

# 江苏省科技项目合同

计划类别 基础研究计划(自然科学基金)一面上项目

项目编号 BK20171150

项目名称 结直肠癌中 TGF- $\beta$ 1 调控 B7-H3 和 B7-H4 表达的分子机制研究

项目类别 无

起止年限 2017 年 7 月 至 2020 年 6 月

项目负责人 华东 电话及手机 [REDACTED]

项目联系人 周静 电话及手机 [REDACTED]

承担单位 无锡市肿瘤研究所

单位地址 无锡市惠河路 200 号 邮政编码 214062

项目主管部门 无锡市科学技术局

江苏省科学技术厅

二〇一七

委托单位（甲方）：江苏省科学技术厅

法定代表人：王秦

地址：南京市北京东路 39 号

邮政编码：210008

承担单位（乙方）：

承担单位：无锡市肿瘤研究所

法定代表人：程之红

地址：无锡市惠河路 200 号 邮政编码：214062

项目负责人：华东

电话： 传真：

电子邮件：wxzyn@163.com

保证单位（丙方、项目主管部门）：无锡市科学技术局

法定代表人（科技局局长）：孙海东

地址：无锡市滨湖区观山路 199 号 邮政编码：214131

甲方批准由乙方承担省科技计划《结直肠癌中 TGF- $\beta$ 1 调控 B7-H3 和 B7-H4 表达的分子机制研究》项目的研究开发或建设任务。依据《中华人民共和国合同法》的规定，为明确甲、乙、丙三方的权利和责任，保证项目的顺利实施和科研经费的合理使用，签订本合同。

## 一、项目的目标和主要研究内容

要解决的主要技术难题和问题, 项目研究的创新点和内容等。

- 1、结直肠癌组织中 TGF- $\beta$  1、B7-H3、B7-H4、SMAD2 等蛋白和 mRNA 表达的水平与定位与临床病理参数的相关性。
- 2、结直肠癌组织中 HOTAIR、miR-155 和 miR-143 表达与临床病理参数的相关性。
- 3、TGF- $\beta$  1 调控 miR-143 表达的分子机制。
- 4、miR-143 调控 B7-H3 和 B7-H4 蛋白的免疫抑制机制。
- 5、阻断信号通路对肠癌的抑制作用及其对通路分子表达的影响。

江苏省科学技术厅

## 二、项目验收内容和考核指标

包括 1、主要技术指标：如形成的专利、新技术、新产品、新品种、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、其他应考核的指标。

结直肠癌组织中 TGF- $\beta$ 1、B7-H3、B7-H4、SMAD2 等蛋白和 mRNA 表达的水平与定位与临床病理参数的相关性。结直肠癌组织中 HOTAIR、miR-155 和 miR-143 表达与临床病理参数的相关性。TGF- $\beta$ 1 调控 miR-143 表达的分子机制。miR-143 调控 B7-H3 和 B7-H4 蛋白的免疫抑制机制。阻断信号通路对肠癌的抑制作用及其对通路分子表达的影响。1、论文：预期可发表 SCI 论文 1-2 篇，中华核心期刊论文 1-2 篇。报奖：申报江苏省医学新技术引进奖 1 项。2、阐述结直肠癌微环境中 B7-H3 和 B7-H4 异常表达的调控机制，为发现基于调控该通路的有效抗肿瘤治疗靶点或途径奠定基础。

江苏省科学技术厅

### 三、项目进度及考核指标

| 时间                            | 考核指标                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2017 年 7 月<br>至<br>2018 年 6 月 | 1、完成结直肠癌组织样本、肠癌细胞株和裸鼠移植瘤 TGF- $\beta$ 1、B7-H3、B7-H4 的蛋白和 mRNA，以及 HOTAIR、miR-155 和 miR-143 检测分析其与肿瘤位置、肿瘤大小、病理类型、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和生存期等临床病理参数的相关性。2、总结年度研究结果，开展学术交流会议一次。 |
| 2018 年 7 月<br>至<br>2019 年 6 月 | 1、研究 TGF- $\beta$ 1 通过诱导 SMADs 磷酸化上调 miR-155 和 HOTAIR 表达的分子机制。包括 miR-155 抑制转录因子 CEBPB 表达下调 miR-143 表达和 HOTAIR 招募 PRC2 下调 miR-143 表达的分子机制；2、总结年度研究结果，撰写学术论文。               |
| 2019 年 7 月<br>至<br>2020 年 6 月 | 1、研究 miR-143 上调 B7-H3 和 B7-H4 表达的调控机制，以及 B7-H3 和 B7-H4 通过诱导免疫细胞分泌抑制性细胞因子介导肠癌细胞免疫逃逸的分子机制；完善研究内容，根据需要补充试验。统计资料，撰写论文，结题。                                                     |

江苏省科学技术厅

#### 四、项目承担单位、参加单位及主要研究开发人员

##### (一) 项目承担单位、参加单位

|            |          |  |           |
|------------|----------|--|-----------|
| 项目承担单位     | 无锡市肿瘤研究所 |  |           |
| 项目合作<br>单位 | 单位名称     |  | 国家或<br>地区 |
|            | 单位一      |  |           |
|            | 单位二      |  |           |
|            | 单位三      |  |           |
|            | 单位四      |  |           |
|            | 单位五      |  |           |
| 境外合作<br>单位 | 单位一      |  |           |
|            | 单位二      |  |           |

江苏省科学技术厅

(二)项目承担单位、参加单位

| 姓名                      | 性别 | 出生年份 | 职称 | 学位 | 从事专业 | 本项目工作时间(%) | 工作单位     | 项目分工       | 国别 | 身份证件号码 |
|-------------------------|----|------|----|----|------|------------|----------|------------|----|--------|
| 项目负责人                   |    |      |    |    |      |            |          |            |    |        |
| 华东                      | 男  | 1967 | 正高 | 博士 | 肿瘤学  | 80         | 无锡市肿瘤研究所 | 课题设计, 统筹安排 | 中国 |        |
| 项目骨干 (不超过 5 人, 不含项目负责人) |    |      |    |    |      |            |          |            |    |        |
| 茆勇                      | 男  | 1977 | 副高 | 博士 | 肿瘤学  | 50         | 无锡市肿瘤研究所 | 样本收集、检测    | 中国 |        |
| 葛晓松                     | 男  | 1980 | 中级 | 博士 | 肿瘤学  | 50         | 无锡市肿瘤研究所 | 数据分析、实验指导  | 中国 |        |
| 张婷                      | 女  | 1986 | 中级 | 硕士 | 免疫学  | 80         | 无锡市肿瘤研究所 | 实验操作、论文撰写  | 中国 |        |
| 孙俊杰                     | 男  | 1983 | 中级 | 硕士 | 病理学  | 80         | 无锡市肿瘤研究所 | 临床病理学分析    | 中国 |        |
| 谢冰雪                     | 女  | 1990 | 初级 | 学士 | 药理学  | 100        | 无锡市肿瘤研究所 | 动物实验       | 中国 |        |
| 参加人员 (不超过 10 人)         |    |      |    |    |      |            |          |            |    |        |
| 吴静怡                     | 女  | 1994 | 其他 | 学士 | 药理学  | 100        | 无锡市肿瘤研究所 | 实验操作、数据收集  | 中国 |        |
| 张纯                      | 女  | 1991 | 其他 | 学士 | 药理学  | 100        | 无锡市肿瘤研究所 | 细胞、分子实验    | 中国 |        |



## 五、项目经费预算

### (一) 项目经费来源预算

经费单位: 万元

|           | 预算数 | 2017 年 | 2018 年 | 2019 年 | 备注 |
|-----------|-----|--------|--------|--------|----|
| 合计        | 20  | 10     | 5      | 5      |    |
| 1、省拨款     | 10  | 10     | 0      |        |    |
| 2、部门、地方配套 | 0   |        |        |        |    |
| 3、承担单位自筹  | 10  |        | 5      | 5      |    |
| 4、其他来源    | 0   |        |        |        |    |

### (二) 项目经费支出预算

经费单位: 万元

|                      | 预算数  | 其中: 省拨款 | 备注           |
|----------------------|------|---------|--------------|
| (一) 直接费用             | 16.8 | 8.4     |              |
| 1、设备费                | 0    | 0       |              |
| (1) 设备购置费            |      |         |              |
| (2) 设备试制费            |      |         |              |
| (3) 设备改造与租赁费         |      |         |              |
| 2、材料费                | 9.8  | 5.4     | 用于购买实验试剂、耗材  |
| 3、测试化验加工费            |      |         |              |
| 4、燃料动力费              |      |         |              |
| 5、差旅费                | 2    |         | 用于出差车费、住宿费   |
| 6、会议费                | 1    |         | 学术会议培训费      |
| 7、国际合作与交流费           |      |         |              |
| 8、出版/文献/信息传播/知识产权事务费 | 3    | 3       | 版面费、出版费和文献资料 |

|          |     |      |                    |
|----------|-----|------|--------------------|
|          |     |      | 费                  |
| 9、劳务费    | 1   |      | 研究生劳<br>务费         |
| 10、专家咨询费 |     |      |                    |
| 11、其他支出  |     |      |                    |
| (二)间接费用  | 3.2 | 1.6  | 按省基金<br>管理办法<br>支付 |
| 其中：绩效支出  | 0.5 | 0.25 | 按省基金<br>管理办法<br>支付 |
| 合计       | 20  | 10   |                    |

江苏省科学技术厅

## 六、其他条款

### (一) 缔约各方的权利、义务

第一条 缔约各方均应共同遵守国家、省有关科技计划与经费管理的规定,严格遵守并认真履行本合同的各项条款。

甲方应按合同约定的金额提供项目研究开发经费,有权监督、检查合同履行情况。合同履行期间,甲方有权直接组织或委托丙方检查、监督乙方对本合同的履行情况。乙方完成项目研究开发任务后,由甲方负责进行验收。

乙方应严格履行合同义务,为项目实施提供承诺的技术与条件保障,以及财务管理、成果管理、科技档案管理服务合同约定的其他义务。项目申请验收前乙方应按照规定提交科技报告,未提交科技报告的项目不予验收。乙方应加强项目实施成果的转化,自项目验收后一年内未实施转化的项目,甲方有权责成乙方将成果交省内技术产权交易机构挂牌转让。

丙方应按合同约定的金额提供项目配套经费,并进行相关的协调和监督。

第二条 甲方有权根据乙方项目计划进度完成情况决定是否拨付后续经费。乙方使用项目经费应按照合同约定的支出范围执行,保证专款专用,并实行单独核算,严禁弄虚作假、截留和挪用项目经费等违反财经纪律的行为。

第三条 甲、乙、丙各方对项目合同及其他技术资料负有保密责任。

### (二) 违约责任

第四条 甲方未能按合同约定的经费数提供经费,导致乙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。

第五条 因乙方原因,导致研究开发工作未能达到合同约定指标的,乙方应采取措施尽快使项目达到合同预定要求,并承担由此而增加的费用。

第六条 乙方无正当理由未履行合同时,甲方有权停拨、追缴部分或全部省拨经费,由此造成的经济损失由乙方承担。对乙方在申报和实施项目中的失信行为,甲方将根据省科技信用管理的有关规定记入不良信用记录,并报送至省公共信用信息平台,列入乙方的社会信用记录。

第七条 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合同约定的,甲方有权减拨或停拨后续经费;情节严重的,甲方有权终止合同,乙方应返还甲方已拨付的全部经费。

第八条 乙方因不可抗力不能履行合同义务时,可以免除违约责任,但应及时通知甲、丙方,并在合理的期限内出具因不可抗力导致合同不能履行的证明。

第九条 在履行本合同过程中,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。

### (三) 合同的变更、解除和争议解决

第十条 合同的变更或解除,须经缔约各方协商一致,并签署书面文件。

第十一条 发生下列情况之一的,缔约方应当协商变更或解除合同:

(1) 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;

(2) 由于项目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;

(3) 由于乙方未按合同要求履行合同, 或是由于其他原因, 导致项目在检查或评估中被淘汰的。

第十二条 合同一方发生合并、分立或更名时, 由变更后的单位继受或分别继受变更一方在合同中的权利义务。

第十三条 合同在履行过程中发生争议的, 缔约各方应通过友好协商的方式解决。如协商不成时, 缔约各方有权向人民法院起诉或仲裁机构申请仲裁, 但在有关司法、仲裁结果生效之前, 乙方有义务按照甲方要求继续履行或终止履行本合同。

#### (四) 附 则

第十四条 项目任务书、可行性论证报告作为合同附件。项目如涉及多家(包含两家)单位参加, 乙方应在签订本合同前与有关单位就合作任务和知识产权分配等问题签订有关合同或协议(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), 同时作为本合同的附件。

第十五条 有关合同的未尽事宜, 按照国家、省有关科技计划与经费管理的规定执行。

第十六条 本合同正本一式六份(甲、乙、丙方各执2份), 自缔约各方签章后生效。

第十七条 本合同的解释权归甲方享有。

### 七、附加条款

江苏省科学技术厅

## 八、签订合同各方



甲方:

法定代表人或委托代理人 (签字)



项目主管处室负责人 (签字)

项目主管处室经办人 (签字)



乙方:

承担单位法定代表人或委托代理人 (签字)



项目负责人 (签字)

12  
40

开户银行、帐号

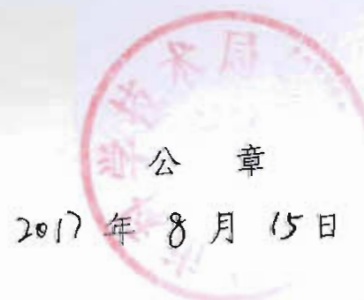
无锡市第四人民医院  
808140188200000539  
江苏银行无锡河惠支行



丙方:

法定代表人或委托代理人 (签字)

赵建国



## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

葛晓松 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：

81502042，项目名称：长非编码RNA-AK098783介导EZH2调控SFRP1对结直肠癌转移的作用机制研究，直接费用：18.00万元，项目起止年月：2016年01月至2018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://isisn.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。**注意：请严格按照《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》填写计划书的资金预算表，其中，劳务费、专家咨询费科目所列金额与申请书相比不得调增。**

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.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，打印为计划书纸质版（一式两份，双面打印），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**2015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**2015年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2015年9月25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  
2015年8月17日

## 附件：项目评审意见及修改意见表

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                             |       |                     |       |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------|---------------------|-------|-------|
| 项目批准号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 81502042                                    | 项目负责人 | 葛晓松                 | 申请代码1 | H1617 |
| 项目名称                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 长非编码RNA-AK098783介导EZH2调控SFRP1对结直肠癌转移的作用机制研究 |       |                     |       |       |
| 资助类别                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 青年科学基金项目                                    | 亚类说明  |                     |       |       |
| 附注说明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                             |       |                     |       |       |
| 依托单位                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 江南大学                                        |       |                     |       |       |
| 直接费用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 18.00 万元                                    | 起止年月  | 2016年01月 至 2018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<br/>         本项目拟探讨长链非编码RNA-AK098783在结直肠癌转移调控中的作用方式，并提出了AK098783能结合组蛋白甲基化修饰酶EZH2，抑制WNT信号负调控分子SFRP1表达，进而激活WNT信号，促进肠癌细胞迁移的机制假说。</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<br/>         该项目不仅有助于阐述结直肠癌转移分子机制，还能为临床提供潜在的治疗靶点，有一定的科学及应用前景。预期结果设计合理，有望实现。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性<br/>         该项目科学假说明确，但EZH2和WNT信号通路在结直肠癌中已有较多的研究，创新性略显不足。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线<br/>         研究内容恰当，设计较严谨，总体研究方案合理可行。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件<br/>         项目组成员有一定科研能力，基本具备完成该项目的研究条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</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<br/>         本项目以结直肠癌中lncRNA-AK098783为研究对象；研究lncRNA-AK098783介导EZH2，调控SFRP1对结直肠癌转移的作用机制。<br/>         本项目提出的科学问题是：lncRNA-AK098783及SFRP1在结直肠癌转移中的临床意义；以及lncRNA-AK098783及SFRP1介导EZH2，调控SFRP1信号所导致的WNT信号通路激活的信号分子和作用方式。</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<br/>         本项目的预期结果将阐明lncRNA-AK098783和SFRP1表达在结直肠癌中的临床意义，以及解析lncRNA-AK098783-EZH2/SFRP1调节轴在结直肠癌转移中的功能及相互作用机制。所得到的结果有助于判断肠癌患者预后，为靶向治疗提供新靶点，具有较好的科研意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性<br/>         本项目提出的科学问题明确，即lncRNA-AK098783及SFRP1在结直肠癌转移中的临床意义；以及lncRNA-AK098783及SFRP1介导EZH2，调控SFRP1信号所导致的WNT信号通路激活的信号分子和作用方式。<br/>         lncRNA-AK098783是申请人在结直肠癌中首次发现的lncRNA,加之lncRNA-AK098783-EZH2/SFRP1研究较为新颖，具有较强的创新性。</p> |                                             |       |                     |       |       |

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容、方案及技术路线能够证明提出的科学问题，方法的逻辑性较强，方法可行。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人参与过肿瘤方面的研究，在结直肠癌中做过lncRNA方面的研究工作；本项目立项依据充分，预实验结果能够很好的支持本项目的顺利开展；所依托单位设备相对齐全，组织标本充足，能够满足本项目需要。

（五） 其它意见或修改建议

无

<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

申请者拟通过本项目阐明lncRNA-AK098783在结直肠癌转移调控的关键分子机制，并根据前期预实验结果及国外已发表文献做出假说：lncRNA-AK098783可能通过EZH2下调SFRP1表达，进而激活wnt/beta-catenin信号通路，影响结直肠癌的进展。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该项目在前期研究基础上通过各种实验方法逐步检测lncRNA-AK098783在结直肠癌转移调控的关键分子机制，推理逻辑性较强，研究目标有一定的可行性，从而本研究有进一步实施的科学价值和意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该项目对国内外研究现状基本明确，在已发表文献的基础上做出符合一定逻辑的推理，试图阐明lncRNA-AK098783在结直肠癌中的生物学作用及关键分子调控机制，并初步判定其可能调控的关键信号通路为wnt/beta-catenin，项目有一定的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容适度，研究方案较完整，有一定可行性及实验基础和条件，但建议最好能有RIP实验来探索与lncRNA-AK098783结合的关键基因，从而能进一步探索可能的调控分子机制，也为机制的进一步阐明打下基础。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请者在肿瘤相关的分子生物学机制研究方向有一定的基础，前期发表了lncRNA相关论文，但建议以后能够聚焦到结直肠癌的LncRNA研究方向；项目具备了一定的试验条件、分析设备以及临床样本等。

（五） 其它意见或修改建议

专业术语的缩写不是很规范。

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2015年8月17日



|        |                    |
|--------|--------------------|
| 项目批准号  | 81502042           |
| 申请代码   | H1617              |
| 归口管理部门 |                    |
| 依托单位代码 | 21412208A0551-1012 |



81502042 1012908

# 国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别: 青年科学基金项目

亚类说明:

附注说明:

项目名称: 长非编码RNA-AK098783介导EZH2调控SFRP1对结直肠癌转移的作用机制研究

直接费用: 18万元 间接费用: 3.6万元

项目资金: 21.6万元 执行年限: 2016.01-2018.12

负责人: 葛晓松

通讯地址: 江苏省无锡市蠡湖大道1800号

邮政编码: 214122 电 话: 0510-88683005

电子邮件: 85410328@qq.com

依托单位: 江南大学

联系人: 谢正军 电 话: 0510-85913615

填表日期: 2015年08月20日

国家自然科学基金委员会制

Version: 1.012.908



## 国家自然科学基金委员会资助项目计划书填报说明

- 一、项目负责人收到《关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知》（以下简称《批准通知》）后，请认真阅读本填报说明，参照国家自然科学基金相关项目管理办法及《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》（请查阅国家自然科学基金委员会官方网站首页“政策法规”-“管理办法”栏目），按《批准通知》的要求认真填写和提交《国家自然科学基金委员会资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《计划书》经国家自然科学基金委员会相关项目管理部门审核批准后，将作为项目研究计划执行和检查、验收的依据。
- 三、《计划书》各部分填写要求如下：
  - （一）简表：由系统自动生成。
  - （二）摘要及关键词：各类获资助项目都必须填写中、英文摘要及关键词。
  - （三）项目组主要成员：计划书中列出姓名的项目组主要成员由系统自动生成，与申请书原成员保持一致，不可随意调整。如果批准通知中“项目评审意见及修改意见表”中“对研究方案的修改意见”栏目有调整项目组成员相关要求的，待项目开始执行后，按照项目成员变更程序另行办理。
  - （四）资金预算表：按批准资助的直接费用填报资金预算表和预算说明书，其中的劳务费、专家咨询费金额不应高于申请书中相应金额；间接费用及项目总经费由系统自动生成。国家重大科研仪器研制项目还应按照预算评审后批复的直接费用各科目金额填报资金预算表、预算说明书及相应的预算明细表。
  - （五）正文：
    1. 面上项目、青年科学基金项目、地区科学基金项目：如果《批准通知》中没有修改要求的，只需选择“研究内容和研究目标按照申请书执行”即可；如果《批准通知》中“项目评审意见及修改意见表”中“对研究方案的修改意见”栏目明确要求调整研究期限和研究内容等的，须选择“根据研究方案修改意见更改”并填报相关修改内容。
    2. 重点项目、重点国际（地区）合作研究项目、重大项目、国家重大科研仪器研制项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求填写研究（研制）内容，不得自行降低、更改研究目标（或仪器研制的技术性能与主要技术指标以及验收技术指标）或缩减研究（研制）内容。此外，还要突出以下几点：
      - （1）研究的难点和在实施过程中可能遇到的问题（或仪器研制风险），拟采用的研究（研制）方案和技术路线；
      - （2）项目主要参与者分工，合作研究单位之间的关系与分工，重大项目还需说明课题之间的关联；
      - （3）详细的年度研究（研制）计划。



3. 国家杰出青年科学基金、优秀青年科学基金和海外及港澳学者合作研究基金项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，按下列提纲撰写：
  - (1) 研究方向；
  - (2) 结合国内外研究现状，说明研究工作的学术思想和科学意义（限两个页面）；
  - (3) 研究内容、研究方案及预期目标（限两个页面）；
  - (4) 年度研究计划；
  - (5) 研究队伍的组成情况。
4. 对于其他类型项目，参照面上项目的方式进行选择和填写。



简表

|        |           |                                             |     |      |                            |          |       |               |
|--------|-----------|---------------------------------------------|-----|------|----------------------------|----------|-------|---------------|
| 申请者信息  | 姓 名       | 葛晓松                                         | 性 别 | 男    | 出生年月                       | 1980年04月 | 民 族   | 汉族            |
|        | 学 位       | 博士                                          |     |      | 职 称                        | 医师       |       |               |
|        | 电 话       | 0510-88683005                               |     | 电子邮件 | 85410328@qq.com            |          |       |               |
|        | 传 真       |                                             |     | 个人网页 |                            |          |       |               |
|        | 工 作 单 位   | 江南大学                                        |     |      |                            |          |       |               |
|        | 所 在 院 系 所 | 附属医院                                        |     |      |                            |          |       |               |
| 依托单位信息 | 名 称       | 江南大学                                        |     |      |                            |          | 代 码   | 21412208A0551 |
|        | 联 系 人     | 谢正军                                         |     | 电子邮件 | xiezhj@jiangnan.edu.cn     |          |       |               |
|        | 电 话       | 0510-85913615                               |     | 网站地址 | http://www.jiangnan.edu.cn |          |       |               |
| 合作单位信息 | 单 位 名 称   |                                             |     |      |                            |          |       | 代 码           |
|        |           |                                             |     |      |                            |          |       |               |
|        |           |                                             |     |      |                            |          |       |               |
| 项目基本信息 | 项 目 名 称   | 长非编码RNA-AK098783介导EZH2调控SFRP1对结直肠癌转移的作用机制研究 |     |      |                            |          |       |               |
|        | 资 助 类 别   | 青年科学基金项目                                    |     |      |                            | 亚 类 说 明  |       |               |
|        | 附 注 说 明   |                                             |     |      |                            |          |       |               |
|        | 申 请 代 码   | H1617: 消化系统肿瘤                               |     |      |                            |          |       |               |
|        | 基 地 类 别   |                                             |     |      |                            |          |       |               |
|        | 执 行 年 限   | 2016.01-2018.12                             |     |      |                            |          |       |               |
|        | 直 接 费 用   | 18万元                                        |     |      |                            | 间 接 费 用  | 3.6万元 |               |
|        | 项 目 资 金   | 21.6万元                                      |     |      |                            |          |       |               |



## 项目摘要

**中文摘要 (500字以内):**

结直肠癌远处转移是影响患者预后的重要因素，其内在的机制尚不够清晰。申请人关注于肠癌转移的表观遗传学调控机制，通过组织标本中筛选影响肠癌转移过程的长链非编码RNA，我们聚焦于AK098783，在体外实验中该分子能够促进细胞运动迁移，在大样本的组织标本检测和统计分析中，我们确认AK098783与转移的发生及患者预后密切相关，具有临床转化价值。进一步研究还表明，AK098783能结合组蛋白甲基化修饰酶EZH2，抑制WNT信号负调节分子SFRP1表达，进而激活WNT信号，促进肠癌细胞迁移。本项目拟在此基础上结合体内、体外模型，多角度验证AK098783在结直肠癌转移调控中的作用方式和调节WNT信号的分子机制，解析其发挥功能效应的途径及作用靶点，鉴定分子相互作用的精细模式。

**关键词:** 结、直肠肿瘤; 长非编码RNA; 转移

**Abstract (limited to 4000 words):**

Distant metastasis is an important prognostic factor of colorectal cancer, but its inherent mechanism is still unclear. We focused on epigenetic regulatory mechanisms of cancer metastasis. Tissue samples were screened by microarray to identify the lncRNAs that mediated the metastasis process of colorectal cancer (CRC). we found AK098783, a lncRNA that can promote cell motility in vitro, was closely related to the metastases and poor prognosis of patients with CRC by research on large scale clinical specimens. it is valuable for clinical application transformation. Further study shows that AK098783 can inhibit the expression of SFRP1 by bind to histone methyltransferases EZH2, then activate WNT signaling pathway to promote the metastasis of CRC cells. Based on our previous study. We attempt to verify the regulation mechanisms and roles of AK098783 that involved in CRC metastases and WNT pathway activation both in vivo and in vitro. We also try to elucidate the pathways and targets that AK098783 elaborate its function and effect. Finally, we will identify the fine interaction model between the molecules that related with AK098783.

**Keywords:** colorectal cancer; lncRNA; metastasis



## 项目组主要成员

| 编号  | 姓名  | 出生年月    | 性别 | 职称  | 学位 | 单位名称 | 电话            | 证件号码 | 项目分工         | 每年工作时间<br>(月) |  |     |  |
|-----|-----|---------|----|-----|----|------|---------------|------|--------------|---------------|--|-----|--|
| 1   | 葛晓松 | 1980.04 | 男  | 医师  | 博士 | 江南大学 | 0510-88683005 |      | 项目负责人        | 10            |  |     |  |
| 2   | 吴国胜 | 1983.11 | 男  | 副教授 | 博士 | 江南大学 | 18861524062   |      | 技术指导及论文修改    | 6             |  |     |  |
| 3   | 王晓莉 | 1981.04 | 女  | 技师  | 硕士 | 江南大学 | 0510-88682209 |      | 分子生物学实验      | 6             |  |     |  |
| 4   | 刘彦魁 | 1987.06 | 男  | 技师  | 硕士 | 江南大学 | 0510-88682209 |      | 免疫组化及数据统计    | 6             |  |     |  |
| 5   | 张婷  | 1986.01 | 女  | 技师  | 硕士 | 江南大学 | 0510-88682209 |      | 分子生物学实验      | 6             |  |     |  |
| 6   | 刘合勇 | 1988.06 | 男  | 硕士生 | 学士 | 江南大学 | 0510-88682209 |      | 动物实验及分子生物学实验 | 6             |  |     |  |
| 总人数 |     | 高级      |    | 中级  |    | 初级   |               | 博士后  |              | 博士生           |  | 硕士生 |  |
| 6   |     | 1       |    | 1   |    | 3    |               | 0    |              | 0             |  | 1   |  |



## 国家自然科学基金项目资金预算表（定额补助）

项目名称：长非编码RNA-AE098783介导EZH2调控SFRP1对结直肠癌转移的作用机制研究

项目负责人：葛晓松

金额单位：万元

| 序号 | 科目名称                 | 金额      | 备注                   |
|----|----------------------|---------|----------------------|
|    | (1)                  | (2)     | (3)                  |
| 1  | 一、项目资金支出             | 21.6000 | /                    |
| 2  | （一）直接费用              | 18.0000 |                      |
| 3  | 1、设备费                | 0.0000  |                      |
| 4  | （1）设备购置费             | 0.0000  |                      |
| 5  | （2）设备试制费             | 0.0000  |                      |
| 6  | （3）设备改造与租赁费          | 0.0000  |                      |
| 7  | 2、材料费                | 12.0000 | 细胞培养试剂、抗体、各种生化试剂及试剂盒 |
| 8  | 3、测试化验加工费            | 1.0000  | PCR产物及重组体测序，仪器使用费等   |
| 9  | 4、燃料动力费              | 0.0000  |                      |
| 10 | 5、差旅费                | 0.9000  | 参加国内学术会议             |
| 11 | 6、会议费                | 0.0000  |                      |
| 12 | 7、国际合作与交流费           | 0.0000  |                      |
| 13 | 8、出版/文献/信息传播/知识产权事务费 | 3.1000  | 论文版面费、审稿费、专利申请费等     |
| 14 | 9、劳务费                | 0.5000  | 研究生的生活补贴             |
| 15 | 10、专家咨询费             | 0.5000  | 外请专家指导课题的费用          |
| 16 | 11、其他支出              | 0.0000  |                      |
| 17 | （二）间接费用              | 3.6000  |                      |
| 18 | 其中：绩效支出              | 0.9000  |                      |
| 19 | 二、自筹资金               | 0.0000  |                      |

## 预算说明书

(请对各项支出的主要用途和测算理由及合作研究外拨资金等内容进行详细说明, 可根据需要另加附页。)

一、项目资金支出: 总计 21.6 万

(一) 直接费用: 18.0 万

1、设备费: 0 万

2、材料费: 12.0 万

(1) 细胞培养试剂及材料费 总计 2.0 万元

A. 进口胎牛血清: 0.3 万元/瓶 $\times$ 5 瓶=1.5 万元;

B. 胰蛋白酶 400 元/瓶 (200ml) $\times$ 10 瓶=0.40 万元;

C. 各型进口细胞培养瓶: 平均 90 元/套 (20 个) $\times$ 20 套=0.18 万元;

(2) 各种实验所用抗体购买 总计 3.0 万元

A. 常用抗体和课题组相关的抗体 (如 EZH2、SUZ12、EED、H3K27 等): 平均每支 3000 元, 3 年共需 9 支, 约 2.7 万元。

B. 各种二抗: 用于 Western Blot 和免疫荧光反应, 检测蛋白表达。平均 300 元 1 支, 约需 10 支, 总计 0.3 万元。

(3) 蛋白检测和 Transwell 等相关材料费 总计 1.0 万元

A. 蛋白质抽提 (组织或细胞) 试剂及耗材: 6 元/样品 $\times$ 1000 样品=0.6 万

B. 蛋白质定量试剂及耗材: 2 元/样品 $\times$ 1000 样品=0.2 万元

C. 蛋白质 Marker: 650 元/支 $\times$ 2 支=0.13 万元

D. 蛋白 Western 化学发光试剂用于靶蛋白检测: 700 元/瓶 $\times$ 2 瓶=0.14 万

E. PVDF 膜用于 western blot: 0.25 万元/卷 $\times$ 1 卷=0.25 万元

(4) 相关分子生物学实验材料费用 总计 2.0 万元

A. 引物合成: 0.6 万元 (PCR 引物合成: 每个碱基 1.5 元, 每对引物 21-60 碱基 (平均 40 碱基), 用于基因克隆和表表达检测工作, 需合成引物 50 对总计 0.3 万)

B. 全基因合成, 用于合成长片段核酸: 3 块一个碱基, 需合成 2000bp, 总计 0.6 万

C. DNA Ladder 用于判断 DNA 片段大小: 440 元/支 (200 次) $\times$ 5 支=0.22 万元

D. 各种常用限制性内切酶、连接酶等, 用于构建各种克隆。平均 400 元/支 $\times$ 10 支=0.4 万元

E. DNA 聚合酶: 平均 700 元/支 $\times$ 5 支=0.35 万元

F. 稳定敲低载体套装 0.8 万元

(5) 动物实验费用 总计 1.0 万元

A. 小鼠: 100 元/只 $\times$ 50 只=0.5 万元

B. 动物实验其它费用, 比如饲养费 (每天每只 1.2 元)、等共计 0.5 万

(6) 其它试剂盒耗材 总计 3.0 万元

A. Western blot 所用的显影定影液: 40 元/套 $\times$ 10 套=0.04 万元

B. Western blot 所用的 X 光胶片: 120 元/盒 $\times$ 10 盒=0.12 万元

C. 牛血清白蛋白: 0.12 万元/瓶 $\times$ 2 瓶=0.24 万元



D. Real-time PCR所用PCR混合物: 1000 元/盒 $\times$ 2 盒=0.2 万元

E. RIP 试剂盒: 7000 元/盒 $\times$ 1 盒=0.7 万元

F. 转染用脂质体 5000 元/支 $\times$ 4=2.0 万元

3、测试化验加工费: 1.0

A. PCR产物及重组体测序: 测试价格 30 元/个 $\times$ 200=0.6 万元

B. 仪器使用费: 按照 200 元/次: 20 次=0.40 万元

C. 生物信息学分析: 8000 元/次 $\times$ 1=0.8 万元

A. 燃油、运输费用等, 按照 100 元/月: 36 个月=0.36 万

4、差旅费: 0.9 万元

A. 国内学术会议 0.3 万元/次 (参加 2016 年、2017、2018 年全国肿瘤学年会及国内其他会议): 0.9 万元 (往返路费、住宿费、会务费、交通费)

5、会议费: 0.0 万元

6、国际合作与交流费: 0.0 万元

7、出版/文献/信息传播/知识产权事务费: 总计 3.1 万元

A. 论文版面费: 发表 2 篇 SCI 收录论文, 版面费 6000 元/篇 $\times$ 2=1.2 万元

B. 国际论文编辑费用 4500 元/篇 $\times$ 2=0.9 万元

C. 申请专利费用 5000/个 $\times$ 2=1.0 万元

8、劳务费: 0.5 万元

研究生加班劳务性费用: 本课题组平均每年约有 1-2 名硕士研究生参与研究, 研究生经常加班超负荷工作, 每名研究生平均每月补贴 400 元, 平均每年发 10 个月工作补贴, 200 元/人月 $\times$ 5 月 $\times$ 2 人 $\times$ 2.5 年=0.5 万元。

9、专家咨询费: 0.5 万元

课题组临时聘请相关专家对课题开展、论文写作投稿等进行技术指导的劳务费用。按照每名专家每次 500 元, 平均每年请专家 5 人, 指导 2 天, 共计 500 $\times$ 5 人 $\times$ 2 天=0.5 万元

10、其他支出: 0.0 万元

(二) 间接费用: 3.6 万元

其中: 绩效支出: 0.9 万元

二、自筹资金: 0.0 万元

项目负责人签字:

科研部门公章:

财务部门公章:



## 报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。



## 国家自然科学基金资助项目签批审核表

| <p>我接受国家自然科学基金的资助，将按照申请书、项目批准意见和计划书负责实施本项目（批准号：81502042），严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、财务等各项规定，切实保证研究工作时间，认真开展研究工作，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。</p> <p>项目负责人（签署）：<br/>年 月 日</p> | <p>我单位同意承担上述国家自然科学基金项目，将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件，严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。</p> <p>依托单位（公章）<br/>年 月 日</p>                                                                                                                                                                                                              |    |     |     |     |     |     |    |    |     |     |     |     |     |    |  |  |  |  |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|--|--|--|--|--|--|
| 本栏目由基金委填写                                                                                                                                                                                   | <p>科学处审查意见：</p> <p>建议年度拨款计划（本栏目为自动生成，单位：万元）：</p> <table border="1" data-bbox="199 947 1043 1070"><thead><tr><th>年度</th><th>总额</th><th>第一年</th><th>第二年</th><th>第三年</th><th>第四年</th><th>第五年</th></tr></thead><tbody><tr><td>金额</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table> <p>负责人（签署）：<br/>年 月 日</p> |    |     |     |     |     |     | 年度 | 总额 | 第一年 | 第二年 | 第三年 | 第四年 | 第五年 | 金额 |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                             | 年度                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 总额 | 第一年 | 第二年 | 第三年 | 第四年 | 第五年 |    |    |     |     |     |     |     |    |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                             | 金额                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |     |     |     |     |     |    |    |     |     |     |     |     |    |  |  |  |  |  |  |
| <p>科学部审查意见：</p> <p>负责人（签署）：<br/>年 月 日</p>                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |     |     |     |     |     |    |    |     |     |     |     |     |    |  |  |  |  |  |  |
| 本栏目主要用于重大项目等                                                                                                                                                                                | <p>相关科室审核意见：</p> <p>负责人（签署）：<br/>年 月 日</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |     |     |     |     |     |    |    |     |     |     |     |     |    |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                             | <p>委领导审批意见：</p> <p>委领导（签署）：<br/>年 月 日</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |     |     |     |     |     |    |    |     |     |     |     |     |    |  |  |  |  |  |  |