



项目批准号	81970654
申请代码	H0512
归口管理部门	
依托单位代码	30007108A0696-1263



819706541006724

# 国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别：面上项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：免疫重建中调控KLF4预防致敏受体抗体介导排斥反应的机制研究

直接费用：55万元

执行年限：2020.01-2023.12

负责人：付迎欣

通讯地址：天津市南开区复康路24号

邮政编码：300192

电

电子邮件：fuyingxin@vip.163.com

依托单位：南开大学

联系人：陈贻斌

填表日期：2019年08月22日

245

国家自然科学基金委员会制



## 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”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：根据批准资助的直接费用，按照《国家自然科学基金项目预算表编制说明》填报资金预算表和预算说明书。国家重大科研仪器研制项目、重大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. 国家自然科学基金基础科学中心项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，应当根据评审委员会和现场考察专家组的意见和建议，进一步完善并细化研究计划，作为评估和验收的依据。按下列提纲撰写：
  - (1) 五年拟开展的研究工作（包括主要研究方向、关键科学问题与研究内容）；
  - (2) 研究方案（包括骨干成员之间的分工及合作方式、学科交叉融合研究计划等）；
  - (3) 年度研究计划；
  - (4) 五年预期目标和可能取得的重大突破等；
  - (5) 研究队伍的组成情况。
5. 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	付迎欣	性 别	女	出生年月	1978年01月	民 族	汉族
	学 位	博士			职称	主任医师		
	是否在站博士后							
	电 话							
	工 作 单 位	南开大学						
	所 在 院 系 所	南开大学附属第一中心医院						
依托单位信息	名 称	南开大学						
	联 系 人							
	电 话							
合作单位信息	单 位 名 称							
项目基本信息	项 目 名 称	免疫重建中调控KLF4预防致敏受体抗体介导排斥反应的机制研究						
	资 助 类 别	面上项目				亚 类 说 明		
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H0512:肾移植						
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2020.01-2023.12						
	直 接 费 用	55万元						



## 项目摘要

## 中文摘要:

致敏受者体内抗体介导的排斥反应是困扰肾移植领域的难题。本课题前期研究发现,在大鼠致敏模型中通过fludarabine联合同基因干细胞移植(SHSCT)免疫重建成功预防肾移植抗体介导排斥反应,而药物诱导免疫重建后KLF4的表达显著降低,提示KLF4可能在致敏受体免疫重建后预防抗体介导排斥反应中起重要作用。目前尚未见关于KLF4在致敏受体脱敏机制研究的报道。据此我们提出假说:致敏受体在免疫重建中通过调控KLF4抑制体液免疫,从而使致敏受体脱敏预防肾移植术后排斥反应的发生。本课题拟从分子、细胞、组织及动物水平等多层次明确fludarabine联合SHSCT在致敏小鼠模型中的效果,阐明在体外及体内对KLF4的调控作用,揭示KLF4对免疫重建预防抗体介导排斥反应的具体机制。本研究从KLF4这个新视点探讨免疫重建中致敏受体脱敏的发生机制,为临床致敏受者肾移植后抗体介导排斥反应的防治提供新思路。

## Abstract:

Antibody-mediated rejection in sensitized recipients is a problem in the kidney transplant field. Our previous study found that antibody-mediated rejection in kidney transplantation was successfully prevented by immunological reconstitution in rat skin graft sensitization model by fludarabine combined with Syngeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (SHSCT). It was further found that the expression of KLF4 in fludarabine combined with SHSCT group was significantly decreased, suggesting that KLF4 may play an important role in preventing antibody-mediated rejection after sensitized receptor immune reconstitution. There have been no reports on KLF4 in the mechanism of desensitization in sensitized receptors. Based on this, we hypothesized that the regulation of KLF4 during immune reconstitution inhibits the humoral immune memory cells, thereby desensitizing sensitized receptors to prevent rejection after renal transplantation. This study is based on multiple levels include molecular, cellular, tissue and animal levels to clarify the effect of fludarabine in combination with SHSCT in sensitized mouse model and the regulation of KLF4 in vitro and mouse models, to determine the role of KLF4 in immune reconstitution to prevent antibody-mediated rejection, and to reveal the mechanism of KLF4 in desensitization of sensitized receptors. This study explores the mechanism of desensitization of sensitized receptors in immune reconstitution from the new viewpoint of KLF4, and provides new ideas for the prevention and treatment of antibody-mediated rejection after renal transplantation in clinically sensitized recipients.

**关键词(用分号分开):** 肾移植; 干细胞; 致敏; 抗体介导排斥反应; KLF4

**Keywords(用分号分开):** kidney transplant; stem cell; sensitization; antibody-mediated rejection; KLF4



## 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	项目分工	每年工作 时间 (月)
1	付迎欣	1978.01	女	主任医师	博士	南开大学	项目负责人	8
2	詹盼盼	1988.10	女	助理研究员	博士	南开大学	分子生物学检测	8
3	赵杰	1981.01	男	副主任医师	博士	南开大学	流式检测DSA	8
4	王振	1982.01	男	主治医师	硕士	南开大学	动物试验	8
5	张迪	1989.10	男	医师	硕士	南开大学	动物模型构建	8
6	潘建勇	1990.03	男	医师	硕士	南开大学	动物模型构建	8
7	王辉	1972.10	男	主治医师	硕士	南开大学	流式细胞分析	8
8	许洋	1992.01	男	医师	硕士	南开大学	细胞培养及分子实验	8
9	张荣格	1993.12	男	硕士生	学士	南开大学	分子实验	9
10	牛连杰	1991.01	男	硕士生	学士	南开大学	免疫组化及病理	9
总人数		高级		中级		初级		
10		2		3		3		
								硕士生
								硕士生
								2



## 国家自然科学基金项目直接费用预算表（定额补助）

项目批准号：81970654

项目负责人：付迎欣

金额单位：万元

序号	科目名称	金额
1	项目直接费用合计	55.0000
2	1、设备费	0.0000
3	(1)设备购置费	0.0000
4	(2)设备试制费	0.0000
5	(3)设备升级改造与租赁费	0.0000
6	2、材料费	33.2700
7	3、测试化验加工费	13.7500
8	4、燃料动力费	0.00
9	5、差旅/会议/国际合作与交流费	1.3200
10	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	2.3400
11	7、劳务费	4.3200
12	8、专家咨询费	0.00
13	9、其他支出	0.00



## 预算说明书（定额补助）

（请按照《国家自然科学基金项目预算表编制说明》等的有关要求，对各项支出的主要用途和测算理由，以及合作研究外拨资金、单价 $\geq 10$ 万元的设备费等内容进行必要说明。）

本项目总资金支出55万元，其中直接支出55万元。具体预算编制如下：

（1）设备费

无

（2）材料费

材料费预算总额为33.27万元。主要用于流式抗体购买、动物的购买和饲养费、分子生物学试剂和试剂盒、药物及其他试剂耗材等。

（3）测试化验加工费

测试及化验加工费预算为 13.75万元。主要用于支付流式分析、流式分选、动物模型构建、慢病毒构建、RNA 测序等。

（4）燃料动力费

无

（5）差旅/会议/国际合作与交流费

差旅和会议费预算为1.32万元。用于参加国内年度学术会议、课题协作以及学术交流等所发生的外埠差旅费、市内交通费用等。国际合作与交流费，无。

（6）出版/文献/信息传播/知识产权事务费

费用总计为2.34万元。预算包括：拟发表论文3-5篇，包括文章版面、文献检索等，含至少3篇SCI论文版面费用。

（7）劳务费

本项目劳务费预算为4.32万元。直接参加项目研究的研究生劳务费用。本课题执行期间，拟培养2名硕士研究生（无工资性收入）， $800\text{元}/\text{人} \times 2\text{人} \times 3\text{年}$ （每年9个月）= 4.32万元。

（8）专家咨询费

无

（9）其他支出

无

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：81970654），严格遵守国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、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（签章）： 2019年9月9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） 2019年9月23日</p>														
本栏目由基金委填写	<p>科学处审查意见：</p> <p style="text-align: center; color: blue; font-size: 1.2em;">请按计划书内容执行</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="215 1019 1061 1142"><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（签章）： 2019年10月10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 style="text-align: center; color: blue; font-size: 1.2em;">同意科学处意见</p> <p>负责人（签章）： 2019年10月10日</p>															
<p>相关局室审核意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p> <p>委领导审批意见：</p> <p>委领导（签章）： 年 月 日</p>															