

## 2024 年度湖北省自然科学基金 恒瑞医药创新发展联合基金项目指南

为发挥湖北省自然科学基金的导向作用，构建基础研究多元化投入机制，湖北省科学技术厅与江苏恒瑞医药股份有限公司共同设立湖北省自然科学基金恒瑞医药创新发展联合基金，围绕生物医药科学技术发展中的紧迫需求，开展基础研究和应用基础研究，促进协同创新，提升自主创新能力。本联合基金是湖北省自然科学基金的组成部分，有关项目申请、评审和管理按照《湖北省自然科学基金管理办法》以及相关协议执行。

本联合基金重点项目资助额度原则上 20 万元/项，项目执行期为 3 年；培育项目资助额度原则上 10 万元/项，项目执行期为 2 年。具体立项资助经费额度以正式立项文件为准。项目依托单位必须确保本联合基金资助资金专款专用。

本联合基金仅面向省自然科学基金依托单位申报（依托单位注册申请规定详见《湖北省自然科学基金管理办法》第九条、第十四条），公平竞争，择优支持。

### 一、重点项目指南

1、妊娠滋养细胞肿瘤免疫微环境及精准治疗的分子机制研究（学科代码 310）

利用前沿多组学技术筛选可预测葡萄胎恶变的分子标志物；筛选与化疗耐药相关的生物标记物和/或治疗靶点，提出分子与临床参数相结合的妊娠滋养细胞肿瘤预后评分体系，实现妊娠滋养细胞肿瘤的精准治疗。

2、 优菌移植联合免疫治疗在难治性消化系统恶性肿瘤中的应用及机制研究（学科代码 310）

探索优菌移植取代普通肠道菌群移植联合免疫检查点抑制剂治疗 MSS/pMMR 型消化系统恶性肿瘤的疗效和安全性，探索其对免疫微环境的影响，阐明其作用的分子机制。

3、PD-L1 的表达水平和浸润淋巴细胞状态在 NSCLC 放疗中的预测和预后作用机制研究（学科代码 310）

探究 NSCLC 患者基因组图谱及微环境全局特征；明确各亚型的免疫细胞浸润、信号通路富集、间充质细胞评分、基因突变等生物学特性；筛选出疗效与预后的优势人群，为 NSCLC 患者的临床治疗提供新线索。

4、 血浆外泌体 PD-L1 和乳酸水平影响食管癌免疫治疗效果的机制研究（学科代码 320）

分析食管癌血浆外泌体 PD-L1 及乳酸水平与 PD-1 单抗疗效的相关性，探究 T 细胞功能亚群、乳酸脱氢酶、细胞因子动态变化及相关机制；证明免疫治疗的效应靶点，为精准检测试剂的研发和个体化临床治疗提供科学依据。

5、 基于 SPP1/ITGAV 轴探讨卵巢癌细胞免疫治疗耐药的机制（学科代码 320）

通过临床标本蛋白组学分析、生物信息学，结合体外、体内实验研究结果，揭示卵巢癌细胞与巨噬细胞交互作用的通路，阐明其作用机制，为肿瘤免疫治疗靶点筛选及药物开发提供理论支持。

6、体细胞拷贝数变异和克隆演化在复发转移宫颈癌免疫逃逸中的作用及机制研究（学科代码 320）

对比 ICI 不同治疗疗效的宫颈癌组织和循环血 ctDNA 表达的差异，探索宫颈癌免疫治疗疗效预测的生物标志物；揭示各干预治疗对宫颈癌细胞基因突变及克隆演化的影响，探索克服免疫逃逸的有效靶点。

7、宫颈脱落细胞 p16 蛋白的 POCT 荧光定量检测试纸条制备及其筛查宫颈癌的性能测试研究（学科代码 310）

优化用 P16 的 POCT 荧光定量检测试纸条对正常、LSIL、HSIL 和宫颈癌分级的光强度值参数，从而优化 ROC 曲线及 AUC 值，提高依据 ROC 曲线挑选抗体克隆的敏感性与特异性。

8、ER/PR 单阳性乳腺癌 ER 及相关信号通路异常的机制研究（学科代码 310）

从多组学维度，探索 ER/PR 单阳性 HER-2 阴性乳腺癌的复发机制，包括蛋白组学、GO 富集分析等，探明通路上下游相关蛋白分子表达的上调或下调与复发机制相关性。

9、CDK4/6 抑制剂逆转前列腺癌二代 AR 拮抗剂耐药的效应和机制研究（学科代码 310）

建立二代 AR 拮抗剂耐药模型，寻找调控前列腺癌二代

AR 拮抗剂耐药的关键基因；探索其作用的分子机制，明确 CDK4/6 抑制剂在逆转前列腺癌内分泌治疗耐药中的作用和机制。

10、SAT1 通过 mTOR 通路调控前列腺癌铁死亡并促进其内分泌治疗耐药的作用及机制研究（学科代码 310）

研究 SAT1 通过 mTOR 介导脂代谢调控前列腺癌铁死亡的机制；研究 SAT1 对前列腺癌内分泌治疗耐药的作用，寻找新的治疗靶点。

11、BRCA1 在原发中枢神经系统淋巴瘤 HD-MTX 耐药中的作用及机制研究（学科代码 310）

构建原发中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤 MTX 耐药细胞株，明确 BRCA1 mRNA、蛋白表达与 MTX 耐药的关系；阐明其在 PCNSL 患者 MTX 耐药中的作用机制及逆转方法。

12、肿瘤相关巨噬细胞 APOC1 通过 TGF- $\beta$  /Smad 通路促进胶质母细胞瘤进展的作用机制研究（学科代码 310）

通过单细胞测序技术等方法，研究 M2 TAMs 来源的 APOC1 通过 TGF- $\beta$  /Smad 通路对 GBM 恶性表型和放射敏感性的调控作用；阐明其细胞和分子机制，为 GBM 的预后判断提供新的分子标记。

13、新型 CART 治疗克服免疫逃逸的作用及其机制研究（学科代码 310）

构建基于高通量测序筛选出来的新靶标的 CAR-T 细胞，探明恶性浆细胞起源细胞表面作为 CAR-T 靶标的分子机制；

研究疾病不同阶段与 B 细胞分化关联的微环境相关分子及其通路分子的变化。

14、LIM 家族蛋白 LPP 传导机械张力促进肺鳞癌生长转移中的机制研究（学科代码 310）

阐明 LPP 促进肺鳞癌进展的功能及机制；探索治疗伴有 LPP 扩增的肺鳞癌的新方向；鉴定 LPP-Yap 是否为促进肺鳞癌发展和转移的新通路。

15、myCAFs 特异分泌的 THBS2 通过调控免疫抑制巨噬细胞活化促进胰腺癌进展的作用及机制研究（学科代码 310）

探索 THBS2 介导胰腺癌免疫抑制微环境的效应机制，评估其对胰腺癌治疗的靶向干预价值；明确肿瘤细胞 - CAFs - 免疫抑制巨噬细胞 - 肿瘤细胞的正反馈调节环路，为开发胰腺癌靶向治疗方案提供理论依据。

16、BUB1B-eRNA/hnRNPA1 复合物调控增强子-启动子交互作用促进前列腺癌转移的机制研究（学科代码 310）

基于细胞、动物模型阐明 BUB1B-eRNA 在 BUB1B 下游转移通路中发挥的调控作用；探索前列腺癌组织中关键分子表达情况，并结合预后数据分析其临床意义。

17、驱动基因阴性非小细胞肺癌定向脑转移发生机制与临床预测模型研究（学科代码 310）

通过驱动基因阴性 NSCLC 患者脑转移瘤组织、肠道菌群及血清样本，研究肠道菌群-代谢产物对小胶和星胶亚群的调控效应及对 NSCLC 脑转移发生发展的影响，构建其临床预

测模型。

18、NBDHEX 通过调控氧化应激介导弥漫大 B 细胞淋巴瘤凋亡及重塑免疫微环境的机制研究（学科代码 310）

探索 NBDHEX 对活性氧的调节作用，及其对氧化应激相关信号通路介导的 DLBCL 凋亡的作用机制；探索 NBDHEX 重塑肿瘤免疫微环境的作用机制，为 DLBCL 寻找新的治疗策略提供方向。

19、TPO-RA 类药物联合免疫抑制治疗儿童重型再生障碍性贫血的研究（学科代码 310）

探索 TPO-RA 类药物联合 IST 治疗儿童重型再生障碍性贫血的有效性和安全性；明确 TPO-RA 类药物在儿童重型再生障碍性贫血中的作用机制、药物安全剂量及起效时间；明确药物联合用药时机及用药时长。

20、TPO-RA 类药物在淋巴瘤 CIT 治疗中的机制研究（学科代码 310）

建立淋巴瘤一线化疗后出现血小板减少的小鼠模型，探索 TPO-RA 类药物对动物模型血小板计数的影响；开展 TPO-RA 类药物对于人体淋巴瘤 CIT 相关疾病的治疗时机及给药剂量相关探索。

21、PI3K 抑制剂对伴 DNMT3A 突变 AML 细胞代谢重编程的调控及机制研究（学科代码 310）

构建 DNMT3A 突变的 AML 细胞株，研究干预 PI3K 通路破坏 DNMT3A 突变 AML 克隆由代谢重编程引发的类似“热肿瘤”

样效应；验证利用 PI3K 抑制剂有助于克服 DNMT3A 突变 AML 治疗的瓶颈。

22、AGTR1 调控 BACH1/NRF2-Keap1 介导 E/M-BCSC 相互转化的相关代谢机制研究（学科代码 320）

研究两种干细胞的代谢特性及 AGTR1 在其中发挥的关键作用，探索 AGTR1 介导 E/M-BCSC 相互转化的相关代谢机制。

## 二、培育项目指南

1、Anti-PD-L1 靶向干扰 DCs 与 T 细胞动态免疫调控诱发肺癌超进展的机制研究（学科代码 310）

2、DAMPs 相关外泌体在三阴乳腺癌免疫治疗中的作用机制研究（学科代码 320）

3、HMGB1 通过与 BRG1 相互作用在肌腱损伤修复中的机制研究（学科代码 310）

4、HSPA9 调控线粒体 OXPHOS 水平诱导 HR+/HER2-乳腺癌放射抵抗的分子机制研究（学科代码 320）

5、lncRNA MALAT1 竞争性结合 miR-361-3p 靶向 NACC1 缓解脑缺血再灌注损伤的机制研究（学科代码 310）

6、SERPINB6 介导自噬促进肝细胞癌生长增殖的机制研究（学科代码 310）

7、USP15 在三阴性乳腺癌 PARP 抑制剂治疗应答中的机制研究（学科代码 320）

8、USP30 通过去泛素化稳定 p53 在肠癌发生发展中的功能研究（学科代码 320）

9、放疗通过调节整合素表达调控肝癌组织免疫微环境逆转免疫耐药的机制研究（学科代码 310）

10、分子标签联合多模态磁共振成像预测乳腺癌脑转移放射治疗疗效的研究（学科代码 320）

11、miR-21 刺激 HIF-1-VEGF-SDF-1 介导的内皮祖细胞动员促进糖尿病伤口愈合的机制研究（学科代码 310）

12、去泛素化酶 USP39 介导喉癌顺铂耐药的机制研究(学科代码 310)

13、双硫仑靶向抑制 STING 相关自身免疫的功能与机制研究（学科代码 310）

14、铜离子载体介导的新型抗体-药物耦合物治疗肝癌干细胞的机制研究（学科代码 310）

15、向日葵花粉壳包裹吉西他滨等化疗药物为主免疫治疗药物的有效率研究（学科代码 320）

16、着丝粒蛋白对肝癌预后及放疗抵抗的影响研究（学科代码 320）