

1、本课题依托于中国医学科学院基础研究所、中国医学科学院肿瘤医院和分子肿瘤学国家重点实验室等研究平台，集中了目前从事肿瘤学、细胞生物学、生物化学、分子生物学、内科学、外科学、病理检验影像诊断等研究的优势科研团队，其中，各课题负责人都是本领域的专家，有很好的前期工作基础，在各自的领域都有很好的研究工作积累，掌握了前沿的研究方法。在临床组织样本收集、研究技术、仪器使用、后勤管理等方面均为本研究内容的执行提供了强大的平台支撑。

2、本项目组团队建立了基于全基因组测序、全外显子测序、转录组测序等高通量测序和分析技术平台。在肿瘤标本处理、DNA/RNA 提取、测序文库构建、生物信息分析、从测序结果中凝练科学发现等方面具有丰富的经验。完成了食管癌、肝癌等多种肿瘤的基因组测序研究，发现多个重要驱动基因，并研究其机制，在 Nature, Nature Genetics 等期刊发表多篇研究论文，为后期研究打下了扎实的数据和理论基础。

3、本项目在样本制备、细胞生物学和分子生物学研究和分子分型和个体化治疗方面均有较好的前期积累，有大量的研究样本和疾病组织资源；已经建立了一些定点基因敲除的细胞系和针对目标基因群的小型基因组敲除文库，无论在理论和操作上均积累了相应的经验。本项目已建立各类动物模型，包括多种小鼠自发成瘤模型、肿瘤诱发模型、肿瘤移植瘤模型等，为基因功能和个体化治疗的评价提供了重要保证；

4、申请人团队整合了多学科的基础医学和临床医学专家，能够根据临床诊疗中的需求凝练出科学问题，与基础研究科学家密切合作，选择适合的患者人群和组织样本进行研究。申请人团队成员之前已完成多个组学研究项目并找到标志性基因突变的线索，根据这些驱动基因的突变能够通过分析和验证得到食管癌等肿瘤的分子分型，有可能产生对本领域实践有巨大推动作用的肿瘤分子分型和个体化治疗新方案，在某些领域上突破现有研究和实践的瓶颈。

(二) 国际合作与交流方案(包括“引进来”和“走出去”,限800字以内)。

本项目将本着互惠互利、合作共赢的原则,以“引进来”和“走出去”策略,开展多层次的国际交流。项目的合作对象为国际知名大学或学术机构中的知名教授,包括一些国际肿瘤研究领域的知名教授,本项目拟开展**双方交流与密切合作的国际机构和教授有:**

美国霍普金斯大学 Bert Volgestein 教授

英国路德维格癌症研究所英国牛津大学分所所长卢欣教授

美国俄亥俄州立大学 Robert J. Lee 教授

哈佛大学医学院的 Li Chai 教授

杜克大学免疫学院 Youwen He 教授

斯坦福大学的 Zehnder 教授

国际胰腺学会(IPA)美国胰腺癌协会(APA)前任主席 Saluja 教授

.....

**拟参加的国际交流会议有:**

ASCO 年会

ESMO 年会

北美放射学年会(RNSA)和欧洲放射学年会(ECR)

国际胰腺学会(IPA)年会

欧亚结直肠外科会议

美国国际外科医师论坛

ASCRS 年会

世界内镜与腹腔镜大会

.....

**拟国内外交流的主要形式有:**

项目内容的合作研究

双方教授互访交流、讲座

参加国际会议短期交流

项目研究骨干或学生到国外研究机构进行培训

.....



拟与国外交流的主要内容有：

肿瘤基因组学技术与分析进展

肿瘤发生的理论模型进展

肿瘤领域的 RNA 研究进展

肿瘤检测标志物研究进展

肿瘤液体检测进展

肿瘤分子分型研究进展

肿瘤个体化治疗研究进展

肿瘤药物研发策略进展

.....

预期 5 年间将邀请国外专家不少于 100 人次，项目组专家出国交流不少于 100 人次。

## 五、年度计划

	预期目标及考核指标(限 300 字)	考核方式(限 100 字)
第一年	收集 5 种以上类型肿瘤患者血液标本和肿瘤组织标本，每种肿瘤收集病例数>50 例；发表 SCI 论文>10 篇；申请专利>1 项；培养研究生>20 名；	提交《项目进展年度报告》 年度总结会 (第一年大部时间已过，可与第二年合并)
第二年	继续收集相关组织标本至>100 例；获得前期收集标本进行初步检测，进行质控和预实验；发表 SCI 论文>40 篇；申请专利>8 项；培养研究生>50 名；	项目中期报告 项目中期讨论会议 向各研究团队反馈《项目中期讨论反馈意见》

	预期目标及考核指标(限 300 字)	考核方式(限 100 字)
第 三 年	对收集的标本进行检测分析，获得初步的候选肿瘤驱动基因和标志基因；发表 SCI 论文>50 篇；申请专利>10 项；培养研究生>10 名；	年度总结会 提交《项目进展年度报告》
第 四 年	对标本检测分析得到的候选基因进行可靠性验证和深入的生物信息学分析，得到经验证的肿瘤驱动基因和标志基因；发表 SCI 论文>50 篇；申请专利>10 项；培养研究生>50 名；	年度总结会 提交《项目进展年度报告》
第 五 年	对候选肿瘤驱动和标志基因进行验证的同时，撰写总结相关材料以进行文章发表或专利申请；发表 SCI 论文>40 篇；申请专利>8 项；培养研究生>50 名；	项目结题报告会 项目结题报告 组织成果报奖事宜

## 六、项目管理与合作机制

(一) 项目组织方式和管理机制、产学研结合、创新人才队伍的凝聚和培养等, (限1000 字以内)。

本项目整合了中国医学科学院基础医学研究所、肿瘤医院、北京协和医学、血液病研究所的优势基础和临床的研究资源, 集中了具有前沿科学视野的优秀中青年科学家, 具有很强的科学创新能力。研究内容涉及“肿瘤驱动基因筛选—基因功能探索—治疗价值评价—个体化治疗评估”这一科学问题中的各个环节和系统性评价平台, 具有国际前沿性。项目实际中国医学科学院组织下的首席科学家负责制, 设立项目秘书组和运行机制, 定期进行讨论和检查。项目充分应用了本项目组所发展的新技术、新方法, 实现资源共享、技术联手。围绕总体研究目标, 组成四个研究板块, 认真做到结果互通、数据开放互补, 并倡导对外合作, 包括国内、国外技术优势机构的协作攻关, 确保项目的顺利实施。

项目将依托于研究内容的实施, 实现产学研的有机结合。项目研究内容主要在首席科学家和各研究骨干的指导下由临时聘用人员、博士后、研究生完成, 项目实施的过程对于研究指导人员和研究执行项目实施的研究生都是一次深度和广度的学习过程。项目执行中定期讨论与总结进一步提高研究者的执行与思考能力。对项目执行中具有突出创新成果的研究人员给予鼓励与支持, 加强重点人才培养。项目结合了基础与临床的科学问题, 着眼于解决临床实践中的困难, 并将全力推动有应用前景的研究成果进入产业化研发过程, 在此过程中继续筛选具有深度研发的项目。因此, 本项目将是一个产学研深度结合的研究实践。

针对项目实施可能产生的肿瘤相关驱动基因知识产权与相关治疗策略, 项目组将在项目承担单位中国医学科学院肿瘤医院的统筹下以文章发表、专利申请等形式公开研究结果和数据, 对于研究中采购的大型仪器平台纳入整体管理和核算对社会公开服务, 对于研究中产生的相关材料和信息按照国际惯例进行分享, 并就项目产生的主要结论、重点成果、重要研究经验以公开发表、学术会议、科普宣传等多种形式进行社会共享, 以期早日产生能够应用于临床实践的诊断和治疗方法。

项目的承担和参与单位承诺提供研究空间、科研设备和技术平台支持本项目的顺利实施和完成，包括提供科研管理、实验平台、财务核算、水电等支持条件。另外，项目承担和参与单位承诺推动科技成果的专利申请、转化应用和产业化等过程，以尽快惠及社会和肿瘤预防、早诊和临床治疗。

本项目的组织单位中国医学科学院将为本项目执行过程中的组织与管理事宜提供全面的解释与咨询支持。

（二）知识产权对策、成果管理及合作权益分配（限 500 字以内）。

本项目成果产生的知识产权和成果将在中国医学科学院的统一政策指导下、由各参与单位和研究者间协调保护与支配。首先将对有研发价值的成果申请国际和国内专利保护、对突出的研究成果申请成果鉴定及评奖。重点保护具有深度研发价值的基因靶点、检测试剂盒、分子分型标准、个体化治疗方案，以推动其后续研发并保障我国的知识产权、保障相关研究者的权益。项目产生的科学数据在申请专利之外将以研究论文和会议论文的形式发表和共享。项目产生的各项成果均纳入国家和相应承担单位的成果登记系统。

项目结果发表、申请专利、成果报奖时应保障相关内容的承担单位和承担人以及执行者的署名权益。项目支持下由多个课题组产生的知识产权由相关方协议分配其权益，应当考虑各单位和研究者在合作中所提供的人力、资金、仪器、设备、情报资料等物质条件多少等因素。拥有专利权的任一单位可以在非商业前提下单独实施该专利，但为满足商业目的而实施该专利必须获得专利权的其他共有人的书面同意，并明确由实施此专利所获得的收益在各单位的分配。

（三）风险分析及对策（包括潜在的技术风险、市场风险、政策风险，实施过程中的制约因素等，以及相应对策措施，限 500 字以内）。

研究中采用的技术主要为各实验室成熟建立的技术平台，对于肿瘤驱动基因和标志基因筛选研究存在的主要技术风险为在候选基因中筛选目标基因的科学性与准确性。这一问题的解决需要结合生物信息学分析和经验性验证来保障选择的准确性。对于基因功能和试剂盒的效应评价需要满足一定数量



的验证样本量并做好验证样本选择的质量控制，以尽量减小样本量和组内、组间差异带来的结果偏倚风险。分子分型研究的主要风险在于建立多指标的联合应用模型的准确性与临床验证的吻合性，这需要通过多指标联合建模的算法进行摸索、优化，并通过临床验证才能确认为分子分型模型的可靠性。研究产生的新个体化治疗策略需要在严格的临床试验基础上才能确认其疗效和推广价值。

减小项目成果转化中潜在的市场风险需要在转化实施前进行全面的科学性考察、市场调研，建立合理人员组织和管理模式与资金配给机制。有关项目成果转化中的市场风险将根据项目成果的具体内容具体分析、组织相关专家进行咨询并采取相应策略。

研究中的可能政策风险为项目支持资金的稳定性、国家和项目承担与参与单位的科技管理制度的调整等，此潜在问题将在遵守国家相关科研管理制度的基础上充分协商、努力争取，促进项目实施政策的稳定性与延续性，保障项目的顺利实施。

## 七、研究队伍

研究队伍总人数： 48 人		全时工作时间：1485 人月	
项目首席专家简介	<p><b>张宏冰</b></p> <p>美国宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania）医学院博士，哈佛大学医学院博士后、讲师。现任中国医学科学院基础医学研究所-北京协和医学院 中华医学基金会(CMB) 杰出教授，国家杰出青年科学基金获得者。主要研究 PI3K-AKT-mTOR 细胞信号传导通路的调节与肿瘤的发生，发现结节硬化症（TSC）肿瘤抑制基因 TSC1 和 TSC2 复合体是细胞生长激酶 mTOR 的抑制蛋白，揭示了 mTOR 活化是 TSC 的发病机理，提出 mTOR 抑制剂为其靶向治疗药物，为肿瘤的个体化治疗提供了依据。在 Cell、Nature、PNAS、J Clin Invest、Gastroenterology、AJRCCM、Gut、Autophagy、Cancer Res、Oncogene、Human Mol Genet、JBC 等学术刊物上发表论文，为 Elsevier 2014、2015 中国高被引学者（生化，遗传和分子生物学）。</p>		
项目共同首席专家简介	<p><b>刘芝华</b></p> <p>中国医学科学院肿瘤医院、国家癌症中心研究员，分子肿瘤学国家重点实验室副主任。北京大学本科、博士，美国华盛顿州立大学博士后，1997 年至今在现单位工作。国家杰出青年基金获得者，教育部长江学者特聘教授，教育部创新团队及科技部重点领域创新团队负责人，中国抗癌协会肿瘤病因学专业委员会主任委员。主持 973、863、国家自然科学基金重点项目及重点国际合作项目等。主要从事食管癌发生发展的分子机理研究，共发表 SCI 论文 68 篇，其中通讯作者 51 篇。被引用 3727 次，H 指数 35。</p>		

## 项目组成员（含首席/共同首席专家）

序号	姓名	性别	出生年月	职称	学位	所在单位	电话	证件号码	每年工作时间（月）
1	强伯勤	男	1939-09-11	研究员	博士	中国医学科学院基础医学研究所	1350106 6116	11010119390911401X	6
2	王琳芳	女	1929-11-03	教授	其他	中国医学科学院基础医学研究所	13910782852	110108192911036049	6
3	史娟	女	1975-09-29	研究员	博士	中国医学科学院基础医学研究所	010-69156430	110108197509296320	6
4	王明荣	男	1956-11-30	研究员	博士	中国医学科学院肿瘤医院	13501035696	340202195611302054	6
5	石远凯	男	1960-08-09	主任医师	博士	中国医学科学院肿瘤医院	13701251865	210102196008091811	6
6	蔡建强	男	1962-10-20	主任医师	学士	中国医学科学院肿瘤医院	13701135094	11010519621020049	6
7	孙燕	男	1929-02-01	主任医师	博士	中国医学科学院肿瘤医院	13901189564	110105192908010454	6
8	陆士新	男	1929-12-12	研究员	硕士	中国医学科学院肿瘤医院	13581658273	110101192912125014	6
9	高树庚	男	1966-02-11	主任医师	博士	中国医学科学院肿瘤医院	13801185056	37010219660211083X	6
10	徐宁志	男	1954-06-12	研究员	硕士	中国医学科学院肿瘤医院	13911267587	110105195406120498	6

11	徐震纲	男	1957-06-19	主任医师	学士	中国医学科学院肿瘤医院	13601080166	110108195706193719	6
12	李晔雄	男	1963-01-21	主任医师	博士	中国医学科学院肿瘤医院	13801103877	110105196301210416	6
13	王绿化	男	1958-07-21	主任医师	硕士	中国医学科学院肿瘤医院	13601283715	110105195807210451	6
14	王成锋	男	1962-05-15	主任医师	学士	中国医学科学院肿瘤医院	13811370062	110105196205150433	6
15	吴令英	女	1963-04-08	主任医师	博士	中国医学科学院肿瘤医院	13910865483	110105196304080469	6
16	吕宁	女	1955-12-20	主任医师	学士	中国医学科学院肿瘤医院	13701098338	110108195512204520	6
17	马洁	女	1965-10-04	研究员	博士	中国医学科学院肿瘤医院	13641202450	110106196510043948	6
18	王翔	男	1963-05-15	主任医师	硕士	中国医学科学院肿瘤医院	13801189130	110105196305050413	6
19	王锡山	男	1966-11-15	主任医师	博士	中国医学科学院肿瘤医院	13552367779	230103196611154813	6
20	赵晓航	女	1957-04-21	研究员	博士	中国医学科学院肿瘤医院	13911038444	640102195704210920	6
21	高燕宁	女	1952-02-17	研究员	博士	中国医学科学院肿瘤医院	13611011949	110105195202170506	6
22	姜伟	男	1961-06-09	研究员	博士	中国医学科学院肿瘤医院	18611730955	497252637	6
23	汪红英	女	1973-03-29	研究员	博士	中国医学科学院肿瘤医院	13810323259	132430197303290627	6
24	赵心明	男	1964-12-18	主任医师	学士	中国医学科学院肿瘤医院	13611202791	420104196412181618	6



25	李国辉	男	1965-06-03	主任药师	本科	中国医学科学院肿瘤医院	13910196981	110108196506035462	6
26	宋咏梅	女	1970-04-11	研究员	硕士	中国医学科学院肿瘤医院	13801060982	130105197004111823	6
27	钱海利	男	1975-10-01	副研究员	博士	中国医学科学院肿瘤医院	15801582907	130203197510011510	7
28	陈照丽	女	1974-11-13	副研究员	博士	中国医学科学院肿瘤医院	13683541863	12010419741113002X	7
29	肖汀	女	1977-09-03	副研究员	博士	中国医学科学院肿瘤医院	13810747793	22010219770903332X	7
30	李宁	男	1980-05-04	副主任医师	博士	中国医学科学院肿瘤医院	15601395554	110108197805041410	7
31	黄常志	男	1956-12-11	研究员	学士	中国医学科学院肿瘤医院	13910605190	110105195612110434	6
32	丁芳	女	1969-06-04	主管技师	学士	中国医学科学院肿瘤医院	15801502837	110108196906044229	8
33	齐军	女	1956-10-04	主任医师	学士	中国医学科学院肿瘤医院	13701118516	110106195610044222	6
34	王贵齐	男	1963-10-08	主任医师	博士	中国医学科学院肿瘤医院	13671229223	230103196310081374	6
35	焦宇辰	男	1977-4-30	研究员	博士	中国医学科学院肿瘤医院	18500611157	12010119770430251	6
36	谭文	女	1968-08-01	研究员	硕士	中国医学科学院肿瘤医院	13901239172	110106196808013020	6
37	周红红	女	1984-09-27	博士后	博士	中国医学科学院肿瘤医院	13699109276	13012319840927752X	8
38	陈杰	男	1955. 12	主任医师	博士	中国医学科学院北京协和医院	010-69159362	110101195512314039	6

39	张太平	男	1964-12-06	教授	博士	中国医学科学院北京协和医院	010-69156007	410111196412060519	6
40	朱兰	女	1964-03-30	主任医师	博士	中国医学科学院北京协和医院	010-69155016	320502196403301548	6
41	周道斌	男	1964-02-10	主任医师	博士	中国医学科学院北京协和医院	13901113623	110101196402104078	6
42	毛一雷	男	1964-03-01	主任医师	博士	中国医学科学院北京协和医院	13011079603	330203196403011817	6
43	白春梅	女	1964-12-21	主任医师	博士	中国医学科学院北京协和医院	13511071908	110108196412212261	6
44	王建祥	男	1963 年 6 月	主任医师	硕士	中国医学科学院血液病医院（血液学研究所）	022-23909120	12010119630619401X	6
45	肖志坚	男	1965 年 7 月	主任医师	博士	中国医学科学院血液病医院（血液学研究所）	022-23909184	430105196507073036	6
46	何红伟	男	1977-02-19	副研究员	博士	中国医学科学院医药生物技术研究所	010-83166673	430424197702190019	7

## 八、经费预算

预算科目	数额（万元）
合计：	2410.00
1. 设备费	111.80
2. 材料费	1330.73
3. 测试化验加工费	468.26
4. 燃料动力费	0.00
5. 差旅费、会议费、国际合作与交流费	91.87
6. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费	59.84
7. 劳务费	336.60
8. 专家咨询费	10.90
9. 其它	

财务处负责人签名：

财务处盖章：

## 九、附件

项目牵头单位和联合申报单位之间的科研协议或合同(协议或合同中应加盖所有协议签署单位的公章,并明确最终经费和任务分配)。

## 十、任务书签订各方意见及签章

中国医学科学院（甲方）：

法定代表人（签章）：

（公 章）

年 月 日

项目牵头单位（乙方）：

法定代表人（签章）：

（公 章）

年 月 日

项目首席专家（签字）（丙方）：

年 月 日

## 十一、共同条款

### （一）缔约各方的权利、义务

第一条 缔约各方均应共同遵守《中华人民共和国合同法》、《中华人民共和国著作权法》、《中华人民共和国专利法》、《中华人民共和国科学技术进步法》及《中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目管理办法》、《中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目经费管理办法》等法律和规定，严格遵守并认真履行本合同的各项条款，以及科研诚信的有关规定。

#### （一）甲方

甲方是中国医学科学院，应协调有关部门按合同约定提供研究经费。

甲方有权监督、检查合同履行情况。合同履行期间，甲方根据需要有权委派专家组或科技评估、监理单位以及审计机构，对乙方和丙方履行本合同的情况进行检查、监督和审计。丙方完成项目研究任务后，由甲方负责进行项目验收。

#### （二）乙方

乙方是项目牵头单位，应按合同约定，为项目实施提供条件支撑和管理服务，对实施项目予以监督。

乙方在签订本合同时，保证乙方具备承担项目资格所需的各项条件；如果乙方提供的相关信息不真实，并足以影响乙方承担项目资格的，本合同将视为无效合同，丙方承担由此产生的一切损失。

#### （三）丙方

丙方是首席专家，负责实施项目的研究和开发，具有选聘研究骨干和技术人员，选择科研路径与经费调控分配等权利。丙方有权利制定任务负责人，并授权任务负责人编制任务研究经费预算、决算，严格执行批准的预算。

乙方及丙方与协作单位签订的与本项目相关的协议或合同必须符合有关法律法规和本合同条款的规定，甲方和审计部门有权进行监督。乙方及丙方应及时向甲方、审计部门提供真实准确的信息。并积极配合或参加由甲方召集的有关本项目的监督、管理和评估等活动。

乙方及丙方在项目实施过程中应采取相应措施，避免发生危及国际关系、造成不良政治影响、妨害经济运行等损害国家利益的活动。当可能出现危及国家利益及社会公共利益、影响项目完成或其它可能违反合同条款的事件时，乙方及丙方应及时告知甲方，并承担由此产生的一切责任和损失。

丙方开展的一切与项目有关的活动如涉及伦理问题、生物安全问题、人类遗传资源管理等问题，应确保有关研究人员遵守相关法律法规。乙方及丙方应承



担维护实验环境卫生、安全的责任，做好安全防护措施，如因执行本项目而导致人员生命、健康、财产等受到侵害或使环境受到损害，乙方及丙方应负完全责任，并承担由此产生的一切损失。

### （三）其他

丙方应严格履行合同义务，按合同要求完成项目研究任务。在科研活动中，严格遵守科研诚信有关规定，不弄虚作假。

丙方应在每年1月31日前向甲方及乙方提交中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目年度执行情况报告，特殊情况参照《中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目管理办法》处理。

第二条 甲方有权根据丙方项目计划进度完成情况决定是否拨付（或减拨）后续经费和终止项目。

丙方使用经费应严格按照项目经费预算和合同约定的支出范围执行，保证专款专用，不得弄虚作假、挪用、挤占项目经费或违反相关法律法规。项目完成后，丙方应向甲方及乙方提交项目经费使用情况报告和使用项目经费购置仪器、设备、器材、固定资产等的明细帐目，并加盖财务印章，在项目验收时一并验收。

第三条 项目结束后，项目研究过程中购置或试制形成的固定资产，一般由乙方及丙方负责管理和使用（合同另有约定的除外），其维护运转费用由乙方承担。乙方或丙方承担中国医学科学院其他科研项目需使用这些固定资产时，只能收取运转费用，不得收取折旧费或占用费。特殊情况下中国医学科学院有权调配这些固定资产用于其他科研项目。

## （二）知识产权与成果管理

第四条 合同各方在项目研发过程中应加强研究成果的知识产权管理，严格按照《中华人民共和国科学技术进步法》和《中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目管理办法》等有关规定执行。对可以形成知识产权的技术成果，应及时采取措施保护知识产权。

第五条 执行本项目形成的知识产权的归属按照《中华人民共和国科学技术进步法》和《中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目管理办法》执行。除本合同另有约定，授权乙方依法取得。为了国家安全、国家利益和重大社会公共利益的需要，国家可以无偿实施，也可以许可他人有偿实施或者无偿实施。

第六条 执行本项目形成的知识产权的归属和分享按以下方式处理：

两个或两个以上单位参加本项目的，乙方及丙方必须在签定本合同前与有关单位就研究任务和知识产权分配等问题签订有关合同（仅委托其他单位进行常规

试验、提供社会化科技服务和少量辅助科研工作的情况除外), 并作为本合同的附件。

如有必要, 甲、乙、丙三方可就专利等知识产权问题在本合同附加条款中另行约定。

第七条 有下列情况之一的, 甲方可以授权其指定的单位或者完成该项发明创造的项目组成员采取相关知识产权保护措施:

(一) 乙方在发明创造完成后六个月内, 无正当理由未提出专利申请或采取其它知识产权保护措施的。

(二) 其他: \_\_\_\_\_

第八条 执行合同所形成的数据及论文、论著、工程设计、产品设计图纸及其说明、计算机软件等作品的著作权的归属和使用按《中华人民共和国著作权法》的有关规定执行。正式发表的论文、论著等作品应注有“中国医学科学院医学与健康科技创新工程经费资助”[英文:CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS)]字样, 未标注的评估和验收时不得列为项目成果。项目组成员有在该项目成果文件上署名的权利和获得荣誉、奖励的权利。

第九条 项目研究过程中形成的知识产权与成果, 由乙方负责管理和使用。项目研究过程中形成的知识产权及成果转化、使用所产生的利益分配, 按《中华人民共和国促进科技成果转化法》和国家有关财务制度的规定执行。

第十条 对中国医学科学院医学与健康科技创新工程产生和购买的属于乙方和丙方的知识产权, 有下列情形之一, 甲方有权要求乙方和丙方以合理的条件许可他人实施; 丙方无正当理由拒绝许可的, 甲方可以决定在批准的范围内推广使用, 允许指定单位一定时期内有偿或者无偿实施:

(一) 为了国家重大工程建设需要;

(二) 对产业发展具有共性、关键作用需要推广应用;

(三) 为了维护公共健康需要推广应用;

(四) 对国家利益、重大社会公共利益和国家安全具有重大影响需要推广应用。

第十一条 项目成果的专利申请权转让合同、专利权转让合同、专利实施许可合同和其他知识产权转让及许可合同, 应当标明该项成果为“中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目成果”, 且合同内容不得妨碍甲方行使本合同约定的对该项成果所拥有的权利。

第十二条 对拟申请专利的项目成果, 丙方应在办理专利申请手续, 取得专利申请号后, 再发表论文或进行成果鉴定、申报奖励和产品开发以及送国内、外

科技展览会参展等工作。

第十三条 项目形成的知识产权应首先在中华人民共和国境内实施，一般应采取非独占许可方式。转让或许可出现下列情形的，应事先征得甲方的书面批准：

- （一）向境内机构或个人转让或许可其独占实施；
- （二）向境外组织或个人转让或许可的；
- （三）因并购等原因致使权利人发生变更的。

向境外组织或个人转让或许可的，经批准后，还应依照《中华人民共和国技术进出口管理条例》执行。

### （三）文档资料管理

第十四条 文档资料管理按《中国医学科学院医学与健康科技创新工程管理办法》执行。丙方在项目执行期内应按甲方要求提交各种材料。需在项目执行期结束前 60 日内一书面形式向甲方提出验收申请，并按照甲方要求提交材料。同时应将全部实验报告、数据手稿、图纸、声像等原始技术资料收集整理，并在验收后按照《中国医学科学院医学与健康科技创新工程管理办法》要求，及时按直属或属地关系向相应的科技成果登记机构办理登记手续。

甲方及其附属单位可以视需要自行或指定其他第三方人不限地域、时间或次数，以各种方式无偿利用丙方提交的可供公开发表的研究报告。

### （四）保密责任

第十五条 缔约各方及其有关人员均应遵照《中华人民共和国保守国家秘密法》、《科技保密规定》和《实施国家重大科技专项的保密规定》的要求，对列入国家秘密的项目，以及其他有关信息，承担保密责任，并应采取相应的保密措施。

如合同实施过程中有涉密成果形成，乙方及丙方应及时通报甲方，由甲方审定后，按照保密规定进行管理。

甲方负有就合同项目涉及的技术秘密为乙方保密的责任，并应采取相应的保密措施。

第十六条 乙方应当按照《中国医学科学院医学与健康科技创新工程管理办法》的要求，对项目组成员在参加国内外学术交流活动中包括讲学、访问、参加会议、参观、咨询、通信等的有关保密问题进行明确规定并严格执行。

第十七条 丙方若需发表与项目有关的各类保密资料，应事先向负责核定密级的有关部门提出申请，由该部门根据国家有关保密规定进行审查并确定准予发表后方可发表。擅自发表造成国家秘密泄露的，要依法追究有关行为人的法律责任。

### （五）违约责任

第十八条 甲方未能按合同约定提供经费，导致丙方研究开发工作延误的，应允许合同规定的研究开发工作完成期限相应顺延。

第十九条 因丙方的原因导致研究开发工作未能按期完成，或者项目成果未能达到合同约定指标的，经甲方书面同意后，丙方应当采取措施在甲方规定的合理期限内完成研究开发工作或者使项目成果达到合同要求，并承担由此增加的费用。逾期仍未完成的，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违约方承担。

第二十条 丙方无正当理由未履行合同时，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违约方承担。

第二十一条 乙方及丙方未经甲方批准，擅自以合同第十条所列方式实施或者转让项目成果的，应当向甲方支付相当于其实施或者转让项目成果所得收益的违约金。

第二十二条 丙方违反经费使用规定或经甲方检查确认计划进度不符合合同约定的，甲方有权减拨或停拨后续经费，由此产生的损失由违约方承担；情节严重的，甲方有权终止合同并向违约方追缴已拨付的经费。

第二十三条 任何一方因不可抗力不能履行合同义务时，可以免除违约责任，但应及时通知另一方，并在 30 天内出具因不可抗力导致合同不能履行的证明。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。

第二十四条 在履行本合同的过程中，确因在现有水平和条件下难以克服的技术困难，导致研究开发部分或全部失败造成损失的，经甲方确认风险责任后，甲方在其拨款额度范围内承担损失。

#### (六) 合同的变更、解除和争议解决

第二十五条 发生下列情况之一的，合同三方应当协商变更或解除合同：(1) 订立合同所依据的国家计划发生变化，导致合同不能继续履行的；(2) 由于不可抗力或意外事故导致合同无法履行或部分无法履行；(3) 由于项目研究目标已被他人先行实现，有关成果已被申请专利或公开，继续履行合同已无必要；(4) 国家政策发生重大变化，导致合同必须作相应修改的；(5) 由于乙方及丙方未能按合同要求履行合同，或是由于其他原因，导致项目在年度评估或阶段检查中被淘汰的。

第二十六条 在履行本合同的过程中，确因在现有水平和条件下难以克服的技术困难，导致研究开发部分或全部失败的，经甲方组织专家评估确认后，可终止合同并结题。

第二十七条 合同一方要求变更或解除合同的，应在 30 日前书面通知其他各缔约方，协商解决。因变更或解除合同，致使守约方遭受实际损失的，除按合同约定和依法可免除责任的情形以外，应由违约方负责赔偿。在合同变更或解除之前，甲方停止向丙方拨付后续经费，并不再批准丙方新提出的经费预算，原合同规定的其他权利和义务不得予以免除。

第二十八条 在项目实施期间，丙方需要变更合作单位的，应以书面形式报告甲方，经甲方批准后方可变更。

在项目实施过程中，如涉及丙方承担项目资格的各项条件拟发生变更，任务负责人变更，预算经费调整和对本合同约定的研究开发内容变更时，丙方需向乙方提出申请，由乙方以正式函的形式上报甲方，经甲方批准后方可变更。

第二十九条 除本合同第（五）规定的情形之外，合同的变更或解除，需经缔约各方协商一致，并签署书面文件。若协商不成，按本合同第三十一条的方法处理。

第三十条 合同在履行过程中发生争议的，缔约各方应通过协商的方式解决。如协商不成时，缔约各方有权向所在区域有管辖权的人民法院起诉，但在有关判决生效之前，乙方及丙方应按照甲方要求继续履行或终止履行本合同。

#### （七）附 则

第三十一条 有关项目合同管理的未尽事宜，按照《中国医学科学院医学与健康科技创新工程管理办法》执行。

第三十二条 本合同自缔约各方签章后生效。

第三十三条 本合同的解释权归甲方享有。

第三十四条 本任务书所协议的其他条款如下：

请按需求自行添加项目与任务间合同书复印件。



项目编号:

所属领域: ☐基础 ☐临床 ☐药学 ☐其他

# 中国医学科学院医学与健康科技创新工程

## 目标任务书

### (协同创新团队项目)

项目名称: 消化道肿瘤协同创新团队

研究方向: 消化道肿瘤发生发展的分子特征及临床应用研究

牵头单位: 中国医学科学院基础医学研究所 (公章)

参加单位: 北京协和医院 中国医学科学院肿瘤医院

首席专家:  (签章)

执行期限: 2016 年 09 月至 2020 年 12 月

填报日期: 2016 年 11 月

中国医学科学院制

二〇一六年九月



## 项目基本信息

项目编号:

项 目	项目名称		消化道肿瘤协同创新团队						
	研究方向		消化道肿瘤发生发展的分子特征及临床应用研究						
	经费预算		410 万元						
	起止年月		2016 年 9 月 至 2020 年 12 月						
	牵头单位		中国医学科学院基础医学研究所				参与单位数量		2
项目 首席 专家 信息	姓 名	李利民	性 别	男	专 业	病理学	身份证号码	488086858	
	单 位	中国医学科学院基础医学研究所			每年工作时间(月)			10	
	职 称	教授	电话(手机)	13439654678		邮 箱	Limin@liminli.com		
	入选人才计划情况	<input type="checkbox"/> 两院院士 <input type="checkbox"/> 千人计划 <input type="checkbox"/> 长江学者 <input type="checkbox"/> 国家杰青 <input type="checkbox"/> 万人计划 <input type="checkbox"/> 国家优青 <input type="checkbox"/> 青年长江学者 <input type="checkbox"/> 青年千人 <input type="checkbox"/> 青年拔尖人才 <input type="checkbox"/> 基金委创新群体负责人 <input type="checkbox"/> 教育部创新团队带头人 <input type="checkbox"/> 万人计划创新团队带头人 <input type="checkbox"/> 其它							
共同 首席 专家 信息	姓 名	程书钧	性 别	男	专 业	肿瘤学	身份证号码	11010519391201041X	
	单 位	中国医学科学院肿瘤医院			每年工作时间(月)			10	
	职 称	研究员	电话(手机)	13911383967		邮 箱	chengsh.j@cae.cn		
	入选人才计划情况	<input checked="" type="checkbox"/> 两院院士 <input type="checkbox"/> 千人计划 <input type="checkbox"/> 长江学者 <input type="checkbox"/> 国家杰青 <input type="checkbox"/> 万人计划 <input type="checkbox"/> 国家优青 <input type="checkbox"/> 青年长江学者 <input type="checkbox"/> 青年千人 <input type="checkbox"/> 青年拔尖人才 <input type="checkbox"/> 基金委创新群体负责人 <input type="checkbox"/> 教育部创新团队带头人 <input type="checkbox"/> 万人计划创新团队带头人 <input type="checkbox"/> 其它							
联合 申请 所院 信息	序号	单位名称		负责人		参与项目人数		联系电话/邮箱	
	1	中国医学科学院基础医学研究所		李利民		2		3439654678/Limin@linli.com	
	2	中国医学科学院肿瘤医院		程书钧		3		3911383967/chengsh.j@cae.cn	
	3	中国医学科学院北京协和医院		戴梦华		3		9152600/Daim66@126.com	

	4	中国医学科学院北京协和医院	刘子文	2	13691105638/lzwpumch@sina.com
国际合作单位信息	序号	单位名称	负责人姓名	负责人国别	负责人邮箱
	1	University of Texas MD Anderson Cancer Center	Isaiah J. Fidler	美国	ifidler@mdanderson.org
	2	University of Texas MD Anderson Cancer Center	Paul J. Chiao	美国	pjchiao@mdanderson.org
	3	Stanford University School of Medicine	Zijie Sun	美国	ude.drofnats@nusz
	4	Southern Research	翟玲	美国	Lzhai@southernresearch.org
	5	Southern Illinois University	Deliang Cao	美国	dcao@siu.edu

任务设置	序号	任务名称	负责人	所在单位
	1	恶性肿瘤侵袭、转移及分化的分子机制和临床意义研究	李利民	中国医学科学院基础医学研究所
	2	胚胎发育和消化道肿瘤相关生物学特性及其应用的研究	程书钧	中国医学科学院肿瘤医院
	3	胰腺癌发生发展的蛋白质组学研究	戴梦华	中国医学科学院北京协和医院
	4	NOP14-Mutant P53信号通路在胰腺癌发生发展中的作用及分子机制研究	刘子文	中国医学科学院北京协和医院



项目组成人员（含首席专家）

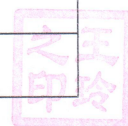
序号	姓名	性别	出生年月	职称	学位	所在单位	电话	证件号码	每年工作时间（月）
1	李利民	男	1962.6	教授	博士	中国科学院基础医学研究所	13439654678	488086858	10
2	程书钧	男	1939.12	研究员	硕士	中国医学科学院肿瘤医院	13911383967	11010519391201041X	10
3	童彤	女	1969.01	研究员	硕士	中国医学科学院肿瘤医院	01087788409	110105196901050444	10
4	冯林	女	1980.3	助理研究员	博士	中国医学科学院肿瘤医院	01087787363	370203198003235949	10
5	戴梦华	男	1966.3	主任医师	博士	中国医学科学院北京协和医院	01069152600	210411196603031816	10
6	刘子文	男	1968.04	主任医师	博士	中国医学科学院北京协和医院	13691105638	110101196804024038	10

7	陈革	男	1968年5月	副教授	博士	中国医学科学院北京协和医院	13381115560	210902196805114530	10
8	丛林	男	1972.09	副教授	博士	中国医学科学院北京协和医院	01069152601	230602197209143812	10
10	吕珂	女	1972.06	主任医师	博士	中国医学科学院北京协和医院	13693332479	440102197206043244	10



## 八、经费预算

预算科目	数额（万元）
合计：	410
1. 设备费	30
2. 材料费	192
3. 测试化验加工费	100
4. 燃料动力费	
5. 差旅费、会议费、国际合作与交流费	25
6. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费	15
7. 劳务费	28
8. 专家咨询费	15
9. 其它	5



## 十、任务书签订各方意见及签章

中国医学科学院（甲方）：

法定代表人（签章）：

曹雪涛



项目牵头单位（乙方）：

法定代表人（签章）：



（公 章）

年 月 日

项目首席专家（签字）（丙方）：

李凡

年 月 日



# 中国医学科学院肿瘤医院

## 关于中国医学科学院医学与健康科技创新工程 人员调整的报告

中国医学科学院基础医学研究所：

我院参与的中国医学科学院医学与健康创新工程项目《消化道肿瘤协同创新团队》，首席专家：李利民教授，程书钧院士，项目编号：2016-I2M-3-005，执行期限：2016年9月至2020年12月，由于项目参与人员童彤研究员工作变动，项目组申请将参与人员调整为我院病理科薛丽燕副主任医师，原工作内容不调整。按照《中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目管理办法（暂行）》第五十条的规定，现向项目牵头研究所提交调整报告，敬请贵所审核并上报中国医学科学院。

附件：

- 1、程书钧院士关于中国医学科学院医学与健康创新工程人员调整的申请
- 2、童彤研究员离职证明
- 3、薛丽燕副主任医师在职证明
- 4、薛丽燕副主任医师简历

中国医学科学院肿瘤医院

2018年4月12日

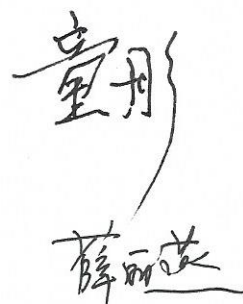
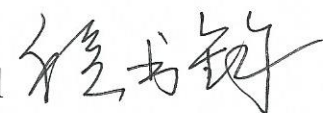
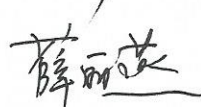
肿瘤医院科研处：

中国医学科学院医学与健康科技创新工程，消化道肿瘤发生发展的分子特征及临床应用研究，项目类别：消化道肿瘤协同创新团队，项目编号：2016-I2M-3-005

由于原项目成员童彤工作变更，我建议换成病理科薛丽燕副主任医师，原来项目中我们承担的内容不变，此事已向项目负责人李利民教授打过报告，得到他的支持和同意。特此报告备案。

程书钧

2018/4/11

# 中国医学科学院肿瘤医院

---

## 证 明

童彤，女，身份证号 110105196901050444，原中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室正式在编工作人员，已于 2017 年 11 月 27 日办理辞职手续。

特此证明。



# 中国医学科学院肿瘤医院

---

## 在职证明

兹证明薛丽燕，女，身份证号 130122197611100049，系中国医学科学院肿瘤医院病理科正式在编职工，专业技术职务为副主任医师。





姓名：薛丽燕

性别：女

出生日期：1976-11-10

博士，中国医学科学院肿瘤医院病理科副主任医师（2017 年取得卫计委主任医师资格，待聘任），硕士研究生导师。

亚专业方向：中国医学科学院肿瘤医院胸部肿瘤病理（含上消化道肿瘤、肺癌、纵隔肿瘤等）亚专业组长。

学术兼职：

国家卫生计生委肿瘤病理规范化诊断标准-食管癌病理诊断标准编写人。

国家卫计委上消化道癌早诊早治项目（包括农村项目、淮河流域项目和城市项目）病理专家。

北京市病理质控中心食管癌和胃癌病理规范编写人。

中华医学会病理学分会消化系统学组委员。

中华医学会消化内镜学分会第七届委员会协作组委员。

中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会胃癌中青年协作组（学组）委员。

北京市科委专家库专家。

中国研究型医院学会分子肿瘤与免疫治疗分会常委。

中国研究型医院学会超微与分子病理学分会肺与纵隔专业组委员。

中国研究型医院学会精准医学与肿瘤 MDT 专业委员会委员。

中国医疗保健国际交流促进会健康科普分会青年委员。

北京医学会消化内镜学分会消化道早癌及消化内镜病理学组委员。

诊断病理杂志编委。

中华肿瘤杂志审稿人。

**【学历/学位】**（本科毕业年月/学校；研究生毕业年月/学校）

2000.8-2005.7 中国协和医科大学 获博士学位

1995.8-2000.7 山东医科大学 获学士学位

**【海外学习工作经历】**

2008.11-2009.10 英国伦敦大学玛丽王后学院巴茨癌症研究所  
博士后

2016.2-2016.3 国家卫计委选拔公派赴日本顺天堂大学顺天堂医  
院病理科研修交流消化道肿瘤病理

**【专业工作经历】**

2012/09-今，中国医学科学院肿瘤医院，病理科，副主任医师

2005/12-2012/08，中国医学科学院肿瘤医院，病理科，主治医师

2005/08-2005/11，中国医学科学院肿瘤医院，病理科，住院医师

发表论文：

发表第一作者和通讯作者论文 20 余篇，其中第一作者和通讯作者 SCI  
论文 11 篇。

近 5 年发表论文：

1. Liyan Xue, Liqun Ren, Shuangmei Zou, Ling Shan, Xiuyun Liu, Yongqiang Xie, Yueming Zhang, Jun Lu, Dongmei Lin, Sanford M Dawsey, Guiqi Wang and Ning Lu\*. Parameters predicting lymph node metastasis in patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma. Modern Pathology. 2012, 25(10): 1364-1377.



2. Liyan Xue, Tian Qiu, Ying Song, Ling Shan, Xiuyun Liu, Lei Guo, Jianming Ying, Shuangmei Zou, Susheng Shi, Alexandros D Polydorides, Xinming Zhao, Ning Lu\*, Dongmei Lin\*. Long segmental hyperplasia of interstitial cells of Cajal with giant diverticulum formation. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2013, 6(12): 2989-2996.
3. Xin Zhou#, Liyan Xue #, Lihong Hao, Shuqing Liu, Fachen Zhou, Hai Xiong, Xiaoyu Qi, Dongmei Lin\*, Shujuan Shao\*. Proteomics-based identification of tumor relevant proteins in lung adenocarcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2013, 67(7): 621-627. (并列第一作者)
4. Liyan Xue, Zhonghua Luan, Ying Liu, Shuangmei Zou, Jun Jiang, Ning Wu, Ning Lu\*, Dongmei Lin\*. Pulmonary metastasis of a papillary thyroid carcinoma and primary lung adenocarcinoma: two coincident carcinomas at the same location. *Diagnostic Pathology*. 2013, 8: 26.
5. Liyan Xue, Xueying Mao, Guoping Ren, Elzbieta Stankiewicz, Sakunthala C Kudahetti, Dongmei Lin, Luis Beltran, Daniel M Berney, Yong-Jie Lu\*. Chinese and Western prostate cancers show alternate pathogenetic pathways in association with ERG status. *American Journal of Cancer Research*. 2012, 2(6): 736-744.
6. Lara K. Boyd#, Xueying Mao#, Liyan Xue#, Dongmei Lin, Tracy Chaplin, Sakunthala C. Kudahetti, Elzbieta Stankiewicz, Yongwei Yu, Luis Beltran, Greg Shaw, John Hines, R. Tim D. Oliver, Daniel M. Berney, Bryan D. Young, and Yong-Jie Lu\*. High-Resolution Genome-Wide Copy-Number Analysis Suggests a Monoclonal Origin of Multifocal Prostate Cancer. *Genes, Chromosomes & Cancer*. 2012, 51(6): 579-589. (并列第一作者)
7. Yang Song#, Liyan Xue#, Sha Du, Mingzhong Sun, Jun Hu, Lihong Hao, Linlin Gong, Dongmei Yeh, Hai Xiong\*, Shujuan Shao\*. Caveolin-1 knockdown is associated with the metastasis and proliferation of human lung cancer cell line NCI-H460. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2012, 66(6): 439-447. (并列第一作者)
8. Yibin Xie, Zhonghai Zhao, Peng Li, Yang Wang, Chunguang Guo, Xiaoliang Wang, Wei Tang, Qian Liu, Ning Lu, Liyan Xue\*, Dongbing Zhao\*. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach is a special and easily misdiagnosed or missed diagnosed subtype of gastric cancer with poor prognosis but curative for patients of pN0/1: the experience of a single center. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015, 8(5):6762-6772. (并列通讯作者)
9. Yuelu Zhu, Yongkun Sun, Shangying Hu, Yong Jiang, Jiangying Yue, Xuemin Xue, Lin Yang and Liyan Xue\*. Comparison of five tumor regression grading systems for gastric adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study of 192 cases from National Cancer Center in China. *BMC Gastroenterology*. (2017), 17: 41. (通讯作者)

作为副主编编写著作:

《消化道肿瘤内镜诊断学》，人民卫生出版社。

近 5 年主持科研项目:

1. 国家自然科学基金青年基金, miR-224-RASSF8 预测 T1 期食管鳞

癌转移和预后及其分子机制研究，81402463，23 万元，2015.1-2017.12。

2. 中国医学科学院北京协和医学院基本科研业务费精准医学课题：T1b 期食管鳞状细胞癌精准诊断及其与转移和预后相关性研究，30 万，2016.9-2017.8。
3. 北京希望马拉松基金重点课题，胃癌分子分型的临床病理特征研究，LC2015A03，5 万元，2015.10-2018.9。
4. 北京希望马拉松基金青年课题，早期胃癌淋巴结转移预测的临床病理研究，LC2012B26，2.9 万元，2012.10-2015.9，获得出色结题。

参加科研项目：

国家自然科学基金项目 5 项。

国家重点研发计划课题 1 项。

“十二五”国家科技重大专项课题 1 项。

863 项目 1 项。

协和青年基金 1 项。

北京希望马拉松课题联合攻关课题 1 项。

获奖：

连续两次（2013 年度和 2014 年度）获中国医学科学院肿瘤医院年度个人绩效奖。

全美华人病理学会最佳摘要奖（2016 年）。

第十三届全国医药卫生青年科技论坛临床医学组三等奖（2017 年，  
通讯作者文章）。

全国肿瘤病理优秀论文（2017 年，通讯作者文章，中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会）。

项目任务书编号：2016ZX310178

密级：

中 国 医 学 科 学 院  
中央级公益性科研院所基本科研业务费  
项目任务书

项目名称：T1b 期食管鳞状细胞癌精准诊断及其与转移和预后相关性研究

项目承担单位：肿瘤医院

项目负责人：薛丽燕

地址：北京市潘家园南里 17 号中国医学科学院肿瘤医院病理科

电话：13521027664

邮箱：xueliyan2003@126.com

项目起止年限：2016 年 9 月至 2017 年 8 月

中国医学科学院科技管理处制

年 月 日

### 填写说明

1. 本任务书系中国医学医科院为实施中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金的使用而设计，任务书甲方为项目组织单位—中国医学科学院，乙方为项目承担单位。

2. 本任务书一式四份，由项目组织单位和项目承担单位双方共同签订，双方各执两份。

3. 任务书一律用计算机打印填报（A4），字迹要求工整清楚。

4. 项目任务书编号由项目组织单位统一编制。

5. 项目密级由承担单位提出建议，项目组织单位认定。

## 一. 项目目标和主要研究内容

(要解决的主要技术难点和问题, 项目研究的创新点和内容等)

### 预期目标:

- (1) 确定特染和免疫组化在 T1b 期食管鳞癌临床诊治中辅助诊断脉管瘤栓/侵犯并预测转移的必要性及临床应用价值。
- (2) 确定 snord36A 在 T1b 期食管鳞癌转移中的作用及其分子机制。
- (3) 发表论文: 高影响因子 SCI 论文 2 篇。
- (4) 研究生培养: 培养硕士生 2 名。

### 主要研究内容:

(1) 我们计划扩大样本量 (200 例), 将 T1b 期食管鳞癌侵至粘膜下层的所有蜡块切 4um 白片, 做弹力纤维 (Movat 五色) 染色及 AE1/AE3 与 CD31 和 AE1/AE3 与 D2-40 免疫组化双染色, 以识别淋巴管瘤栓和不同直径的毛细血管和小静脉侵犯和肿瘤出芽。

(2) 扩大样本量 (200 例), 检测 snord36A 在 T1b 期食管鳞癌中的表达情况, 确定 snord36A 是否可以作为预测 T1b 期食管鳞癌转移的分子标志物。

(3) 利用食管癌细胞, 通过质谱鉴定和 RNA pull down 等实验, 筛选 snord36A 特异结合的蛋白, 深入探讨 snord36A 介导食管癌细胞转移的具体分子机制。

### 主要技术特点和创新点:

(1) 原始性创新: 相同组织学特征的食管癌个体生物学行为显著不同的分子机制尚不清楚, 目前在临床诊治中没有可用于预测和指导治疗方式适应症选择的有效指标, 因此本课题总体选题上具有创新性。同时结合本院的标本优势, 我们选取非常珍贵的 T1b 期食管癌标本进行分析, 实验结果对食管癌的早期诊断预警具有非常好的指导意义。

(2) snoRNA 是细胞行使正常功能所必须的小 RNA, 在生物体的发育过程中起着非常重要的作用。但是在恶性肿瘤中的研究目前还处在初级阶段, 研究 snoRNA 在食管癌转移中的作用具有非常好的前瞻性。

## 二. 项目考核指标

〔包括①主要技术指标：如形成的专利、新技术、新产品、新装置、论文专著等数量、指标及其水平等；②主要经济指标：如技术及产品应用所形成的市场规模、效益等；③项目实施中形成的示范基地、中试线、生产线及其规模等；④其它应考核的指标〕

（1） 特染和免疫组化在 T1b 期食管鳞癌临床诊治中辅助诊断脉管瘤栓/侵犯并预测转移的必要性及临床应用价值。

（2） snord36A 在 T1b 期食管鳞癌转移中的作用及其分子机制的阐述。

（3） 论文发表：高影响因子 SCI 论文 2 篇。

（4） 研究生培养：培养硕士生 2 名。



### 三. 项目年度计划及年度目标

#### 项目的年度计划及年度目标

##### 年度计划:

(1)特染及免疫组化辅助识别淋巴管瘤栓和不同直径的毛细血管和小静脉侵犯和肿瘤出芽

检索 1990-2007 年 T1b 食管鳞癌的病历和病理资料, 借阅存档的 HE 切片, 随访病例。

入组条件: T1b 期食管鳞癌, 有完整随访资料, 无术前放化疗史, 无其他肿瘤史。

排除条件: 失访、死于手术并发症或非食管癌的死因。

我们计划扩大样本量(200 例), 将 T1b 期食管鳞癌侵至粘膜下层的所有蜡块切 4um 白片, 做弹力纤维(Movat 五色)染色及 AE1/AE3 与 CD31 和 AE1/AE3 与 D2-40 免疫组化双染色, 以识别淋巴管瘤栓和不同直径的毛细血管和小静脉侵犯和肿瘤出芽。对比分析仅 HE 染色与 HE 染色+特染+免疫组化识别淋巴管瘤栓和不同直径的毛细血管和小静脉侵犯和肿瘤出芽的检出率的差别。评价特染和免疫组化在 T1b 期食管鳞癌临床诊治中辅助诊断脉管瘤栓/侵犯并预测转移的必要性及临床应用价值。

##### (2) snord36A 在 T1b 期食管鳞癌中的表达情况

用 Qiagen 试剂盒提取石蜡 RNA 及血清 RNA, 取 RNA 直接用 Invitrogen 的试剂盒逆转。设计针对 snord36A 的探针和合适的引物, 进行实时荧光定量 RT-PCR (qRT-PCR)。

##### (3) Snord36A 参与食管癌早期转移的机制研究

通过细胞实验及临床标本的检测验证了 snord36A 的作用, 发现 snord36A 在食管癌的发生发展中发挥类似癌基因的作用, 但具体作用机制尚不清楚。SnoRNA 在细胞内一般与蛋白形成稳定的复合物, 并且能够影响蛋白质的翻译过程, 因而我们计划寻找与 snord36A 直接相互作用的蛋白, 深入探讨 snord36A 在 T1b 期食管鳞癌转移中的作用机制。我们计划:

体外合成带生物素标记的 snord36A, 用 RNA pull down 实验拉下与 snord36A 特异性结合的蛋白, 聚丙烯酰胺凝胶电泳后, 将胶银染, 找到特异性条带后进行质谱鉴定。结合 snord36A 在细胞表型中表现出的“癌基因”作用及质谱鉴定出的蛋白的功能分析, 挑选几个可能特异性与 snord36A 结合的蛋白进行验证。验证需进行的实验有:

1. 体外合成带生物素标记的 snord36A, RNA pull down 实验拉下与 snord36A 特异性结合的蛋白, 聚丙烯酰胺凝胶电泳后, Westernblot 检测候选结合蛋白。

2. RNA pull down 实验中, 加入不同比例的非生物素标记 snord36A, 与生物素标记的 snord36A 竞争性结合特异蛋白, 聚丙烯酰胺凝胶电泳后,

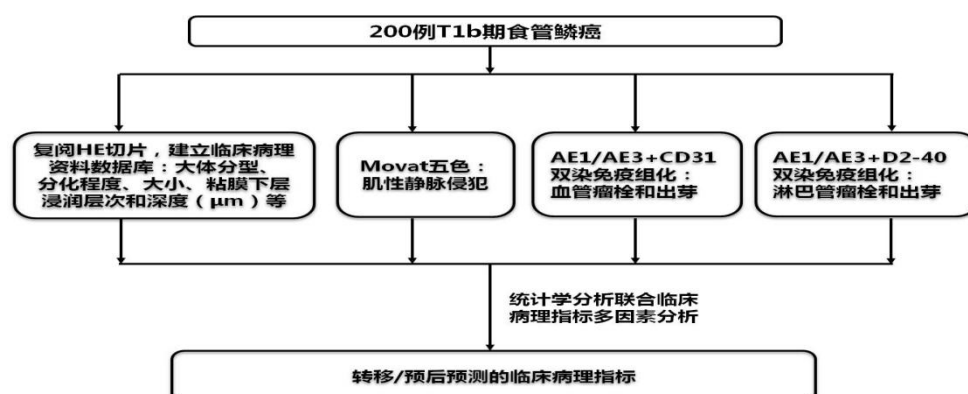
Westernblot 检测生物素标记 snord36A 拉下来候选蛋白量的变化。

3. 最后，用 RIP 实验进行反向验证，如果候选蛋白的抗体能把 snord36A 拉下来，则确认该蛋白为与 snord36A 特异性结合的蛋白。

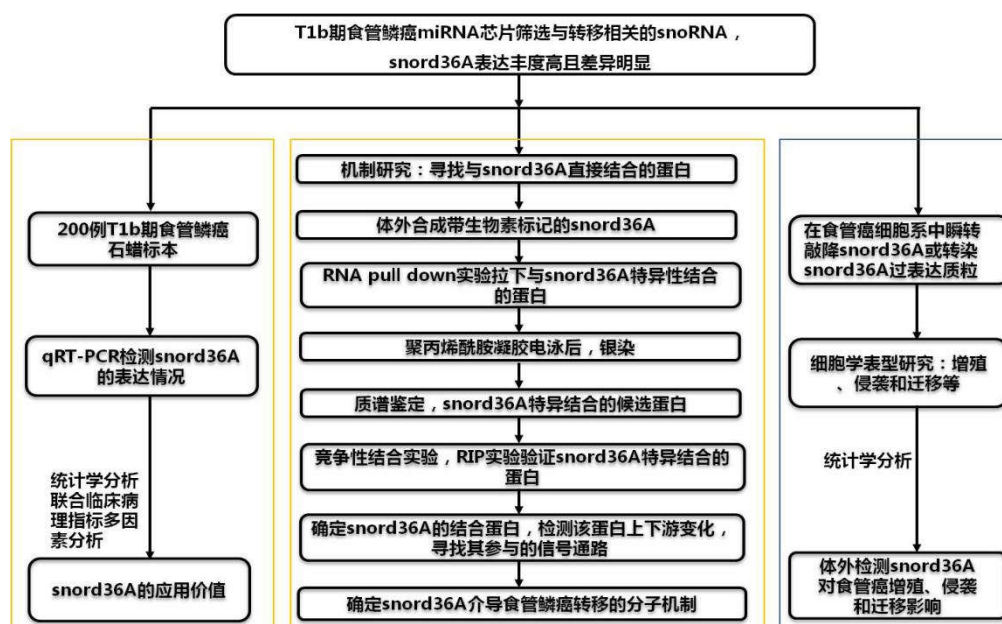
确定与 snord36A 特异性结合的蛋白后，检测该蛋白上下游的分子通路的变化，进行下一步的分子机制研究。

技术路线如下：

(1)



(2)



年度目标：

(1) 确定特染和免疫组化在 T1b 期食管鳞癌临床诊治中辅助诊断脉管瘤栓/侵犯并预测转移的必要性及临床应用价值。

(2) 确定 snord36A 在 T1b 期食管鳞癌转移中的作用及其分子机制。

(3) 发表论文：高影响因子 SCI 论文 2 篇。

(4) 研究生培养：培养硕士生 2 名。

#### 四. 项目参与人员一览表

项目组织单位名称： 中国医学科学院			项目承担单位名称： 肿瘤医院	
项目负责人：				
姓 名	性别	年龄	职务职称	业务专业
薛丽燕	女	39	副主任医师	病理学
主要研究人员：				
宋咏梅	女	46	分子肿瘤学国家重点 实验室研究员	分子生物学
周炜洵	女	41	协和医院病理科副主 任医师	病理学
应建明	男	42	肿瘤医院病理科副主 任医师；副主任	分子病理学
游燕	女	35	协和医院病理科主治 医师	病理学
赵梓彤	女	28	分子肿瘤学国家重点 实验室实习研究员	分子生物学
邹霜梅	女	41	肿瘤医院病理科副主 任医师	病理学
郭嫦娥	女	34	肿瘤医院病理科主治 医师	病理学
沈桂华	女	53	肿瘤医院病理科主管 技师	病理学
刘秀云	女	52	肿瘤医院病理科主管 技师	病理学
郑波	女	35	肿瘤医院病理科主管 技师	病理学
李文斌	男	33	肿瘤医院病理科助理 研究员	分子病理学
袁燕玲	女	39	肿瘤医院病理科技师	病理学
刘林秀	女	23	肿瘤医院病理科硕士 研究生	病理学
荣璐璐	女	27	肿瘤医院病理科硕士 研究生	病理学
王炳智	男	25	肿瘤医院病理科硕士 研究生	病理学

五. 项目经费预算

单位：万元

经费来源预算		经费支出预算	
科 目	预算数	科 目	预算数
来源预算合计	30	支出预算合计	30
一. 国家财政拨款	20	一. 人员费	6
二. 单位自筹	10	专家咨询费	1.5
三. 其它来源	0	劳务费	4.5
		二. 相关业务费	24
		材料费	13
		测试化验加工费	3
		差旅费	2
		会议费	3
		出版/文献/信息传播/知识产权事务费	3
		三. 其它费用（注明详细名目）	0

## 预算说明：

### 一、人员费

咨询费：疑难切片及疑难实验技术问题咨询并解决。

劳务费：研究人员整理病例切片蜡块、染色，阅片，以及 snord36A 相关实验劳务费用。

### 二、相关费用

材料费：包括弹力纤维（Movat 五色）染色液，免疫组化双染色试剂购买，根据相关公司报价，每张切片免疫双组化染色制片大约 150 元，弹性纤维特染约 40 元，每个病例平均切取 2 个蜡块，200 个病例即为： $200 \times 2 \times 190 = 7.6$ （万元）。另 Snord36A Qiagen 试剂盒、Invitrogen 的试剂盒、qRT-PCR 试剂购买以及生物素标记的 Snord36A 试剂盒及相应实验所需耗材的购买，预计 5.4 万元。

测试化验加工费：因客观原因限制，有关检测需第三方检测平台支持的相关费用。

差旅费、会议费：因课题需要，相关研究人员或专家的差旅费及会议费。

出版/文献/信息传播/知识产权事务费：相应论文发表及出版费用等。

六. 单位专家委员会意见：

委员会主任签字：

年 月 日

## 七、任务书签订各方意见

项目组织单位（甲方）：

单位负责人：

（公 章）

年 月 日

项目承担单位（乙方）：肿瘤医院

项目负责人（签字）：

单位负责人：

帐户：

帐号：

开户银行：

（公 章）

年 月 日



项目编号： 2017PT32001

密级：

中 国 医 学 科 学 院  
中央级公益性科研院所基本科研业务费  
项目任务书

项目名称：食管梭形细胞癌的病理学研究

项目承担单位：中国医学科学院肿瘤医院

项目负责人：薛丽燕

地址：北京市潘家园南里 17 号中国医学科学院肿瘤医院病  
理科

电话：010-87787514

邮箱：xueliyan2003@126.com

项目起止年限： 2017 年 08 月至 2018 年 08 月

中国医学科学院

2018 年 5 月 1 日

### **填写说明**

1. 本任务书系中国医学医科院为实施中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金的使用而设计，任务书甲方为项目组织单位——中国医学科学院，乙方为项目承担单位。
2. 本任务书一式四份，由项目组织单位和项目承担单位双方共同签订，双方各执两份。
3. 任务书一律用计算机打印填报（A4），字迹要求工整清楚。
4. 项目任务书编号由项目组织单位统一编制。
5. 项目密级由承担单位提出建议，项目组织单位认定。

## 一. 项目目标和主要研究内容

(要解决的主要技术难点和问题, 项目研究的创新点和内容等)

### 预期目标 (500-1000 字):

(1) 分析食管梭形细胞癌病例的临床病理特征、预后的特点及免疫组化特征包括 PD-L1、EMT 相关指标的表达情况, 望能找到合适的靶点, 指导个体化治疗, 探索食管梭形细胞癌双相性成分的差异, 并与既往报道的食管癌数据库比对, 分析这种特殊亚型的分子遗传学特征。通过以上研究, 提高对食管梭形细胞癌这一特殊亚型以及对食管鳞状细胞癌的认识, 以更合理的指导食管癌的诊治。

(2) 发表论文: 发表 SCI 论文 1 篇。

(3) 研究生培养: 培养博士研究生 1 名, 硕士研究生 1 名。

(4) 研究的积累, 作为参编食管癌国家级诊疗规范及病理规范的数据基础。

### 主要研究内容 (500-1000 字):

本研究拟收集我院行食管癌根治术的食管梭形细胞癌病例, 对其进行相关的临床病理特征的收集、相关免疫组化检测及随访, 与本课题前期研究的典型食管鳞状细胞癌进行对比, 分析食管梭形细胞癌患者的临床病理特点及预后特点; 选择 DNA 质量好的且包括足够双相型成分的食管梭形细胞癌病例, 分别显微切割食管梭形细胞癌的典型鳞状细胞癌成分和梭形细胞成分, 进行全外显子测序, 探索食管梭形细胞癌双相性成分的差异, 并与既往报道的食管癌数据库比对, 分析这种特殊亚型的分子遗传学特征。主要包括以下方面:

(1) 临床病理资料搜集: 收集 2010 年 7 月至 2017 年 6 月间我院行食管癌根治术的所有食管梭形细胞癌病例 59 例, 与本课题组前期研究的典型食管鳞状细胞癌病例进行统计对比分析, 分析食管梭形细胞癌病例的临床病理特征, 包括年龄、性别、肿瘤位置、大体分型、侵犯深度、脉管瘤栓、神经侵犯、淋巴结转移等及预后特点。

(2) 相关免疫组化分析: 针对筛选出的食管梭形细胞癌病例进行 PD-L1、E-cadherin、AE1/AE3、EMA、Vimentin 等相关免疫组化染色, 分析其在食管梭形细胞癌中的表达情况。

(3) 进行全外显子测序：对 20 例 DNA 质量好的且包括足够双相型成分的食管梭形细胞癌病例分别显微切割食管梭形细胞癌的典型鳞状细胞癌成分和梭形细胞成分，提取 DNA，进行全外显子测序，分析食管梭形细胞癌双相成分的差异，并与既往报道的食管癌数据库比对，分析这种特殊亚型的分子遗传学特征。

#### **主要技术特点和创新点（1000-2000）：**

(1) 食管梭形细胞癌是食管鳞状细胞癌的少见类型，国外此类型罕见，对于该病的研究目前多为个案报道或小样本量研究，其临床流行病学和病理学特征尚不清楚。本研究计划利用本院的病例资源优势，分析临床病理特征及预后的特点、免疫组化特征和分子遗传学特征，提高对此特殊亚型的认识。目前国内外还没有同类研究。因此，本课题总体上有优势和创新点。

(2) 本研究通过显微切割技术分别切割食管梭形细胞癌的典型鳞状细胞癌成分和梭形细胞成分提取 DNA 后进行全外显子测序比较分析食管梭形细胞癌与典型鳞状细胞癌的差异。在技术上也有创新点。

(3) 食管梭形细胞癌具有双相性，具有上皮成分和梭形细胞成分，是 EMT 研究的非常好的模型。我们分析食管梭形细胞癌病例，将为食管癌 EMT 的研究提供线索和依据。这是 EMT 病理研究的创新点。

## **二. 项目考核指标（500-1000 字）**

〔包括①主要技术指标：如形成的专利、新技术、新产品、新装置、论文专著等数量、指标及其水平等；②主要经济指标：如技术及产品应用所形成的市场规模、效益等；③项目实施中形成的示范基地、中试线、生产线及其规模等；④其它应考核的指标〕

该研究计划分析食管梭形细胞癌病例的临床病理特征、预后的特点及免疫组化特征包括 PD-L1 等的表达情况，望能找到合适的靶点，指导个体化治疗，探索食管梭形细胞癌双相性成分的差异，并与既往报道的食管癌数据库比对，分析这种特殊亚型的分子遗传学特征，提高对食管梭形细胞癌的认识，以更合理的指导食管癌的诊治。

研究成果发表影响因子 3 分以上 SCI 论文 1 篇。

培养博士研究生 1 名，硕士研究生 1 名。

### 三. 项目年度计划及年度目标

年度	项目的年度计划及年度目标
2017.08- 2017.11	复阅切片、临床病理资料分析及随访
2017.12- 2018.6	免疫组化染色、全外显子测序
2018.07-2 018.08	整理数据、结果分析及撰写、发表论文

### 四. 项目参与人员一览表

项目组织单位名称： 中国医学科学院			项目承担单位名称： 肿瘤医院	
项目负责人：薛丽燕				
姓 名	性别	年龄	职称	专业
薛丽燕	女	40	副主任医师	病理学
主要研究人员：				
吕宁	女	61	主任医师	病理学
李卫华	男	32	助理研究员	分子病理学
荣璐璐	女	28	博士研究生	病理学
刘林秀	女	25	硕士研究生	病理学

### 五. 项目经费预算

单位：万元

经费来源预算		经费支出预算	
科 目	预算数	科 目	预算数
来源预算合计	25	支出预算合计	25
一．国家财政拨款	15	一．人员费	5
二．单位自筹	10	专家咨询费	1.25
三．其它来源		劳务费	3.75
		二．相关业务费	20
		材料费	1
		测试化验加工费	15
		差旅费	2.5
		会议费	0.5
		出版/文献/信息传播/知识产权事务费	1
		三．其它费用（注明详细名目）	0



**预算说明：**

材料费：免疫组化抗体等试剂费用。

测试化验加工费：全外显子测序， $20 \times 3 \times 2500$  元=15 万元

差旅费+会议费：用于参加或举报消化道肿瘤会议、胸部肿瘤会议及肿瘤学或病理学会议。

出版/文献/信息传播/知识产权事务费：发表论文及知识产权等费用。

专家咨询费：支付数据分析、分子病理、实验技术等专家咨询费

劳务费：支付研究生、临时聘用人员劳务费。

六. 单位专家委员会意见：

委员会主任签字：

年 月 日

## 七、任务书签订各方意见

项目组织单位（甲方）：

单位负责人：

（公 章）

年 月 日

项目承担单位（乙方）：

项目负责人（签字）：

单位负责人：

帐户：

帐号：

开户银行：

（公 章）

年 月 日