

受理编号: c15140500000019

项目编号: 2015A030310053

文件编号: 粤科规财字[2015]120号



# 广东省自然科学基金项目 合同书

项目名称: HBx突变体诱导肝细胞癌变的作用机制的研究

项目类别: 广东省自然科学基金-博士启动

项目起止时间: 2015-08-01 至 2018-08-01

管理单位(甲方): 广东省自然科学基金管理委员会

依托单位(乙方): 香港大学深圳医院

通讯地址: 广东省深圳市福田区广东省深圳市福田区海园一路1号

邮政编码: 518053

单位电话: 0755-86913191

项目负责人: 朱冉旭

联系电话: 18665935597

项目联系人: 朱冉旭

联系电话: 13632997930

广东省科学技术厅  
二〇一四年制

## 一、主要研究内容和要达到的目标

原发性肝癌（HCC）是世界高死亡率癌症之一。在中国广东地区，乙型肝炎病毒（HBV）感染是HCC主要的致病因素。HBV基因编码的X蛋白（HBx）是反式调控蛋白，参与病毒致癌作用。研究发现在HCC组织中，HBx的羧基末端35aa频繁易于丢失，形成自然突变型HBx（tHBx  $\Delta$  35）；因此，本研究首次探讨HBx自然突变体tHBx  $\Delta$  35促进肝癌发生的作用机制。在前期实验中，我们首次用染色质免疫共沉淀-人体基因组芯片技术筛选出tHBx  $\Delta$  35直接靶基因GAS2。GAS2是属于哺乳动物调整生长终止特异性家族GAS中的一员。本课题将探讨tHBx  $\Delta$  35靶基因GAS2促进肝细胞癌变的作用机制。并在临床上进一步探寻该靶基因GAS2在患HBV相关HCC人体血清/肝癌组织/及其癌周组织中的mRNA和蛋白水平的表达及其与tHBx  $\Delta$  35和wt-HBx的相关性，进而对HBV相关的HCC的临床防治和预后提供新思路。其主要研究内容：1. 验证tHBx  $\Delta$  35 促进肝细胞的增殖作用。（已经完成）2. 筛查并挑选出tHBx  $\Delta$  35作用于HCC的直接靶基因。（已经完成）3. 利用染色质免疫共沉淀-人体基因组芯片（Chromatin Immunoprecipitation - chip, ChIP-chip）技术来筛查tHBx  $\Delta$  35作用于HCC的一些相关的靶基因，建立起相关联的基因树，从而筛选出最直接的靶基因。（已经完成）3. 探寻tHBx  $\Delta$  35的直接靶基因GAS2在细胞分子水平和动物体内与肝癌细胞的凋亡与增殖之间的相关性。（已经完成）4. 探索该直接靶基因GAS2在发生肝细胞癌变的作用机制和它所诱导信号传导通路。5. 探寻tHBx  $\Delta$  35的直接靶基因GAS2在临床人体患有HBV相关HCC的肝癌组织/其癌周组织/血清样本的表达以及它与wt-HBx、 tHBx  $\Delta$  35相关性的研究。进而对于HBV相关HCC的防治和临床预后评估提供新的思路。预期研究成果：

(1)探寻tHBx  $\Delta$  35的直接靶基因GAS2在肝癌细胞中的作用机制以及它所诱导的信号传导通路。(2)首次证实wt-HBx、 tHBx  $\Delta$  35、GAS2在临床人体中HBV相关的肝癌标本/其癌周正常组织/血清中的表达。(3)揭示wt-HBx、 tHBx  $\Delta$  35、GAS2与年龄/性别/ HBsAg+/肿瘤分级分期等相关因素可能存在某种关联。(4)预期发表SCI论文1-2篇。

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		专著（册）		0	
专利情况(项)	发明专利		实用新型专利		外观设计专利		国外专利	
	申请	授权	申请	授权	申请	授权	申请	授权
	0	0	0	0	0	0	0	0
其他	<p>Truncated HBx-dependent silencing of growth arrest-specific 2 promotes hepatocarcinogenesis through inhibition of p53-mediated apoptosis已于今年录用于Journal of Pathology, IE 7.330</p>							

## 三、项目进度和阶段目标

1. 项目起止时间： 2015-08-01 至 2018-08-01

2. 项目实施进度及阶段主要目标：

开始日期	结束日期	主要工作内容
2015-08-01	2016-12-31	探寻tHBx $\Delta$ 35 的直接靶基因GAS2 在肝细胞中的作用机制以及它所诱导的信号传导通路。
2017-01-01	2017-12-31	收集临床HBV 相关的肝癌标本/其癌周正常组织/血清共计50 余份。（血清中HBsAg+）；收集标本信息：年龄/性别/ HBsAg+/肿瘤分级分期等相关因素；并将标本预处理保存在-70℃液氮瓶里。
2018-01-01	2018-06-30	分别采用定量PCR、免疫组织化学、western-blot 技术检测wt-HBx、tHBx $\Delta$ 35、GAS2、HBsAg+ 分别在肝癌组织/其癌周正常组织/血清中的mRNA /蛋白水平的表达。
2018-07-01	2018-08-01	建立实验数据库，并整理患者相关资料信息和相应实验数据。建立多组别的对照，用统计学方法分析其可能的相关性的研究。最后利用2-3 个月时间进行课题总结、论文撰写和成果申报工作。

## 四、项目总经费及省科技厅经费预算

1. 省科技厅经费下达总额：（大写）壹拾万圆整；（小写）10.00万元；					
2. 省科技厅经费年度下达计划：					
年度	2015 年	年	年	年	年
经费(万元)	10.00				
3. 总经费开支预算计划：					
经费筹集情况：					(单位：万元)
省科技厅经费	自筹资金				合计
	自有资金	贷款	地方政府投入	其它	
10.00	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：					

经费预算				(单位: 万元)
	总投入经费		省科技厅经费	
支出经费	经费额	用途说明	经费额	用途说明
科研业务费:	1.00	学术会议费、论文版面费、印刷费	1.00	学术会议费、论文版面费、印刷费
实验材料费:	4.00	购买细胞、实验试剂、试剂盒等	4.00	购买细胞、实验试剂、试剂盒等
仪器设备费:	0	无	0	无
实验室改装费:	0	无	0	无
协作费:	2.00	部分试验需要在外协作	2.00	部分试验需要在外协作
人员费:	3.00	完成相应部分试验的劳务费	3.00	完成相应部分试验的劳务费
专家咨询费:	0	无	0	无
国际合作与交流费:	0	无	0	无
管理费:	0	无	0	无
合计:	10.00		10.00	

## 五、人员信息

## 项目负责人

姓名	证件号码	年龄	性别	职称	学历	在项目中承担的任务	所在单位	签名
朱冉旭	420106197810044827	37	女	主治医师	博士研究生	实验设计和主要执行者	香港大学深圳医院	

## 项目组主要成员

姓名	证件号码	年龄	性别	职称	学历	在项目中承担的任务	所在单位	签名
司徒伟基	H0315029801	38	男	主任医师	博士研究生	临床标本数据分析	香港大学深圳医院	
羊东晔	430105197107273025	44	女	副教授	博士研究生	指导分析靶基因GAS2促进肝细胞癌变的作用机制	香港大学深圳医院	
林燕生	44058219820407669X	33	男	医师	硕士研究生	承担流式细胞技术	香港大学深圳医院	
李青云	430402198110283015	34	男	医师	本科	收集并预处理临床标本	香港大学深圳医院	
夏威	H05510060000	39	男	主任医师	博士研究生	提供临床肝癌标本	香港大学深圳医院	

六、依托单位与合作单位的合作协议

1. 依托单位与合作单位的工作分工：	
无	
2. 经费分配：	
无	
依托单位（盖章）：	香港大学深圳医院
合作单位1（盖章）：	
合作单位2（盖章）：	

2015A030310053



## 七、合同条款

**第一条** 甲方与乙方根据《中华人民共和国合同法》及国家有关法规和规定，为顺利完成（2015）年HBx突变体诱导肝细胞癌变的作用机制的研究 专项项目（文件编号： 粤科规财字[2015]120号）经协商一致，特订立本合同，作为甲乙双方在项目实施管理过程中共同遵守的依据。

**第二条** 甲方的权利义务：

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

**第三条** 乙方的权利义务：

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

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

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

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

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

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

**第九条** 本合同一式三份，各份具有同等效力。甲、乙方及课题负责人各执一份，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、人事变动的影响。

**第十条** 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内容，应在空白处划（/）。

2. 委托代理人签订本合同书的，应出具合法、有效的委托书。

2015A030310053

## 八、本合同签约各方

管理单位（甲方）：广东省自然科学基金管理委员会（盖章）

法定代表人（或法人代理）：\_\_\_\_\_（签章）

年 月 日

依托单位（乙方）：香港大学深圳医院（盖章）

法定代表人（或法人代理）：邓惠琼\_\_\_\_\_（签章）

联系人（项目主管）姓名：徐小平\_\_\_\_\_（签章）

Email: xuxp@hku-szh.org

电话：0755-86913333-8560

开户单位名称：香港大学深圳医院

开户银行名称：中国建设银行股份有限公司深圳中心区支行

开户银行帐号：44201566400059000368

年 月 日

联系人（课题负责人）姓名：朱冉旭（签名）

Email: zhurx@hku-szh.org

电话：18665935597

年 月 日