

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

邓军 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：

81760432，项目名称：去泛素化酶USP15正反馈Hippo-YAP通路促胃癌细胞转移的分子机制，直接费用：34.00万元，项目起止年月：2018年01月至2021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.nsf.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.nsf.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**2017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**2017年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2017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表

国家自然科学基金委员会  
医学科学部  
2017年8月17日

## 附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81760432	项目负责人	邓军	申请代码1	H1617
项目名称	去泛素化酶USP15正反馈Hippo-YAP通路促胃癌细胞转移的分子机制				
资助类别	地区科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	南昌大学				
直接费用	34.00 万元	起止年月	2018年01月 至 2021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>主要研究内容：1. 首先构建稳定过表达或干扰USP15的胃癌细胞系，在细胞和动物模型水平研究USP15在胃癌转移中的作用及分子机制；2. 通过多种相关的分子生物学技术探索USP15正反馈Hippo-YAP通路的具体分子机制；3. 最后利用胃癌TCGA大样本数据库资料结合临床标本研究进一步比较论证USP15-Hippo-YAP/TEADs正反馈级联的临床意义。</p> <p>科学假说：在胃癌细胞中，YAP/TEADs转录复合物直接促进USP15的表达，高表达USP15通过去泛素化稳定YAP，从而促进YAP蛋白活化入核，形成正反馈放大效应，促进胃癌细胞转移。</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：通过系统研究获得USP15促进胃癌转移的客观证据，证实USP15去泛素化稳定YAP，查明USP15正反馈Hippo-YAP通路的分子机制，揭示该通路新的调控机制，USP15高表达提示胃癌患者已转移，胃癌早期诊断和靶向治疗提供新靶标。本课题有望得到预期结果，具有重要的科学价值和良好的潜在应用前景。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>申请者在充分阅读文献和良好前期工作基础上提出科学假说，立题依据充分，假说明确，相关研究未见报道，具有较明显的创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>本课题的研究内容较合适，其研究方案及所采用的技术路线合理可行，可验证申请者提出的科学假说。</p> <p>建议补充：在细胞水平，应当转染USP15表达载体，然后干扰YAP表达，以不干扰YAP为对照，检测USP15表达情况，以进一步证明USP15通过相关通路的正反馈作用。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请者具有良好的研究经历和较高的学术水平，已发表相关的学术论文，具有良好的工作基础，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</p> <p>项目申请人在本项目中预期通过研究去泛素化酶USP15在胃癌侵袭转移中的作用，探讨USP15通过去泛素化稳定YAP蛋白的分子机制，提出了USP15正反馈Hippo-YAP通路促进胃癌细胞转移的课题假说。</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</p> <p>本项目预期阐明USP15正反馈Hippo-YAP通路促进胃癌细胞转移的分子机制，具有较好的临床意义。</p>					

<p>(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性          项目申请人提出了USP15正反馈Hippo-YAP通路促进胃癌细胞转移的课题假说, 创新性较强。</p> <p>(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线          本项目立意比较新颖, 研究目标明确, 研究内容详实, 研究方案合理可行, 逻辑较严密, 若研究能按期实现, 研究方法能够证实假说。</p> <p>(四) 申请人的研究能力和研究条件          项目申请人具有较好的研究基础, 发表过相关的SCI论文, 具有较好的研究背景和研究能力, 本次申请课题是前期工作基础上的深入, 具有很好的延续性。</p> <p>(五) 其它意见或修改建议</p> <p>&lt;3&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          该项目拟研究去泛素化酶USP15正反馈Hippo-YAP通路促胃癌细胞转移的分子机制。</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          阐明USP15正反馈Hippo-YAP通路促胃癌细胞转移的分子机制。</p> <p>(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性          科学问题明确, 有很强的创新性。</p> <p>(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线          研究内容、方案合理可行。</p> <p>(四) 申请人的研究能力和研究条件          研究能力强, 研究条件好。</p> <p>(五) 其它意见或修改建议</p>	<p>修改意见:</p> <p style="text-align: right;">医学科学部</p> <p style="text-align: right;">2017年8月17日</p>
---	---

受理编号: S2020ZPYFB0485

所属领域: 重点研发计划

专题编号: 社发领域-生物医疗与公共卫生

专题名称: 生物医疗与公共卫生

项目编号: 20202BBGL73036

下达文号: 赣科发计字〔2020〕118号



## 江西省重点研发计划项目

## 任务合同书

(2020年度)

项目类型: C档

技术领域: 社发领域

项目名称: Hippo与Slit2-Robo1信号通路cross-talk促胃癌细胞转移的分子机制

承担单位: 南昌大学第一附属医院

项目负责人: 邓军

电子邮箱:

手机号码:

联系电话:

推荐部门: 江西省卫生健康委员会

起止年限: 2020-07-01至2022-12-31

填报日期: 2020-08-31

江西省科学技术厅

二〇二〇年制

## 填写说明

1. 项目合同书甲方为省科技厅，乙方为项目承担单位。
2. 项目编号由省科技厅的通知要求填写。
3. 项目本年度经费来源与支出预算，须与项目预算申报书一致。

008314318021

## 一、单位基本情况

1、基本信息						
单位名称	南昌大学第一附属医院					
单位地址	南昌市永外正街17号					
组织机构代码/统一社会信用代码	[REDACTED]		邮政编码	330006		
开户银行	南昌市农行青山湖永外支行		信用等级	优		
开户户名	南昌大学第一附属医院		银行账号	[REDACTED]		
传真	0791-88623153		网站地址	330006		
注册类型	差额事业单位（如医疗机构等）		单位特性	其他		
企业规模						
	姓名	职务	职称	电话	手机	电子邮箱
单位负责人	张伟	院长	主任医师	0791-88692702	[REDACTED]	[REDACTED]
科研管理人	雷弯	无	主治医师	0791-88691867	[REDACTED]	[REDACTED]
2、参与（合作）单位信息						
单位1名称						
单位地址						
合作国别或地区				所属省份		
单位性质				组织机构代码/统一社会信用代码		
项目联系人				电话		
Email地址				手机		
单位2名称						
单位地址						
合作国别或地区				所属省份		
单位性质				组织机构代码/统一社会信用代码		
项目联系人				电话		
Email地址				手机		

## 二、项目基本情况

1、项目基本信息							
项目名称	Hippo与Slit2-Robo1信号通路cross-talk促胃癌细胞转移的分子机制						
项目类型	C档						
所属产业	生物和新医药			所属学科	肿瘤治疗学		
项目开始日期	2020-07-01			项目结束日期	2022-12-31		
依托平台（重点实验室、工程技术中心等）	<input type="checkbox"/> 国家级 <input checked="" type="checkbox"/> 省部级 <input type="checkbox"/> 其他			所属创新团队	<input type="checkbox"/> 国家级 <input checked="" type="checkbox"/> 省部级 <input type="checkbox"/> 其他		
2、项目负责人							
姓名	邓军			性别	男		
出生日期	1987-11-06			学位	博士		
职称	主治医师			职务	无		
身份证号码	[REDACTED]			累计为本项目工作时间（人/月）	8.00		
从事专业	肿瘤科						
所在单位	南昌大学第一附属医院						
联系电话	0791-88692713			传真号码			
手机号码	[REDACTED]			电子邮箱	d[REDACTED]		
3、参加项目（课题）人数							
总人数	10 人。其中：		高级0人， 中级2人， 初级8人， 其他0人；				
			博士5人， 硕士5人， 学士0人， 其他0人。				
4、项目技术及知识产权状况（单位：项数）							
项目阶段	前期研究		技术水平	国内领先		课题活动类型	应用基础研究
技术来源	省内技术		创新类型	引进消化吸收再创新		产学研结合	否
项目已有知识产权状况	专利申请总数	专利授权总数	发明		实用新型		软件版权
			申请	授权	申请	授权	
	0	0	0	0	0	0	0
其它需要说明的问题：							
无							
5、经费概算（万元）							
预计总投入	10.00			财政科技经费	3.00		

## 6、项目负责人五年内取得成果情况：（单位：项数）

科技奖	国家级	省级	专著/论文	国际刊物	国内核心	SCI收录	EI收录	专著	国际学术奖
	0	0		18	0	18	0	0	0
成果转化	中试	规模化生产	专利	发明		实用新型		制订标准	
				申请	授权	申请	授权		
	0	0		0	0	0	0	0	

## 7、项目内容摘要

转移是胃癌患者主要死因，Hippo通路在胃癌转移过程中发挥重要作用，然而其调控机制尚未阐明。我们前期发现：1) Slit2/Robo1可能是Hippo通路新的靶基因；2) 下调Slit2/Robo1显著抑制胃癌转移；3) Slit2-Robo1可能失活LATS-Hippo通路。据此，我们推测Hippo与Slit2-Robo1通路Cross-talk促胃癌细胞转移。为此，我们将利用细胞培养和裸鼠实验观察调节YAP1/Slit2/Robo1对胃癌细胞转移的作用；通过ChIP、免疫共沉淀和质谱等方法，证实Slit2/Robo1是Hippo通路的靶基因，探索Slit2-Robo1失活LATS-Hippo通路的机制，解析此正反馈环路的作用；采用TCGA数据结合组织样本，明确YAP1-Slit2-Robo1正反馈调节网络在胃癌中的临床意义。本研究揭示Hippo通路新的调控机制，为胃癌的靶向治疗提供新策略。

关键字

胃癌;Hippo;转移



### 三、项目概况

#### 1、主要研究开发内容

研究内容1: 验证YAP1/TEADs转录调控Slit2/Robo1

- 1) 研究调节YAP1/TEADs的基因表达后, 检测Slit2/Robo1 mRNA和蛋白表达变化;
- 2) 荧光素酶报告基因、EMSA和Chip方法证实YAP1/TEADs对Slit2/Robo1直接转录调控作用。

研究内容2: 验证Slit2/Robo1失活LATS-Hippo信号通路

- 1) 研究调节Slit2/Robo1的表达后, 检测Hippo-YAP1通路的变化;
- 2) 研究Slit2/Robo1是否通过Rac1影响Hippo-YAP1通路;
- 3) 研究Slit2/Robo1是否通过PI3K-PDK1通路影响Hippo-YAP1通路;
- 4) Co-IP、泛素化实验和GST-pull down等方法探索Slit2/Robo1失活LATS激酶的具体作用。

研究内容3: Hippo与Slit2/Robo1通路交联促胃癌转移的功能实验

- 1) 上调和下调YAP1/ Slit2/Robo1的表达对胃癌细胞侵袭、EMT、血管新生、在体成瘤和形成远处转移灶等影响;
- 2) 研究下调Slit2/Robo1是否能部分阻断下调YAP1对胃癌细胞侵袭和血管新生的影响;
- 3) 研究Slit2/Robo1是否依赖于YAP1促进胃癌细胞转移;
- 4) 细胞和裸鼠实验研究沉默YAP1联合特异性抗体阻断Slit2/Robo1对胃癌细胞化疗敏感性的影响。

研究内容4: Hippo-YAP1-Slit2-Robo1正反馈调节网络在胃癌组织中的临床意义

- 1) TCGA胃癌数据库分析Slit2、Robo1、YAP1和Hippo通路转移相关的靶基因的相关性, 与胃癌患者预后的关系;
- 2) 免疫组织化学检测200例胃癌患者Slit2、Robo1、YAP1和CTGF等蛋白的表达, 分析其相关性, 与胃癌患者转移和预后的关系。

## 2、主要技术和经济指标

通过系统研究获得Hippo与Slit2-Robo1信号通路Cross-talk促进胃癌细胞转移的客观证据，揭示Hippo-YAP1通路新的调控机制，为胃癌早期诊断和靶向治疗提供新靶标。

008314318021

### 3、技术创新点

a) 探索Slit2/Robo1是Hippo-YAP1通路直接调控的靶基因，国内外尚未见类似研究。无论在国内，还是在国外，Hippo-YAP通路的研究已逐渐形成热点，靶向Hippo-YAP1信号通路可能成为胃癌治疗的一种新方法。我们利用生物信息学和一系列分子生物学方法，鉴定Slit2/Robo1可能是Hippo-YAP1通路直接调控的靶基因，为靶向Hippo-YAP1通路治疗肿瘤增添了新的实验依据。

b) Slit2-Robo1与Hippo通路正反馈调节网络促胃癌细胞转移尚未见文献报道。Slit2-Robo1通路与肿瘤细胞转移密切相关，然而其作用较复杂，目前仍知之甚少。我们发现Slit2/Robo1通过降解LATS1/2蛋白，从而促进YAP1蛋白活化入核，促进胃癌细胞转移和血管新生。因此，Slit2/Robo1既可能是Hippo-YAP1通路直接调控的靶基因，又能通过正反馈机制放大Hippo-YAP1通路的生物学效应。本项目将首次阐明Hippo-YAP1-Slit2-Robo1正反馈调节网络促胃癌细胞转移的分子机制，将为胃癌的早期诊断和靶向治疗提供坚实的科学依据。

### 4、获得成果和知识产权

发表SCI论文2篇；培养硕士研究生3人；优化胃癌化疗方案，进行推广。

## 四、项目人员

项目负责人											
序号	姓名	性别	所在单位	出生日期	职务/职称	学位	从事专业	累计为本项目工作时间(月)	在项目中承担的任务	证件号码	签名
1	邓军	男	南昌大学第一附属医院	1987-11-06	无/主治医师	博士	肿瘤科	8.00	项目负责人		
项目组主要参与人员											
2	雷婉	女	南昌大学第一附属医院	1987-07-14	主治医师/主治医师	硕士	病理诊断学	6.00	临床验证		
3	黄姗姗	女	南昌大学第一附属医院	1990-05-10	医师/医师	博士	肿瘤学	6.00	临床验证		
4	李力	男	南昌大学	1991-02-09	博士生/未取得	硕士	肿瘤学	8.00	动物实验		
5	刘镇	男	南昌大学	1993-02-05	博士生/未取得	学士	肿瘤学	5.00	细胞实验和分子机制		
6	钟敏	男	南昌大学	1991-11-01	博士生/未取得	硕士	肿瘤学	6.00	生信分析		
7	余昕	女	南昌大学	1992-01-27	博士生/未取得	硕士	肿瘤学	6.00	细胞实验		
8	江白玲	女	南昌大学	1993-09-15	研究生/未取得	学士	肿瘤学	8.00	化学试剂采购		
9	范琳蔚	女	南昌大学	1996-09-06	研究生/未取得	学士	肿瘤学	8.00	动物实验		
10	黄春叶	女	南昌大学	1996-02-02	研究生/未取得	学士	肿瘤学	8.00	细胞实验和分子机制		

## 五、项目经费（单位：万元）

经费来源		经费预算	其中			
			2020年	2021年	2022年	2023年
来源合计		10.00	10.00	0.00	0.00	0.00
其中	省财政拨款	3.00	3.00	0.00	0.00	0.00
	单位联合资助经费	7.00	7.00	0.00	0.00	0.00
	设区市、县财政配套	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	主管部门配套	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	单位自筹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	银行贷款	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	其它	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
经费支出		财政经费预算 (含单位联合 资助经费)	计算依据			
经费总额		10.00				
其中	一、研究经费	10.00				
	（一）直接费用	9.50				
	1. 设备费	0.00				
	2. 材料费	6.00	细胞培养，实验耗材，抗体，动物实验			
	3. 测试化验加工费	0.00				
	4. 燃料动力费	0.00				
	5. 差旅费/会议费/国际合作与交流费	1.00	差旅，会议			
	6. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费	1.50	文章版面费			
	7. 劳务费	1.00	用于博士研究生和硕士研究生的劳务费用			
	8. 专家咨询费	0.00				
	9. 其他	0.00				
	（二）间接费用	0.50				
	1. 管理费	0.50	科技处管理费			
	2. 绩效支出	0.00				
	（三）不可预见费	0.00				
	二、中间试验（制）费	0.00				
	三、产业化开发经费	0.00				

## 六、项目进度

起止时间	主要工作内容及阶段目标
2020年07月01日 - 2020年12月31日	1) 构建本课题中所需要的siRNA、质粒和慢病毒载体；从细胞侵袭、EMT和血管新生角度检测YAP1/Slit2/Robo1促进胃癌细胞转移的作用； 2) 生物信息学挖掘TCGA数据，同时收集胃癌标本，进行临床验证；
2021年01月01日 - 2021年06月30日	1) 培养稳定表达和干扰YAP1/Slit2/Robo1的胃癌细胞系； 2) 利用Chip、EMSA和荧光素酶报告基因等一系列分子生物学方法鉴定Slit2/Robo1是Hippo-YAP1通路调控的靶基因。
2021年07月01日 - 2021年12月31日	1) 建立皮下和尾静脉注射裸鼠动物模型，体内观察靶向YAP1/Slit2/Robo1抑制胃癌转移和增强放疗敏感性的作用； 2) IHC方法检查裸鼠肿瘤组织中Slit2、Robo1、YAP1、CTGF和CD31等指标变化；
2022年01月01日 - 2022年12月31日	1) 利用Co-IP和泛素化实验等一系列分子生物学方法阐明Slit2/Robo1失活LAT-S-Hippo通路的具体机制； 2) TCGA结合IHC方法，分析Slit2、Robo1、YAP1和Hippo通路靶基因的相关性和临床意义； 3) 总结实验数据，撰写论文，参加国内外会议。

## 七、项目分工

主承担单位	南昌大学第一附属医院			
工作分工	南昌大学第一附属医院肿瘤科完成项目工作，省财政3万元，医院配套7万元，共10万元。			
经费预算分配情况	总经费（万元）	10.00	省财政经费（万元）	3.00
参与单位1				
工作分工				
经费预算分配情况	总经费（万元）		省财政经费（万元）	
参与单位2				
工作分工				
经费预算分配情况	总经费（万元）		省财政经费（万元）	

## 八、项目绩效目标

## (一)、产出类指标

## 1、知识产权

专利申请数0（项）			专利授权数0（项）			软件著作权 授权数 （项）	发表论文3（篇）		著作 （部）	制订标准数0（项）				
申请 发明专利	实用新型	外观设计	授权 发明专利	实用新型	外观设计		其中SCI索 引收录数	其中EI索 引收录数		国际标准	国家标准	行业标准	地方标准	企业标准
0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0

## 2、其他成果

填补技术空白数0			获奖项数0			其他科技成果产出0							研究开发情况			
国际	国家	省级	国家 奖项	部、省 奖项	地市级 奖项	新工艺 （或新 方法模 式）	新产品（ 含农业 新品种）	新材料	新装备 （装置 ）	平台/基 地/示范 点	中试线	生产线	小试	中试 （样品 样机）	小批量	规模化 生产
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	否	否	否	否

## 3、人才引育

引进高层次人才				培养高层次人才			
博士、博士后		硕士		博士、博士后		硕士	
0		0		0		3	

## 4、示范应用与推广

示范应用点（个）	推广规划（占本省可推广%）
0	0.00

## 5、产业化



新增产能（台/套/只等）	新增产能利用率%
0	0.00

（二）效果类指标

1、经济效益

新增产值（万元）	新增销售收入（万元）	新增出口创汇（万美元）	新增利润（万元）
0.00	0.00	0.00	0.00

2、社会效益

新增税收（万元）	新增就业人数	其中：本科 以上就业人数	就业培训（人次）	带动农民增收 （万元）	农户培训（人次）	技术集成示范 （项）	建立农业示范基地 （亩数）
0.00	3	3	0	0.00	0	0	0.00
新增产业带动情况（列举情况）			节约资源能源（列举）			环保效益	
0			0			0	

（三）其他需要说明的情况

无
---

## 九、共同条款

- 1、在科技计划项目实施期间，承担单位（乙方）须每年年底向省科技厅（甲方）提交项目进展情况报告，并填报科技计划统计报表。
- 2、在科技计划项目实施过程中，如需修改本计划任务（合同）书中某项内容，乙方须先提出书面报告，由甲乙双方共同商定，并由甲乙双方通知课题承担单位主管部门（丙方）。
- 3、项目完成后，乙方须按本计划任务（合同）书规定的内容将项目实施的总报告、完整的技术资料于验收（或鉴定）前一个月报送甲方有关业务处及发展计划处审查。
- 4、项目验收（或鉴定）按国家有关规定执行。
- 5、凡用省财政拨款取得的科技成果，国家有权决定该成果的应用方式和范围。经省科技厅同意后，成果完成单位可以有偿转让成果。
- 6、甲乙双方对成果负有保密责任，若要公开发表与本项目有关的各类资料，须由保密审查部门根据我国保密有关规定审查后确定下准否发表。
- 7、凡因不可抗力不能履行规定的义务时，应及时通知有关方面。经调查核实后决定继续、中止、总结等处理办法。
- 8、本计划任务（合同）书一式五份。
- 9、其他条款：

## 十、相关附件

序号	附件名称	是否必备材料
<input type="checkbox"/> 1	乙方与合作方签署的合作协议（加盖公章，协议文件须扫描上传）	否

008314318021

## 十一、本合同签约各方

管理单位（甲方）：江西省科学技术厅	
科技厅业务处室：  同意  业务审核（签名） 余康 负责人（签名） 刘清梅  2020年09月29日	科技厅综合计划处室：  同意  业务审核（签名） 何杨 负责人（签名） 刘洁  2020年09月30日
省科技厅（甲方）          2020年09月30日	
承担单位（乙方）：南昌大学第一附属医院  同意      法定代表人（或法人代理）（签章）  联系人：（签章）雷弯  2020年 09 月 22 日	

乙方主管部门（丙方）： 江西省卫生健康委员会

同意



法定代表人（或法人代理）（签章）

丁晓群

2020年09月25日

008314318021

项目编号：20204BCJ23016

学科领域：生物医药与卫生

下达文号：赣科发计字【2020】175号



江西省主要学科学术和技术带头人  
培养计划—青年人才项目

任务合同书

(2020年度)

项目名称：癌基因CPNE3正反馈Hippo-YAP1通路促进胃癌细胞化疗抵抗的机制研究

承担单位：南昌大学第一附属医院

项目负责人：邓军

电子邮箱：

手机号码：

联系电话：

推荐部门：江西省卫生健康委员会

起止年限：2021年01月01日 至 2023年12月31日

江西省科学技术厅

二〇二〇年制

## 填 写 说 明

1. 项目合同书甲方为省科技厅，乙方为项目承担单位。
2. 项目编号根据省科技厅批复通知填写。
3. 项目本年度经费来源与支出预算，须与项目预算申报书一致。

102105242005

## 一、承担单位基本情况

单位名称	南昌大学第一附属医院					
单位地址	南昌市永外正街17号					
组织机构代码/ 统一社会信用代码	[REDACTED]			邮政编码	330006	
开户银行	南昌市农行青山湖永外支行			信用等级	优	
开户户名	南昌大学第一附属医院			银行账号	[REDACTED]	
传真	0791-88623153	网站地址	330006			
注册类型	差额事业单位（ 如医疗机构等）		单位特性	其他		
企业规模						
	姓名	职务	职称	电话	手机	电子邮箱
单位负责人	张伟	院长	主任医师	[REDACTED]	13707089183	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## 二、项目负责人基本情况

姓名	邓军		性别	男	民族	汉族
出生日期	1987-11-06		文化程度	博士研究生	学位	博士
技术职称	主治医师		外语水平	英语6级	外语语种	英语
毕业学校	南昌大学				从事专业	肿瘤科
办公电话	0791-88692713	手机	[REDACTED]		毕业时间	2016-12-28
通讯地址	南昌大学第一附属医院肿瘤科				邮政编码	330006
工作单位	南昌大学第一附属医院				电子邮箱	[REDACTED]
现从事专业技术工作	肿瘤学					
现从事专业技术工作所属学科名称及代码	代码1	320. 6750		名称1	临床医学-肿瘤学-肿瘤治疗学	
	代码2	320. 6770		名称2	临床医学-肿瘤学-实验肿瘤学	

## 三、项目的基本情况

1、项目基本信息								
项目名称		癌基因CPNE3正反馈Hippo-YAP1通路促进胃癌细胞化疗抵抗的机制研究						
项目类别		人才团队计划——江西省主要学科学术和技术带头人培养计划—青年人才项目						
项目涉及学科		代码1	320.6750		学科名称1		临床医学-肿瘤学-肿瘤治疗学	
		代码2	320.6770		学科名称2		临床医学-肿瘤学-实验肿瘤学	
项目开始日期		2021-01-01			项目结束日期		2023-12-31	
依托平台（重点实验室、工程技术中心等）		<input type="checkbox"/> 国家级 <input checked="" type="checkbox"/> 省部级 <input type="checkbox"/> 其它			所属创新团队		<input type="checkbox"/> 国家级 <input checked="" type="checkbox"/> 省部级 <input type="checkbox"/> 其它	
2、参加项目（课题）人数								
总人数		8 人。其中：		高级1人， 中级2人， 初级5人， 其他0人；				
				博士3人， 硕士4人， 学士1人， 其他0人。				
3、项目技术及知识产权状况：（单位：项数）								
项目阶段	前期研究	技术水平		国际领先		课题活动类型		应用基础研究
技术来源	自主技术	创新类型		引进消化吸收再创新		产学研结合		否
项目已有知识产权状况	专利申请总数	专利授权总数	发明		实用新型		软件版权	
			申请	授权	申请	授权		
	0	0	0	0	0	0	0	
其它需要说明的问题：								
无								
4、项目主要内容								
<p>Hippo-YAP1通路与胃癌化疗抵抗密切相关，但其调控胃癌细胞化疗抵抗的分子调控网络认知有限。我们前期研究发现YAP1/TEADs可能直接转录激活CPNE3的表达，上调CPNE3通过稳定MDM2促进P53泛素化降解诱导胃癌细胞化疗抵抗，CPNE3与CUL4A相互作用诱导LATS1降解激活Hippo-YAP1通路促进化疗抵抗，从而形成正反馈放大效应。我们将运用染色质免疫共沉淀技术、荧光素酶报告基因证实YAP1/TEADs对CPNE3靶向调控作用；构建过表达、shRNA和慢病毒表达载体，从细胞增殖、凋亡和化疗抵抗等角度，充分揭示YAP1和CPNE3调控胃癌细胞化疗抵抗的功能；探索CPNE3稳定结合MDM2和CUL4A，从而调节MDM2-P53和LATS1-Hippo通路的分子机理，并在体外裸鼠层面进一步论证此正反馈级联的作用。我们将利用TCGA数据库探讨YAP1、CPNE3、MDM2和CUL4A等在胃癌组织中的临床意义和相关性，进一步通过免疫组织化学分析两者的关系，并相互验证；本项目从细胞学、裸鼠动物模型和临床胃癌组织样本三方面充分论证CPNE3正反馈Hippo-YAP1通路促进胃癌细胞化疗抵抗的科学假说。为胃癌治疗提供新的靶点和思路，为新型个体化治疗策略提供理论基础。</p>								
关键字		胃癌；Hippo；化疗抵抗						

**5、拟解决的关键科技难题和创新性**

项目创新点：

- 1) 鉴定CPNE3是Hippo-YAP1通路新的靶基因。
- 2) 发现并明确CPNE3促进胃癌细胞化疗抵抗的现象。
- 3) 发现并阐明CPNE3与MDM2和CUL4A相互作用，从而调控MDM2-P53信号通路和LATS1-Hippo信号通路，从而形成正反馈放大效应，促进胃癌细胞化疗抵抗。

本课题以预实验结果为前提，首次提出设想：YAP1/TEADs直接转录激活CPNE3的表达，上调CPNE3稳定MDM2促进P53泛素化降解诱导胃癌细胞化疗抵抗，CPNE3与CUL4A相互作用诱导LATS1降解激活Hippo-YAP1通路促进化疗抵抗，从而形成正反馈放大效应。在一定程度上解释了YAP1和CPNE3促进胃癌细胞化疗抵抗的分子机制，为胃癌治疗提供新的靶点和思路，为新型个体化治疗策略提供理论基础。

拟解决的关键技术问题：

阐明癌基因CPNE3正反馈Hippo-YAP1通路促进胃癌细胞化疗抵抗的分子机制。

CPNE3基因研究较少，但在胃癌中的作用不容小觑。我们前期研究通过干扰BGC-823胃癌细胞系中YAP1基因的表达，运用基因芯片寻找Hippo通路新的靶基因，预实验结果发现CPNE3可能是YAP/TEADs直接调控的靶基因。高表达YAP1/CPNE3提示胃癌患者产生化疗抵抗。利用蛋白质质谱技术和Co-IP实验发现CPNE3能结合MDM2和CUL4A，从而调节MDM2-P53和LATS1-Hippo信号通路。本项目在此基础上，开展一系列细胞生物学和分子生物学实验，从细胞-动物-临床胃癌标本三个层次，提高人们对YAP1和CPNE3对化疗抵抗的机制认识，为胃癌的治疗提供新的靶点和方向。

#### 四、项目完成后主要考核目标及经济社会效益

1、项目的研究目标和科研成果表达形式
<p>项目的研究目标：</p> <p>1) 明确CPNE3在胃癌化疗抵抗中的重要作用；</p> <p>2) 揭示YAP1/TEADs直接转录激活CPNE3的表达，上调CPNE3稳定MDM2促进P53泛素化降解诱导胃癌细胞化疗抵抗，CPNE3与CUL4A相互作用诱导LATS1降解激活Hippo-YAP1通路促进化疗抵抗，从而形成正反馈放大效应；为研制以YAP1和CPNE3等为靶点的新型胃癌治疗手段提供理论基础。</p> <p>科研成果表达形式：</p> <p>1) 本项目从细胞学、裸鼠动物模型和临床胃癌组织样本三方面充分论证CPNE3正反馈Hippo-YAP1通路促进胃癌细胞化疗抵抗的调控机制，为胃癌治疗提供新的靶点和思路，为新型个体化治疗策略提供理论基础。发表2区以上SCI论文大于3篇；</p> <p>2) 拟培养硕士研究生5人；</p> <p>3) 通过本项目的实施，获得国家自然科学基金1项，争取申报江西省自然科学奖1项，该研究成果具有临床转化和应用的可能性，系列成果能形成自主知识产权，具有潜在的经济和社会效益。</p>
2、项目主要考核指标（经济社会效益、量化技术指标和人才培养、学科建设指标）
（1）经济社会效益指标（含生态效益）
为胃癌治疗提供新的靶点和思路，为新型个体化治疗策略提供理论基础，该研究成果具有临床转化和应用的可能性，系列成果能形成自主知识产权，具有潜在的经济和社会效益。
（2）量化技术指标（或学术目标）
<p>1) 发表2区以上SCI论文大于3篇；</p> <p>2) 拟培养硕士研究生5人；</p> <p>3) 通过本项目的实施，获得国家自然科学基金1项，争取申报江西省自然科学奖1项</p>
（3）人才培养、学科建设（或技术创新、产业发展）指标
<p>1) 争取发表2区SCI论文3篇，获得科研上的重大突破；</p> <p>2) 建立一支以青年博士为主的科研队伍，博士和硕士人数超过12人；</p> <p>3) 引进加拿大安大略大学闵卫平教授为指导老师；</p> <p>4) 加强与南昌大学基础医学院和转化医学院合作，以临床问题为出发点，结合全国多中心肿瘤治疗临床研究，建立一支国内一流的人才队伍。</p>

五、项目绩效目标

(一)、产出类指标

1、知识产权

专利申请数 0 (项)			专利授权数 0 (项)			软件著作权授权数 (项)	发表论文 3 (篇)		著作 (部)	制订标准数 0 (项)				
申请发明专利	实用新型	外观设计	授权发明专利	实用新型	外观设计		其中SCI索引收录数	其中EI索引收录数		国际标准	国家标准	行业标准	地方标准	企业标准
0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0

2、其他成果

填补技术空白数 0			获奖项数 0			其他科技成果产出 0							研究开发情况			
国际	国家	省级	国家奖项	部、省奖项	地市级奖项	新工艺 (或新方法模式)	新产品 (含农业新品种)	新材料	新装备 (装置)	平台/基地/示范点	中试线	生产线	小试	中试 (样品样机)	小批量	规模化生产
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	否	否	否	否

3、人才引育

引进高层次人才 0			培养高层次人才 5			
博士、博士后		硕士	博士、博士后		硕士	
0		0	0		5	

4、示范应用与推广

示范应用点 (个)	推广规划 (占本省可推广%)
0	0.00

5、产业化

新增产能（台/套/只等）	新增产能利用率%
0	0.00

（二）效果类指标

1、经济效益

新增产值（万元）	新增销售收入（万元）	新增出口创汇（万美元）	新增利润（万元）
0.00	0.00	0.00	0.00

2、社会效益

新增税收（万元）	新增就业人数	其中：本科以上就业人数	就业培训（人次）	带动农民增收（万元）	农户培训（人次）	技术集成示范（项）	建立农业示范基地（亩数）
0.00	5	5	0	0.00	0	0	0.00
新增产业带动情况（列举情况）			节约资源能源（列举）			环保效益	
0			0			0	

（三）其他需要说明的情况

无
---

## 六、项目经费（单位：万元）

经费来源		经费预算	其中			
			2020年	2021年	2022年	2023年
来源合计		30.00	10.00	10.00	10.00	0.00
其中	省财政拨款	30.00	10.00	10.00	10.00	0.00
	单位联合资助经费	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	设区市、县财政配套	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	主管部门配套	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	单位自筹	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	银行贷款	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	其它	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
经费支出		财政经费预算 (含单位联合资助经费)	计算依据			
经费总额		30.00				
其中	一、研究经费	30.00				
	（一）直接费用	25.00				
	1. 设备费	0.00	无			
	2. 材料费	14.80	用于实验耗材，抗体，动物模型，基因检测			
	3. 测试化验加工费	0.00	无			
	4. 燃料动力费	1.00	实验场所及仪器放置所需的水费、电费			
	5. 差旅费/会议费/国际合作与交流费	2.00	用于出国学习交流			
	6. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费	2.40	用于文章版面费			
	7. 劳务费	4.80	用于实验人员生活和劳务开支			
	8. 专家咨询费	0.00	无			
	9. 其他	0.00	无			
	（二）间接费用	5.00				
	1. 管理费	1.00	科技处费用管理			
	2. 绩效支出	4.00	用于绩效支出			
	（三）不可预见费	0.00	无			
	二、中间试验（制）费	0.00	无			
	三、产业化开发经费	0.00	无			

## 七、项目进度

起止时间	主要工作内容及阶段目标
2021年 01 月01日 - 2021年 06 月30日	1) 构建本课题中所需要的siRNA、质粒和慢病毒载体；从细胞增殖、凋亡和化疗抵抗角度检测YAP1/CPNE3促进胃癌化疗抵抗的作用； 2) 生物信息学挖掘TCGA数据，同时收集胃癌标本，进行临床验证。
2021年 07 月01日 - 2021年 12 月31日	1) 利用Chip、EMSA和荧光素酶报告基因等一系列分子生物学方法鉴定CPNE3是Hippo-YAP1通路调控的靶基因；
2022年 01 月01日 - 2022年 06 月30日	1) 利用Co-IP、泛素化实验、GST-pull down等一系列分子生物学方法阐明调节CPNE3对MDM2-P53和LATS1-Hippo通路的调控机制。
2022年 07 月01日 - 2022年 12 月31日	1) 建立皮下裸鼠动物模型，体内观察YAP1/CPNE3促进胃癌细胞化疗抵抗的作用； 2) 分析数据，开始撰写论文。
2023年 01 月01日 - 2023年 06 月30日	1) IHC检查裸鼠中MDM2-P53、LATS1-Hippo和Ki-67等指标变化； 2) 分析实验数据，撰写论文。
2023年 07 月01日 - 2023年 12 月31日	1) TCGA结合IHC方法检测YAP1、CPNE3、MDM2、CUL4A和Hippo通路化疗抵抗相关靶基因在胃癌组织中的表达并分析相互之间的相关性，并在多中心验证； 2) 总结实验数据，撰写论文，参加国内外会议。



## 八、共同条款

1、在科技计划项目实施期间，承担单位（乙方）须每年年底向省科技厅（甲方）提交项目进展情况报告，并填报科技计划统计报表。

2、在科技计划项目实施过程中，如需修改本任务合同书中某项内容，乙方须先提出书面报告，由甲乙双方共同商定，并由甲乙双方通知课题承担单位主管部门（丙方）。

3、项目完成后，乙方须按本任务合同书规定的内容将项目实施的总报告、完整的技术资料于验收（或鉴定）前一个月报送甲方有关业务处及发展计划处审查。

4、项目验收（或鉴定）按国家有关规定执行。

5、凡用省财政拨款取得的科技成果，国家有权决定该成果的应用方式和范围。经省科技厅同意后，成果完成单位可以有偿转让成果。

6、甲乙双方对成果负有保密责任，若要公开发表与本项目有关的各类资料，须由保密审查部门根据我国保密有关规定审查后确定是否准予发表。

7、凡因不可抗力不能履行规定的义务时，应及时通知有关方面。经调查核实后决定继续、中止、总结等处理办法。

8、本任务合同书一式五份。

9、其他条款：

## 九、相关附件

序号	附件名称	是否必备材料
<input type="checkbox"/> 1	乙方与合作方签署的合作协议（加盖公章，协议文件须扫描上传）	否

102105242005

## 十、本合同签约各方

管理单位（甲方）：江西省科学技术厅	
科技厅业务处室：  审核通过。  <div style="text-align: right;">处室公章</div> 业务审核（签名） 余彦 负责人（签名） 陈炜蓉  <div style="text-align: right;">2021年03月19日</div>	科技厅综合计划处室：  同意。  <div style="text-align: right;">处室公章</div> 业务审核（签名） 何杨 负责人（签名） 刘洁  <div style="text-align: right;">2021年03月23日</div>
省科技厅（甲方）          <div style="text-align: right;">（合同专用章）</div>          <div style="text-align: right;">2021年03月23日</div>	
承担单位（乙方）：南昌大学第一附属医院  同意          <div style="text-align: right;">（申报单位盖章）</div>          <div style="text-align: right;">法定代表人（或法人代理）（签章）</div>          <div style="text-align: right;">联系人：（签章）雷弯</div>          <div style="text-align: right;">2021年 02 月 10 日</div>	

乙方主管部门（丙方）： 江西省卫生健康委员会

同意

（主管单位盖章）

法定代表人（或法人代理）（签章）

2021年02月18日

102105242005