

新疆维吾尔自治区自然科学基金 资助项目合同书

项目类别：青年科学基金

项目编号：2022D01C782

项目名称：KMT2D 介导 IGFBP5/AKT 通路调控前列腺癌细胞糖酵解途径的分子机制研究

资助经费：7.0 万元

起止时间：2022-12-16 至 2025-12-15

负责人：李晓东 手机

电子邮件：371099077@qq.com

承担单位：新疆医科大学第一附属医院

通讯地址：乌鲁木齐市鲤鱼山路 1 号

邮政编码：830054

填表日期：2023-01-13

新疆维吾尔自治区科学技术厅

新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目填报说明

一、“新疆维吾尔自治区自然科学基金项目”（简称基金项目）按照《新疆维吾尔自治区科技计划项目管理办法》、《新疆维吾尔自治区自然科学基金项目管理办法(试行)》、《新疆维吾尔自治区财政科研项目资金管理办法》和国家、自治区相关文件规定实施管理（查阅 <http://kjt.xinjiang.gov.cn/>）。项目负责人收到基金项目通知后，请认真阅读上述管理办法，填写《新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目合同书》（简称《合同书》）。填写《合同书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。

二、《合同书》经自治区科技厅审核批准后，将作为项目研究执行和检查、验收的依据。

三、项目产生的研究成果，包括经过科学研究取得的论文、专著、标准、重要报告、数据库、标本库及科研仪器设备等有价值的科学技术产出，应当标注“新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目”（或英文标注“Sponsored by Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region”）及项目编号。对于受多个资助机构资助产生的项目成果，自治区基金项目为主要资助渠道或者发挥主要资助作用的，应当将自治区基金项目作为第一顺序标注。

四、按照申请书内容填写《合同书》，如果填写内容确实需要修改，必须在《合同书》正文中对修改的内容作详细说明；不能自行降低、更改研究目标，或缩减关键的研究内容。

简明信息表

项目基本信息	项目名称	KMT2D 介导 IGFBP5/AKT 通路调控前列腺癌细胞糖酵解途径的分子机制研究				项目编号	2022D01C782		
	项目类别	青年科学基金				学科	外科学		
	执行年限	2022-12-16 至 2025-12-15				资助经费(万元)	7.0		
项目负责人信息	姓名	李晓东		性别	男	民族	汉族	年龄	34
	学位	硕士	学位授予国别(或地区)				职称	中级职称	
	手机				E-mail	371099077@qq.com			
	工作单位	新疆医科大学第一附属医院							
	所在院系所								

2022年度自治区创新环境(人才)正式上投版

项目摘要

中文摘要（500 字以内）：

基因突变是前列腺癌的重要致病因素，课题组前期研究发现 KMT2D 在前列腺癌中发生截短型突变的频率较高，突变导致其在组织中的表达水平降低。研究表明 KMT2D 与肿瘤细胞的糖酵解水平相关，KMT2D 作为一种甲基转移酶可以介导 IGFBP5 基因的转录，IGFBP5 是一种已知的前列腺癌抑癌因子，并可通过 AKT 信号通路对细胞糖酵解途径进行调节，糖酵解的增强会促进前列腺癌的发展。因此我们提出假说：KMT2D 在前列腺癌中可以介导 IGFBP5/AKT 通路调控肿瘤细胞的糖酵解途径，本研究拟通过临床样本分析 KMT2D 突变与前列腺癌发生、发展的相关性，通过体外细胞实验和体内动物实验进一步探究 KMT2D 介导 IGFB5/AKT 通路调控前列腺癌细胞糖酵解途径的具体机制，为前列腺癌防治新靶点提供理论依据。

关键词(不超过 5 个，用分号分开)：

前列腺肿瘤；组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 2D；胰岛素样生长因子结合蛋白 5；糖酵解；AKT 信号通路

Abstract（500 字以内）：

Gene mutation is an important causative factor of prostate cancer, and the previous study of KMT2D found that KMT2D has a higher frequency of truncated mutations in prostate cancer, and mutations lead to a decrease in its expression level in tissues. Studies have shown that KMT2D is related to the glycolysis level of tumor cells, KMT2D as a methyltransferase can mediate the transcription of IGFBP5 gene, IGFBP5 is a known prostate cancer suppressor, and can regulate the cellular glycolysis pathway through the AKT signaling pathway, and the enhancement of glycolysis will promote the development of prostate cancer. Therefore, we put forward a hypothesis that KMT2D can mediate the glycolytic pathway of tumor cells regulated by IGFBP5/AKT pathway in prostate cancer, and this study intends to analyze the correlation between KMT2D mutation and the occurrence and development of prostate cancer through clinical samples, and further explore the specific mechanism of KMT2D-mediated IGFB5/AKT pathway regulating

glycolysis pathway in prostate cancer cells through in vitro cell experiments and in vivo animal experiments, so as to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of prostate cancer.

Keywords(不超过 5 个, 用分号分开):

Prostate Cancer; KMT2D; IGFBP 5; Glycolysis; AKT pathway

2022年度自治区创新环境(人才、基地)建设专项
正式上报版

自治区科技计划项目经费预算表

单位：万元（保留两位小数）

预算科目 (1)	总预算数 (2)	其中：自治区财政拨款 (3)	备注 (4)
一、预算来源合计	7.0	7.0	
（一）自治区财政拨款	7.0	7.0	
（二）自筹经费	0.0		
1. 其他财政拨款	0.0		
（1）国家部委拨款	0.0		
（2）地州市财政拨款	0.0		
（3）主管部门配套	0.0		
2. 承担单位自有货币资金	0.0		
3. 从银行获得的贷款	0.0		
4. 其他资金	0.0		
二、支出预算合计	7.0	7.0	
（一）直接费用	7.0	7.0	
1. 设备费	0.0	0.0	
其中：购置设备费	0.0	0.0	
2. 业务费	7.0	7.0	版面费, 抗体、试剂盒购买, 购买动物、饲养、造模, 血清指标检测、WB 检测、HE 病理切片, 数据统计分析处理。
3. 劳务费	0.0	0.0	
（二）间接费用	0.0	0.0	

1. 研究内容、研究目标，以及拟解决的关键科学问题

1.1 本项目研究内容

(1) 临床水平研究 **KMT2D** 突变对前列腺癌发生、肿瘤分期和危险度分级的影响，分析与前列腺癌进展的相关性。

收集行前列腺电切术或经直肠穿刺术保留下的前列腺组织以及相关临床资料，对组织中 **KMT2D** 基因外显子区进行测序检测，确定外显子区突变对蛋白功能影响，比较前列腺癌组织和良性组织中 **KMT2D** 的突变情况，使用 qRT-PCR 和 WB 技术检测组织中 **KMT2D** 及 **IGFBP5** 基因和蛋白表达水平，确定 **KMT2D** 基因和蛋白表达与前列腺癌发生的相关性。进一步收集确诊为前列腺癌患者的肿瘤分期、Gleason 评分和疾病进展情况，确定 **KMT2D** 基因和蛋白与前列腺癌临床特征和进展的相关性。

(2) 确定 **KMT2D** 对前列腺癌细胞增殖、凋亡、迁移能力以及对前列腺肿瘤生长和转移的影响。

构建过表达和沉默 **KMT2D** 基因的前列腺癌细胞，使用 CCK-8、流式细胞仪和 Transwell 细胞小室实验检测各组细胞的增殖、凋亡和迁移能力。并构建过表达和沉默 **KMT2D** 的裸鼠肿瘤模型，比较各组小鼠成瘤情况以及体内肿瘤的生长和转移情况。确定 **KMT2D** 对前列腺癌细胞活性和体内肿瘤的影响。

(3) 探究 **KMT2D** 介导 **IGFBP5** 调控前列腺癌细胞糖酵解的分子机制。

构建过表达和沉默 **KMT2D** 的前列腺癌细胞和裸鼠前列腺癌动物模型，并设置过表达和沉默 **IGFBP5** 的干预组，使用 qRT-PCR 及 WB 等方法对各组 **IGF1**、**IGF1R**、**p-IGF1R**、**AKT**、**p-AKT** 及糖酵解关键酶 **HK2**、**PKM2**、**LDHA** 基因及蛋白的表达进行检测。探究 **KMT2D** 在前列腺癌中介导 **IGFBP5** 而影响肿瘤细胞的糖酵解水平。

2.2 研究目标

本研究拟通过临床水平、体外细胞实验以及动物模型的构建，应用组织病理检测、qRT-PCR、WB、免疫组化等手段，从临床、细胞及动物层面进行全面研究并达到以下目标：

- (1) 分析 **KMT2D** 与前列腺癌的发生、临床特征及预后的相关性；
- (2) 明确 **KMT2D** 在前列腺癌中对肿瘤生长及细胞糖酵解水平的影响；
- (3) 阐明 **KMT2D** 介导 **IGFBP5** 的表达影响 **IGF/AKT** 信号通路的激活从而改变前列腺癌细胞糖酵解水平的作用机制。

2.3 拟解决的关键科学问题

前列腺癌的复发、转移一直是影响前列腺癌预后的重要原因，因此寻找可以延缓甚至抑制前列腺癌进展的基因靶点在前列腺癌的治疗中至关重要，本项目围

绕着“KMT2D 的低表达会抑制 IGFBP5 的表达并进一步促进肿瘤细胞中糖酵解的发生”这一立项依据，拟分析 KMT2D 对前列腺癌糖酵解的作用机制，探究其在前列腺癌中是否会介导 IGFBP5 从而影响 IGF/AKT 信号通路，引起肿瘤细胞活性以及糖酵解水平的变化，确证 KMT2D 在前列腺癌中对肿瘤进展及糖酵解水平的影响及作用。

2022年度自治区创新环境(人才、基地)建设专项
正式上报版

2. 研究方法与技术路线

2.1 临床研究

2.1.1 研究对象

收集于 2019 年 1 月至 2021 年 12 月于新疆医科大学第一附属医院泌尿外科行尿道前列腺电切术 (TURP 术) 或前列腺穿刺术保留下的新鲜样本组织, 并快速投入液氮中保存, 所有前列腺组织样本均为经过临床病理报告证实的样本。所有患者均签署手术知情同意书和手术样本取材同意书。

纳入标准: (1) 有明确的病理组织诊断结果者; (2) 前列腺切除术或穿刺术保留下完整组织样本者; (3) 相关基本信息及临床资料 (年龄、PSA 水平、睾酮水平等) 完整者, 其中诊断为前列腺癌的患者并有完整的临床分期、Gleason 评分、影像学资料、以及肿瘤的进展情况; (4) 患者在入院确诊前未经任何内分泌治疗或者手术治疗等可能影响观察指标的诊治。

排除标准: (1) 没有明确的病理诊断者; (2) 前列腺切除术或穿刺术未保留下组织样本或保留的组织样本无法使用者; (3) 相关基本信息及临床资料不完整者, 诊断为前列腺癌的患者未在本院接受治疗且随访不到疾病进展情况者; (4) 合并其他恶性肿瘤者; (5) 患者在入院确诊前接受过相关可能影响观察指标的治疗者。

2.1.2 研究方法

收集纳入患者的基本信息 (年龄、民族、职业、学历等) 及临床资料 (PSA 水平、睾酮水平、碱性磷酸酶等), 对保留下的前列腺组织中 KMT2D 基因外显子区进行测序, 确定外显子区突变对蛋白功能影响, 比较前列腺癌组织和良性组织中 KMT2D 的突变情况, 使用 qRT-PCR 和 WB 技术检测组织中 KMT2D 及 IGFBP5 基因及蛋白表达水平, 比较前列腺癌组织和良性组织中 KMT2D 及 IGFBP5 的表达差异并分析 KMT2D 及 IGFBP5 与前列腺癌发生的相关性。

进一步收集确诊为前列腺癌患者的临床分期、Gleason 评分、影像学资料等恶性肿瘤相关的临床信息, 以及患者的后续治疗情况和疾病发展 (生化复发、影像学复发、内脏转移、骨转移等) 情况, 分析 KMT2D 的突变情况以及表达水平与前列腺癌临床特征及进展的相关性。

2.1.3 质量控制

(1) 研究对象的纳入: 按照严格纳入、排除标准选择研究对象, 前列腺恶性肿瘤组织病理学诊断分型以及 Gleason 评分依据 NCCN 临床实践指南(2020 版) 前列腺恶性肿瘤组织学分型为诊断标准, 所有的前列腺恶性肿瘤组织病理学诊断必须由两名或以上的高年资病理科医生阅片并做出诊断。患者的睾酮水平、PSA 值以及碱性磷酸酶均以同一医院检验科报告为准。前列腺恶性肿瘤的临床 TNM 分期依据 NCCN 临床实践指南(2020 版) TNM 临床分期为分期标准, 所有的前列腺恶

性 肿瘤临床分期必须由两名或以上的高年资肿瘤专科医生并做出临床分期。

(2)研究对象的随访:前列腺癌的生化复发及影像学复发均严格遵照 NCCN 临床实践指南(2020 版)中的标准进行判断,所有的前列腺癌生化复发或影像学复发 必须由两名或以上的高年资肿瘤专科医生或高年资影像专科医生进行阅片并做 出诊断。

(3)数据收集与整理分析:所有数据的收集、录入人员均经过统一的培训,所 有数据进行双人双遍录入,并抽取 5%的研究对象进行数据核查,数据的整理和 分析均由统计学专业人员进行。



2.2 实验研究

2.2.1 对比研究 KMT2D 对前列腺癌细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移能力以及体内肿瘤发生、发展的影响。

(1) 建立 KMT2D 过表达和 KMT2D 沉默前列腺癌细胞系:

对比不同前列腺癌细胞(PC3、LNCap、DU145)及前列腺正常细胞中 KMT2D 的表达,通过 qRT-PCR 及 WB 实验筛选高表达及低表达 KMT2D 的前列腺癌细胞株。依据基因 CDS 区序列构建 KMT2D 过表达慢病毒,依据 KMT2D 基因序列设计干扰 RNA,构建 KMT2D 沉默慢病毒。使用不同浓度慢病毒感染前列腺癌细胞,摸索最佳感染条件;使用 KMT2D 沉默慢病毒感染 KMT2D 高表达的前列腺癌细胞株,使用 KMT2D 过表达慢病毒感染 KMT2D 低表达的前列腺癌细胞株。设置实验分组:对照组、LV-KMT2D (KMT2D 过表达)、LV-NC (过表达阴

性对照)、LV-shRNA-KMT2D(KMT2D 沉默)、LV-shRNA-NC(沉默阴性对照)。

(2) 鉴定克隆细胞系:

应用 qRT-PCR 和 Western Blot 检测 KMT2D 的 mRNA 和蛋白表达情况, 鉴定 KMT2D 过表达或沉默细胞系是否构建成功。

(3) 分别利用 CCK-8 法、流式细胞仪检测、Transwell 小室检测细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭能力:

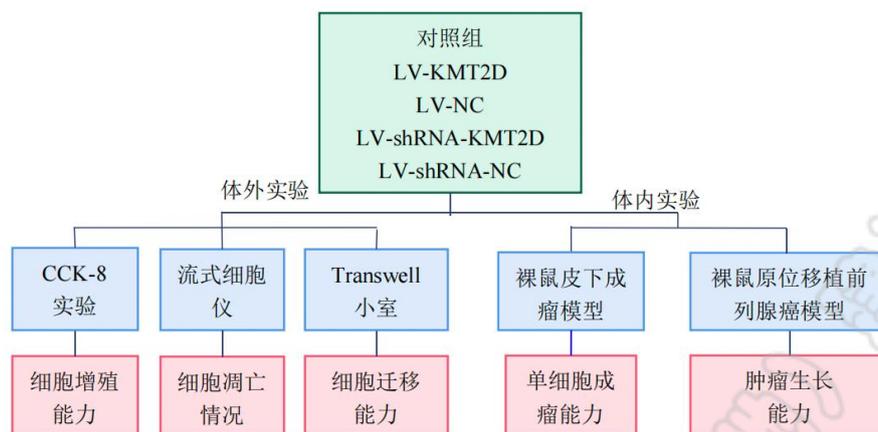
将上述各组细胞接种于 96 孔板, 按照 CCK-8 试剂盒说明, 使用酶标仪测定 450nm 处吸光度 (OD) 值; 采用流式细胞仪, 细胞培养基中加入 FITC 标记的 Annexin V(40 μ g/mL)和 PI(50 μ g/mL)各 5 μ L, 避光反应 15min 后用流式细胞仪检测。以早期凋亡细胞 (LR) + 晚期凋亡细胞 (UR) 所占比例表示细胞凋亡率 (%); 组织采用 TUNEL 染色法检测前列腺癌组织细胞凋亡; 细胞接种于 Transwell 小室的上室, 24h 后对穿过小室的细胞数量进行统计。

(4) 利用前列腺癌裸鼠皮下成瘤模型, 观察 KMT2D 的表达与体内单细胞成瘤的相关性:

构建稳定低表达 KMT2D 的前列腺癌细胞株, 取不同处理后的前列腺癌细胞进行实验。选取鼠龄 6-8 周雄性裸鼠, 适应环境 1 周。取对数生长期前列腺癌细胞, 制成单细胞悬液, 调整细胞浓度至 1×10^7 /ml, 将其悬浮在基质胶中 (体积比 1:1)。用 1mL 的注射器以每只 0.2mL (即 1×10^6 个) 细胞接种于裸鼠双侧腋部皮下, 每 2 天观察并记录裸鼠肿瘤生长情况, 游标卡尺测定肿瘤大小。瘤块大小达到 100mm³, 视为建模成功。

(5) 利用裸鼠原位移植前列腺癌模型对比 KMT2D 对肿瘤生长、迁移的影响:

使用 6-8 周龄裸鼠, 随机分为 5 组: 对照组、LV-KMT2D (KMT2D 过表达)、LV-NC (过表达阴性对照)、LV-shRNA-KMT2D (KMT2D 沉默)、LV-shRNA-NC (沉默阴性对照)。待皮下注射成瘤至 1cm³, 无菌条件下取出, 采用外科原位移植技术来建立小鼠模型。密切观察裸鼠肿瘤的生长变化。肿瘤生长 7 天后, 对裸鼠给予去势: 别在两侧阴囊前部剪开约 1 cm 左右横行开口后游离睾丸摘除并缝合。术后持续观察, 给予正常喂养。直至第 8 周。自瘤块种植开始, 每 3 天对裸鼠进行称重, 并使用游标卡尺测量肿瘤的最大长径 (a) 和横径 (b), 根据公式 (体积 = $1/2 \times ab^2$) 计算, 计算各组平均肿瘤体积变化, 进行比较, 观察生长状态。并在处死裸鼠后, 剥离肿瘤块进行测量和称重。



技术路线图 2

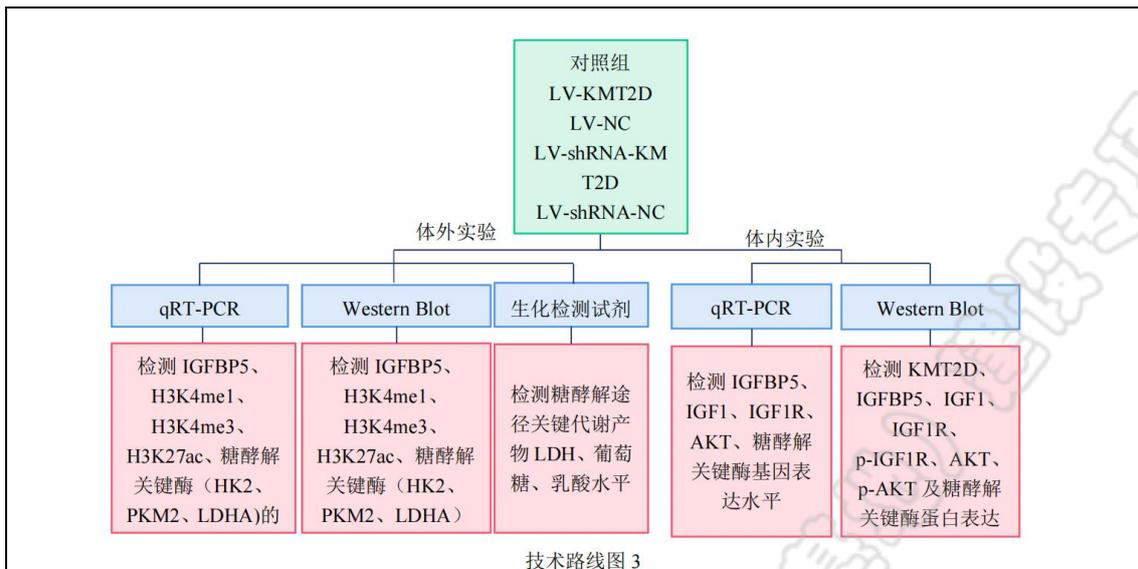
2.2.2 对比研究 KMT2D 对前列腺癌细胞中 IGFBP5 的表达以及 IGF/AKT 通路和糖酵解水平的影响:

(1) 使用 qRT-PCR 和 Western Blot 检测各细胞 IGFBP5 和糖酵解关键酶的 mRNA 和蛋白表达情况:

使用生化检测试剂盒检测细胞培养上清液中 LDH、葡萄糖、乳酸水平及细胞中 ATP、ADP 含量; 使用特异性引物进行实时荧光定量 PCR 检测 KMT2D、IGFBP5、糖酵解关键酶 (HK2、PKM2、LDHA) 等基因的表达, Western Blot 检测 KMT2D、IGFBP5、H3K4me1、H3K4me3、H3K27ac、糖酵解关键酶 (HK2、PKM2、LDHA) 等蛋白表达: 细胞提取蛋白后, BCA 蛋白定量试剂盒进行蛋白定量, 行 SDS-PAGE 电泳后将蛋白转移到 PVDF 膜上, 使用 ECL-plus 试剂盒进行化学发光检测, 拍照记录后, ImageJ 软件定量分析。

(2) 利用不同组裸鼠模型, 研究下调 KMT2D 促进糖酵解发生, 以及对 IGF/AKT 通路的具体调控机制:

使用 ELISA 对不同处理组裸鼠血浆样本中糖酵解途径关键代谢产物 LDH、葡萄糖、乳酸水平进行检测; 分别取各组裸鼠前列腺原位肿瘤, 以无菌生理盐水清洗 2-3 次, 去除坏死组织和血污, 一份 -80℃ 冻存, 另一份甲醛固定后制作 4μm 石蜡切片, 进行肿瘤组织病理检测; 使用 qRT 及 WB 等方法对癌组织中 KMT2D、IGFBP5、IGF1、IGF1R、p-IGF1R、AKT、p-AKT 及糖酵解关键酶 HK2、PKM2、LDHA 基因及蛋白的表达进行检测。



2.2.3 对比验证 KMT2D 在前列腺癌细胞中通过调控 IGFBP5 的表达影响 IGF/AKT 通路和糖酵解水平:

(1) 建立不同 KMT2D 及 IGFBP5 表达水平的前列腺癌细胞系:

根据 2.1 中的步骤①构建 KMT2D 过表达和 KMT2D 沉默前列腺癌细胞系,应用 qRT-PCR 和 Western Blot 检测细胞中 KMT2D 的 mRNA 和蛋白表达情况,筛选出构建成功的 KMT2D 过表达或沉默细胞系。依据基因 CDS 区序列构建 IGFBP5 过表达慢病毒,依据 IGFBP5 基因序列设计干扰 RNA,构建 IGFBP5 沉默慢病毒。使用所建立的 IGFBP5 过表达慢病毒感染 KMT2D 沉默前列腺癌细胞,使用所建立的 IGFBP5 沉默慢病毒感染 KMT2D 过表达前列腺癌细胞,最终将获得 4 组细胞系 (KMT2D 过表达细胞系、KMT2D 过表达+IGFBP5 沉默细胞系、KMT2D 沉默细胞系、KMT2D 沉默+IGFBP5 过表达细胞系、对照组细胞)。

(2) 鉴定克隆细胞系:

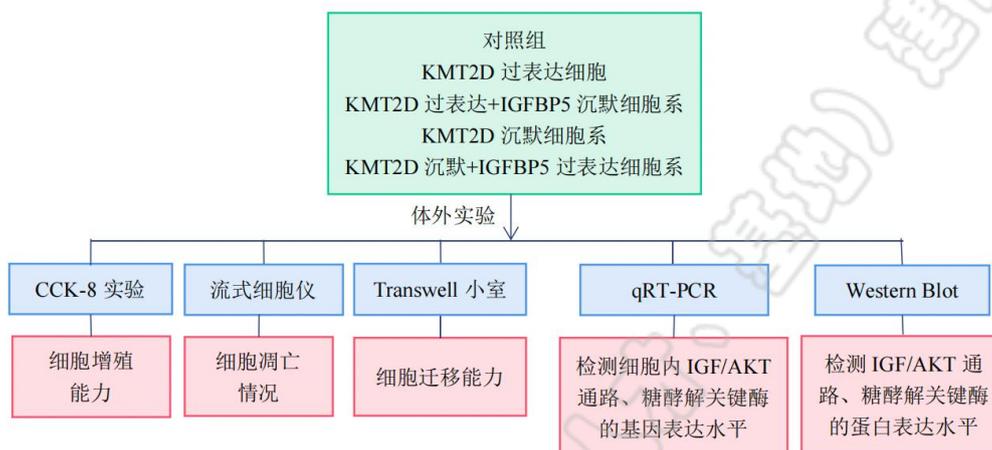
应用 qRT-PCR 和 Western Blot 检测 KMT2D 和 IGFBP5 的 mRNA 和蛋白表达情况,鉴定 KMT2D 和 IGFBP5 的过表达或沉默细胞系是否构建成功。

(3) 利用 CCK-8 法、流式细胞仪检测、Transwell 小室分别检测细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭能力:

将上述各组细胞接种于 96 孔板,按照 CCK-8 试剂盒说明,使用酶标仪测定 450nm 处吸光度 (OD) 值;采用流式细胞仪,细胞培养基中加入 FITC 标记的 Annexin V(40 μ g/mL)和 PI(50 μ g/mL)各 5 μ L,避光反应 15min 后用流式细胞仪检测。以早期凋亡细胞 (LR) + 晚期凋亡细胞 (UR) 所占比例表示细胞凋亡率 (%);组织采用 TUNEL 染色法检测前列腺癌组织细胞凋亡;细胞接种于 Transwell 小室的上室,24h 后对穿过小室的细胞数量进行统计。

(4) 使用 qRT-PCR 和 Western Blot 检测各细胞中 IGF/AKT 通路和糖酵解关键酶的 mRNA 和蛋白表达情况:

TRIzol 萃取法提取细胞中总 RNA 收集细胞，反转录合成 cDNA，使用特异性引物进行实时荧光定量 PCR 检测；Western Blot 检测 IGF/AKT 通路、糖酵解关键酶（HK2、PKM2、LDHA）等蛋白表达：细胞提取蛋白后，BCA 蛋白定量试剂盒进行蛋白定量，行 SDS-PAGE 电泳后将蛋白转移到 PVDF 膜上，特异性一抗 4℃ 孵育过夜，二抗 37℃ 孵育 1 小时，使用 ECL-plus 试剂盒进行化学发光检测，拍照记录后，ImageJ 软件定量分析。



技术路线图 4

2.3 可行性分析

(1) 本项目立项依据充分，具有理论上的可行性

课题组前期通过基因筛查，可以明确 KMT2D 与前列腺癌的发生、进展具有相关性，提示 KMT2D 很可能是前列腺癌的抑癌基因；通过查阅文献我们发现 KMT2D 可以调控 IGFBP5 的表达；其次我们通过公用数据库和文献报道明确了 IGFBP5 在前列腺癌患者组织中低表达，是一种明确的抑癌因子，而且 IGFBP5 的低表达可以通过 IGF/AKT 通路影响肿瘤细胞中最主要的供能方式——糖酵解的水平；因此我们推测前列腺癌中 KMT2D 可介导 IGFBP5 调控 IGF/AKT 信号通路影响肿瘤细胞的糖酵解水平。本项目以前期基础和已有的文献研究提出科学假说，通过本项目的研究方案将全面、深入探讨所提出的研究目标。

(2) 完善的前列腺癌临床数据库和随访系统

新疆医科大学第一附属医院是新疆最大的综合性医院，每年前列腺癌诊断病例在 250 例左右，其泌尿外科中心及肿瘤科已经对前列腺癌病人建立了完善的病历记录与跟踪随访系统，结合病人的活检组织标本，可进行各种基因表达的预后分析，为本项目的实施提供充足的临床数据支持。

(3) 实验室设备齐全，实验技术完善

本课题组所依托的新疆医科大学第一附属医院和新疆医科大学公共卫生学院，都具备良好的分子生物学和细胞生物学技术平台，具备课题研究所需的低温

冰箱、低温离心机、实时荧光定量 PCR 仪、细胞培养平台，荧光显微镜和图像采集分析系统等仪器设备，本研究所需的各项实验条件已完全具备。

(4) 项目团队的可行性

本项目申请人和参与人具有丰富的科研经历，能够保障本项目的顺利实施。项目申请人主持、参与过多项前列腺癌相关的国家级和省部级项目，为本项目的实施积累了丰富的研究经验。课题组成员结构合理，有长年从事流行病学调查、基础研究、动物实验和临床研究人员，掌握先进的分子生物学、实验动物学等技术，因此具备开展本研究的人力保障，可以顺利完成预期研究目标。

2022年度自治区创新环境(人才、基地)项目
正式上报版

3. 特色与创新之处

本项目在已有的相关研究基础上，探索 KMT2D 与前列腺癌的相关性，以及前列腺癌中 KMT2D 介导 IGFBP5 影响 IGF/AKT 通路从而改变肿瘤细胞糖酵解水平的分子机制。

项目特色：糖酵解是当下肿瘤研究的热点，我们以前期筛选出的在前列腺癌中高频突变的基因 KMT2D 作为切入点，展开讨论 KMT2D 在前列腺癌中与糖酵解的相关性和分子机制，将丰富 KMT2D 在前列腺癌研究中的理论基础。

创新之处：目前未见前列腺癌中 KMT2D 与肿瘤细胞糖酵解水平的相关研究，KMT2D 介导 IGFBP5 调控前列腺癌糖酵解水平这一分子机制也未见报道。

本研究将首次通过细胞和动物实验探究 KMT2D 影响肿瘤细胞糖酵解水平的分子机制。本项目的完成将揭示 KMT2D 在前列腺癌中对 IGFBP5 的调控作用，并进一步论证 KMT2D 介导 IGFBP5 调控 AKT 通路对前列腺癌糖酵解水平的分子机制，有望为前列腺癌的防治提供新靶点。

2022年度自治区创新环境（人才）正式上报版

4. 项目考核目标和指标

发表国内外核心期刊论文 2 篇（新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 2022D01C782）。



5. 年度计划及考核指标（考核指标应明确年度主要结果、重要技术指标等）

阶段	主要任务	考核指标
2022 年 9 月至 2023 年 3 月	根据纳入、排除标准收集研究对象的基本信息、临床资料和组织样本，并检测样本中 KMT2D 突变情况和 KMT2D、IGFBP5 的表达量，整理、分析所收集的数据。并构建过表达和沉默 KMT2D 的前列腺癌细胞，检测细胞中 IGFBP5、IGF/AKT 通路中关键分子和糖酵解途径中关键酶的表达情况。	完成临床标本的收集，完成临床实验部分。
2023 年 4 月至 2024 年 1 月	构建稳定低表达 KMT2D 前列腺肿瘤裸鼠动物模型，并观察肿瘤的生长和转移情况，验证 KMT2D 对前列腺癌生长和转移能力的影响。	参加全国性肿瘤学大会、国际学术会议，总结汇报。
2025 年 1 月至 2025 年 9 月	整理细胞实验和动物实验中获取的数据，发表研究论文，参加全国性肿瘤学大会、国际学术会议，总结汇报，完成课题的结题工作	发表国内外核心期刊论文 2 篇。

新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目签批审核表

项目负责人签字：

我接受自治区自然科学基金的资助，将按照申请书、项目批准文件和合同书负责实施本项目，严格遵守自治区科技厅关于资助项目管理、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。

项目负责人（签字）：李晓东

年 月 日

项目承担单位意见：

我单位同意承担自治区自然科学基金项目，将保证项目负责人研究项目实施所需的条件，严格遵守自治区科技厅有关项目管理、财务等各项规定，并督促实施。

新疆医科大学第一附属医院（公章）

年 月 日

自治区科技厅审批意见：

法人代表（或受托人）：

主管业务处负责人（签字）：

主管业务处项目管理人员（签字）：

新疆维吾尔自治区科学技术厅（合同专用章）

年 月 日

项目资助经费拨款信息：

接受拨款单位全称：新疆医科大学第一附属医院

接受拨款单位财务负责人（盖章）：齐新红

接受拨款单位开户行：交通银行新疆维吾尔自治区分行营业部

接受拨款单位银行帐号：651100850012015082736

项目承担单位承诺：

按照项目管理有关规定，我单位对申报项目的负责人和项目组成员资格及项目申报材料相关内容进行了审核，申请材料真实有效。如项目立项，在项目实施期间，我单位保证对项目实施所需要的人力、物力和工作时间等条件给予保障，严格遵守项目管理的有关规定，严格落实科技项目经费管理办法及项目经费预算书，建立专项账目，做到专款专用，督促项目负责人和项目组成员按照项目管理的有关规定执行。若申报材料内容信息失实、执行项目中违反规定，本单位将承担相关责任。

单位公章：新疆医科大学第一附属医院



附件 9:

自治区科技计划项目诚信承诺书

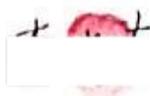
项目负责人承诺:

本人作为申报 2022 年度自治区青年科学基金科技计划项目 (KMT2D 介导 IGFBP5/AKT 通路调控前列腺癌细胞糖酵解途径的分子机制研究) 的负责人, 在充分知晓并接受项目管理有关规定的情况下, 郑重承诺如下:

1. 本人保证项目申报材料的真实性和合法性; 本项目申请没有出现违反法律及有关规定的规定, 项目组成员身份均真实有效, 符合自治区科技厅科技计划项目管理的规定。若填报失实或违反规定, 本人将承担相关责任。

2. 如该项目立项, 本人将严格履行项目负责人职责, 主动承担项目责任, 严格遵守项目管理的有关规定, 严格落实科技项目经费管理办法及项目经费预算书, 建立专项账目, 做到专款专用。切实保证研究工作时间, 认真开展工作, 按时报送有关材料, 确保项目顺利完成。如有违反财经纪律或因辞职造成项目无法顺利实施完毕等情况, 本人愿接受自治区科技厅及相关行政主管部门依据国家和自治区有关法律、法规作出的科技活动违规行为处理, 并记入科研失信名单。

项目负责人 (亲笔签字按手印):



2022 年 7 月 30 日