

# 中国器官移植发展基金会

## 中国器官移植发展基金会“移植领创计划” 中选通知书

中山大学附属第三医院：

中国器官移植发展基金会于 2020 年设立“移植领创计划”，面向社会募集资金，用于支持器官捐献与移植领域相关科学研究。经项目专家库专家评审，兹通知贵单位申报的如下课题中选：

研究方向	课题名称	执行期限	资助金额
靶向药物耐药性检测相关研究	肝内胆管癌肝移植术后精准靶向药物治疗的多基因检测及机制研究	2021 年 2 月- 2023 年 1 月	200,000.00 (贰拾万元整)

请贵单位于本通知书发出后 3 日内与项目办公室联系，在本通知发出 30 日内签署《合同任务书》。

联系人：中国器官移植发展基金会外联部 鲁炜 赵婕

电 话：010-640887065 13161119394 13810174995

谢谢参与！



受理编号: c192019102400000505

项目编号: 2019A1515110654

文件编号: 粤基金字(2020)6号

# 广东省基础与应用基础研究基金项目 合同书

项目名称: 肠道菌群介导胆汁酸代谢调控TIM-1+B细胞分化在肝癌免疫治疗中的应用与机制研究

项目类别: 区域联合基金-青年基金项目

项目起止时间: 2020-01-01 至 2022-12-31

管理单位(甲方): 广东省基础与应用基础研究基金委员会

依托单位(乙方): 中山大学

通讯地址: 广东省广州市海珠区广州新港西路135号

邮政编码: 510275

单位电话: 020-84113181

项目负责人: 叶林森

联系电话: 02085252276



(广东科技微信公众号)

广东省基础与应用基础研究  
基金委员会  
二〇二〇年制



(受理纸质材料二维码)

## 填写说明

一、项目合同书/任务书内容原则上要求与申报书相关内容保持一致，不得无故修改。

二、项目承担单位通过广东省科技业务管理阳光政务平台下载项目合同书/任务书，按要求完成签名盖章后提交至省科技厅受理窗口。

三、签名盖章说明。请分别在单位工作分工及经费分配情况页、人员信息页、签约各方页等地方按要求签字或盖章，签章不合规或错漏将不予受理。其中，人员信息页要求所有参与人员本人亲笔签名，代签或印章无效，漏签将不予受理。

四、本合同书/任务书自签字并加盖公章之日起生效，各方均应负本任务书的法律责任，不应受机构、人事变动影响。

2019A1515110654

## 一、主要研究内容和要达到的目标

我们课题组前期研究专注于肝癌肿瘤免疫浸润B细胞在免疫逃逸中发挥的机制研究，前期研究（*J Immunother Cance*, 2018;6:145. IF=8.678, 第1作者）首次发现TIM-1+B细胞在肝癌中大量浸润且发挥重要的免疫抑制作用，并证实肝癌浸润浆细胞样B细胞上游关键性T细胞调节机制（*Aging*, 2019;11:8879-8891. IF=5.514, 第1作者）。另外，我们课题组前期在肠道菌群促进Tfh细胞介导调节B细胞分化（*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Mar 26;116(13):6286-6291. IF=9.580, 参与）的功能及相关机制进行了阐述。本项目在前期发现TIM-1+B细胞在肝癌中发挥重要的免疫抑制作用，并以此为契机，通过对肝癌组织胆汁酸质谱靶向分析发现肝癌组织中去甲胆酸（NorCA）较癌旁组织明显升高，并且肝癌组织中去甲胆酸与肿瘤浸润TIM-1+B细胞呈明显正相关，以上发现提示肝癌组织中去甲胆酸可能促进TIM-1+B细胞分化。接着我们通过构建小鼠肝癌原位模型中，通过多联抗生素清除小鼠肠道菌群后发现，相比正常对照组，肠道菌群清除组肿瘤明显增大且肿瘤浸润中B细胞明显升高，其中TIM-1+B细胞在两组间差异显著，以上发现提示肠道菌群失调可能通过促进TIM-1+B细胞分化从而促进肿瘤进展。

针对以上的研究发现，本项目拟进一步揭示肠道菌群介导胆汁酸代谢调控TIM-1+B细胞分化在肝癌免疫治疗中的应用与机制研究。首先，在肝癌患者及小鼠原位肝癌模型中验证肠道菌群调节胆汁酸代谢，证实去甲胆酸诱导TIM-1+B细胞分化表型，并进一步验证去甲胆酸与肝癌患者临床事件相关性。其次，在体内内外模型及FXR-/-小鼠中证实去甲胆酸通过FXR受体诱导TIM-1+B细胞分化的具体机制。最后，在体外模型或小鼠原位肝癌模型、肝癌肿瘤类器官及肝癌类器官来源PDX模型中进行TIM-1免疫靶点的前期临床应用研究。

我们的前期研究针对TIM-1+B细胞及浆细胞样B细胞抗体的产生在肝癌中相关功能及分化机制进行详细阐述，并针对肝-肠轴中肠道菌群对Tfh细胞分化及B细胞的活化产生具有重要的调节作用。另外，我们课题组拥有FXR-/-基因敲除鼠及成功建立小鼠肝癌原位模型和肝癌肿瘤类器官模型。以上研究基础和平台为本项目的开展做了很好的铺垫，并具有很重要的参考价值。

项目拟明确肠道菌群失调是造成肝癌中去甲胆酸高表达的机制；明确肝癌中去甲胆酸可通过FXR受体促进TIM-1+B细胞的分化促进肝癌免疫逃逸；实现TIM-1靶向免疫治疗的临床转化应用。

## 二、研究成果及形式

论文及专著情况	国家统计局刊物以上刊物 发表论文（篇）		2		科技报告（篇）		0	
	被SCI/EI/ISTP收录论文 数（篇）		1		培养人才（人）		1	
	专著（册）		0		引进人才（人）		0	
专利情况(项)	发明专利		实用新型专利		外观设计专利		国外专利	
	申请	授权	申请	授权	申请	授权	申请	授权
	1	1	0	0	0	0	0	0
其他	构建肝癌来源类器官							

2019A1515110654

### 三、项目进度和阶段目标

(一) 项目起止时间: 2020-01-01 至 2022-12-31		
(二) 项目实施进度及阶段主要目标:		
开始日期	结束日期	主要工作内容
2020-01-01	2020-12-31	明确肠道菌群调节胆汁酸代谢以及肠道菌群失调可促进TIM-1+B细胞分化, 进而促进肝癌的发生发展, 整理此部分相关实验数据;
2021-01-01	2021-12-31	明确肝癌中去甲胆酸可通过FXR受体调控TIM-1+B细胞的分化的机制研究, 进而促进肝癌的增殖发展, 整理此部分相关实验数据, 撰写论文;
2022-01-01	2022-12-31	明确TIM-1靶点免疫治疗在体外模型及小鼠原位肝癌模型、肝癌类器官及肝癌类器官来源的PDX的临床转化应用; 申请临床转化平台专利; 整理实验数据, 撰写并发表SCI论著。

## 四、项目总经费及省基金委经费预算

(一) 省基金委经费下达总额： (大写) 壹拾万圆整； (小写 ) 10万元；					
(二) 省基金委经费年度下达计划：					
年度	2019 年	年	年	年	年
经费(万元)	10.00				
(三) 总经费及省基金委经费开支预算计划：					
经费筹集情况：					(单位：万元)
省基金委经费	自筹资金				合计
	自有资金	贷款	地方政府投入	其它	
10.00	0	0	0	0	10.00
政府部门、境外资金及其他资金投入情况说明：					

## 五、人员信息

项目负责人								
姓名	证件号码	年龄	性别	职称	学历	在项目中承担的任务	所在单位	签名
叶林森		31	男	助理研究员	博士研究生	项目负责人	中山大学	

2019A1515110654

## 六、依托单位与合作单位的合作协议

承担/参与单位名称 (盖章)	工作分工	总经费分摊 (万元)	省基金委经费分配 (万元)
中山大学		10.00	10.00
	合计	10.00	10.00

2019A1515110654

## 七、合同条款

第一条 甲方与乙方根据《中华人民共和国合同法》及国家有关法规和规定，为顺利完成（2019）年肠道菌群介导胆汁酸代谢调控TIM-1+B细胞分化在肝癌免疫治疗中的应用与机制研究 专项项目（文件编号：粤基金字〔2020〕6号）经协商一致，特订立本合同，作为甲乙双方在项目实施管理过程中共同遵守的依据。

第二条 甲方的权利义务：

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

第三条 乙方的权利义务：

1. 确保落实自筹经费及有关保障条件。
2. 乙方是项目资金管理的责任主体，应当建立健全科研项目资金管理制度，严格按照省科技经费使用范围和有关规定管好用好财政资金；应当按合同书规定，对甲方核拨的经费实行专款专用，单独列账，并随时配合甲方进行监督检查。
3. 实施“包干制”的面上项目及青年基金项目，依托单位应参照国家杰出青年科学基金试点项目经费使用“包干制”要求，制定经费使用“包干制”内部管理规定。项目经费支出应实际用于研发活动相关支出，使用范围限于设备费、材料费、测试化验加工费、燃料动力费、差旅/会议/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、依托单位管理费用、绩效支出以及其他合理支出。依托单位管理费用由依托单位根据实际管理支出情况与项目负责人协商确定。绩效支出由项目负责人根据实际科研需要和相关薪酬标准自主确定，依托单位按照现行工资制度进行管理。其余用途经费无额度限制，由项目负责人根据实际需要自主决定使用。项目验收时应提交经费决算表。
4. 项目负责人是项目资金使用的直接责任人，对资金使用的合规性、合理性、真实性和相关性承担法律责任。
5. 使用财政资金采购设备、原材料等，按照《广东省实施〈中华人民共和国招标投标法〉办法》有关规定，符合招标条件的须进行招标。
6. 项目合同任务完成后，或合同书规定的任务、指标及经费投入等提前完成的，乙方可按照《广东省省级科技计划项目结题管理实施细则（试行）》提出验收结题申请，并按甲方要求做好项目验收结题工作。
7. 若项目发生需要终止结题的情况，乙方须按照《广东省省级科技计划项目结题管理的实施细则（试行）》提出终止结题申请，并按甲方要求做好项目终止结题工作。
8. 在每年规定时间内向甲方如实提交上年度工作情况报告，报告内容包含上年度项目进展情况、经费决算和取得的成果等。
9. 按照国家和省有关规定，提交科技报告及其他材料。
10. 利用甲方的经费获得的研究成果，项目负责人和参与者应当注明获得“广东省基础与应用基础研究基金（英文：Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation）（项目编号）”资助或作有关说明。

11. 乙方要恪守科学道德准则，遵守科研活动规范，践行科研诚信要求，不得抄袭、剽窃他人科研成果或者伪造、篡改研究数据、研究结论；不得购买、代写、代投论文，虚构同行评议专家及评议意见；不得违反论文署名规范，擅自标注或虚假标注获得科技计划（专项、基金等）等资助；不得弄虚作假，骗取科技计划（专项、基金等）项目、科研经费以及奖励、荣誉等；不得有其他违背科研诚信要求的行为。

12. 确保本项目开展的研究工作符合我国科研伦理管理相关规定。

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

第五条 在履行本合同的过程中，当事人一方发现可能导致项目整体或部分失败的情形时，应及时通知另一方，并采取适当措施减少损失，没有及时通知并采取适当措施，致使损失扩大的，应当就扩大的损失承担责任。

第六条 本项目技术成果的归属、转让和实施技术成果所产生的经济利益的分享，除双方另有约定外，按国家和广东省有关法规执行。

第七条 根据项目具体情况，经双方另行协商订立的附加条款，作为本合同正式内容的一部分，与本合同具有同等效力。

第八条 本合同一式三份，各份具有同等效力。甲、乙方及项目负责人各执一份，三方签字、盖章后即生效，有效期至项目结题后一年内。各方均应负合同的法律责任，不应受机构、人事变动的影

第九条 乙方必须接受甲方聘请的本项目合同监理单位的监督和管理。监理单位按照甲方赋予的权利对本项目合同的履行进行审核、进度调查，对项目合同变更、经费使用情况进行监督管理及组织项目验收。

说明：1. 本合同书中，凡是当事人约定无需填写的条款，应在该条款的空白处划（/）。

2. 委托代理人签订本合同书的，应出具合法、有效的委托书。

## 八、本合同签约各方

管理单位（甲方）： 广东省基础与应用基础研究基金委员会 （盖章）

法定代表人（或法人代理）： \_\_\_\_\_ （签章）

年 月 日

依托单位（乙方）： 中山大学 （盖章）

法定代表人（或法人代理）： 罗俊 \_\_\_\_\_ （签章）

联系人（项目主管）姓名： 中山大学胡菁 \_\_\_\_\_ （签章）

Email: kjcgxkb@mail.sysu.edu.cn

电话： 020-84113181 / 15919697929

开户单位名称： 中山大学

开户银行名称： 工行广州中山大学支行

开户银行帐号： 3602864809100002723

年 月 日

联系人（项目负责人）姓名： 叶林森 （签名）

Email: ye\_linsen@163.com

电话： 02085252276

年 月 日

# 国家自然科学基金资助项目批准通知

## (包干制项目)

叶林森 先生/女士:

根据《国家自然科学基金条例》、相关项目管理办法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)决定资助您申请的项目。项目批准号: 82103448, 项目名称: 缺氧诱导自噬靶向降解cGAS促进TIM-1+B细胞分化介导肝癌免疫逃逸的机制研究, 资助经费: 30.00万元, 项目起止年月: 2022年01月至 2024年 12月, 有关项目的评审意见及修改意见附后。

请您尽快登录科学基金网络信息系统(<https://isisn.nsf.gov.cn>), **认真阅读《国家自然科学基金资助项目计划书填报说明》并按要求填写《国家自然科学基金资助项目计划书》(以下简称计划书)**。对于有修改意见的项目,请您按修改意见及时调整计划书相关内容;如您对修改意见有异议,须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

请您将电子版计划书通过科学基金网络信息系统(<https://isisn.nsf.gov.cn>)提交,由依托单位审核后提交至自然科学基金委。自然科学基金委审核未通过者,将退回的电子版计划书修改后再行提交;审核通过者,打印纸质版计划书(一式两份,双面打印)并在项目负责人承诺栏签字,由依托单位在承诺栏加盖依托单位公章,且将申请书纸质签字盖章页订在其中一份计划书之后,一并报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。纸质版计划书应当保证与审核通过的电子版计划书内容一致。**自然科学基金委将对申请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。**

向自然科学基金委提交电子版计划书、报送纸质版计划书并补交申请书纸质签字盖章页截止时间节点如下:

1. **2021年10月22日16点:** 提交电子版计划书的截止时间(视为计划书正式提交时间);
2. **2021年10月29日16点:** 提交修改后电子版计划书的截止时间;
3. **2021年11月5日16点:** 报送纸质版计划书(其中一份包含申请书纸质签字盖章页)的截止时间

4. 2021年11月25日16点：报送修改后的申请书纸质签字盖章页的截止时间。

请按照以上规定及时提交电子版计划书，并报送纸质版计划书和申请书纸质签字盖章页，未说明理由且逾期不报计划书或申请书纸质签字盖章页者，视为自动放弃接受资助；未按要求修改或逾期提交申请书纸质签字盖章页者，将视情况给予暂缓拨付经费等处理。

附件：项目评审意见及修改意见表

国家自然科学基金委员会

2021年10月12日

## 附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	82103448	项目负责人	叶林森	申请代码1	H1808
项目名称	缺氧诱导自噬靶向降解cGAS促进TIM-1+B细胞分化介导肝癌免疫逃逸的机制研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	中山大学				
直接费用	30.00 万元	起止年月	2022年01月 至 2024年12月		
通讯评审意见： <1>具体评价意见： 一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。 该研究主题为肿瘤免疫治疗，研究者首次发现TIM-1+B细胞在肝癌免疫抑制微环境中发挥重要作用。深入研究后发现缺氧可明显促进TIM-1+B细胞分化，可能与HIF-1 $\alpha$ 依赖性自噬靶向降解cGAS后抑制STING通路激活密切相关，运用动态网络数学模型和机器学习代码的分析方法研究HIF-1 $\alpha$ 与LC3B基因动态网络的变化，研究分析方法新颖独特。结合临床提出仑伐替尼联合HIF-1 $\alpha$ 抑制剂、自噬抑制剂以及PD-1单抗为“肝癌靶向联合免疫治疗”提供新的靶点和理论基础。创新性强。 二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。 申请者发现TIM-1可作为Breg细胞的重要表面标记分子，TIM-1+B细胞在肝癌中的分化机制也应受免疫微环境影响，HIF-1 $\alpha$ 可能作为重要转录因子参与肝癌组织中TIM-1+B细胞的分化。近年来相关研究也表明缺氧肿瘤微环境和HIF-1与肿瘤免疫治疗效果及患者预后密切相关，申请者认为HIF-1 $\alpha$ 依赖性自噬靶向降解cGAS后可能参与TIM-1+B细胞分化。该项目研究缺氧-自噬-cGAS-STING通路诱导TIM-1+B细胞的分化机制，为肝癌靶向联合免疫治疗提供新的靶点和理论基础。 三、请评述申请人的创新潜力与研究方案的可行性。 该申请人主要从事肿瘤免疫微环境研究，主攻B细胞以及人工智能、计算机/数学建模在肿瘤免疫逃逸领域取发表多项研究成果，前期研究创新性发现了一种全新的肝癌浸润TIM-1+B细胞，它呈现一种特有的免疫表型，TIM-1+B细胞在肝癌免疫抑制微环境中发挥重要作用为本项研究奠定了夯实的研究基础。基因动态网络的变化趋势相关数学模型和机器学习代码等有较成熟的研究体系。实验技术成熟，方案可行性强。 四、其他建议  <2>具体评价意见： 一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。 本项目旨在探究缺氧诱导TIM-1+B细胞分化的分子调控机制，为肝癌免疫治疗提供新策略。提出了明确的科学假说：肝癌免疫微环境的缺氧状态下可通过HIF-1 $\alpha$ 依赖性的BNIP3/Becclin-1诱导B细胞自噬靶向降解cGAS，抑制IRF3磷酸化，从而诱导TIM-1+B细胞分化，介导肝癌免疫逃逸。项目创新性强，可行性较好。 二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。 申请者前期研究创新性发现肝癌高度浸润的TIM-1+B细胞，且与肿瘤大小，微血管侵犯和生存期密切相关，相关结果已发表SCI论文，本项目是在前期研究基础上的延续研究，立论有据，将解析缺氧诱导肝癌免疫逃逸的新机制。 三、请评述申请人的创新潜力与研究方案的可行性。 本项目是在已有工作基础上的继续深入研究，研究内容恰当，研究方案具有较好的逻辑性、合理性，研究方法丰富。技术路线设计合理，逻辑顺畅，技术手段先进，可行性强。					

#### 四、其他建议

无

#### <3>具体评价意见:

一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。

本项目拟关注肝癌的肿瘤免疫微环境形成和发生发展机制研究，重点探索肝癌肿瘤微环境中TIM-1+B细胞形成和分化发育的相应机制，关注缺氧、HIF-1a及其cGAS降解和STING信号通路抑制等机制在肝癌肿瘤微环境中TIM-1+B细胞诱导形成中的功能，及其相应的分子机制，以期为肝癌免疫治疗提供相应的理论基础。本项目所针对的科学问题具有一定的科学创新性和研究独特性，且具有相应的潜在临床意义。

二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。

本项目立足探索缺氧、HIF-1a及其cGAS降解和STING信号通路抑制等机制在肝癌肿瘤微环境中TIM-1+B细胞诱导形成中的功能，及其相应的分子机制，所探索目标具有一定的研究价值和潜在的科学贡献。

三、请评述申请人的创新潜力与研究方案的可行性。

本项目在实验体系设计和研究方案构建上基本合理可行，但纵观申请人以往研究基础，所发表的科研工作仍尚显薄弱，尚无具有一定影响力和显示度的科研工作发表，在研究独立性上有待加强，建议该申请人进一步积累。

#### 四、其他建议

修改意见:

医学科学部

2021年10月12日