附件15

恒瑞医药创新发展联合基金项目申报指南

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.APP细胞间信号驱动肾细胞癌恶性行为的机制研究（学科代码320）

基于肾癌单细胞转录组测序数据，探究APP细胞间信号介导肿瘤干细胞（TSCs）与肿瘤微环境互作驱动肾癌发生发展；探究APP信号对TSCs干性维持和自我更新的影响及作用机制；探索TSCs来源的APP信号对肾癌细胞系增殖和侵袭行为的影响及作用机制，以期阐明TSCs在肾癌中的作用。

2.马兰根抗肝损伤的活性成分及免疫调控机制研究（学科代码310）

提取分离马兰根中具有肝保护及免疫调控作用的有效部位及活性成分，阐明其治疗肝损伤作用的免疫细胞类型、信号通路和分子靶点，为肝损伤的临床治疗提供可能的先导化合物和肝保护药物新靶点。

3.CD46信号介导的代谢重编程增强CAR-T细胞在乳腺癌微环境中的作用机制研究（学科代码310）

探究CD46信号在乳腺癌微环境中通过调控CAR-T细胞糖酵解与氧化磷酸化平衡，增强缺氧环境下CAR-T效应的作用机制；阐明CD46信号对Teff分化及Tmem保持的双重调控，为改善实体瘤的CAR-T疗法提供理论基础；探究双CAR系统在乳腺癌中是否改善CAR-T细胞的持久性和抗肿瘤效果。

4.多模态MRI影像组学联合miR-214及放疗相关通路靶基因谱预测乳腺癌脑转移放疗疗效的研究（学科代码320）

阐明乳腺癌脑转移患者放疗前后多模态MRI参数动态变化及影像组学特征，研究miR-214调控放疗相关通路的靶基因影响脑转移放疗疗效的分子机制，探索影像组学特征、miR-214及靶基因表达谱与放疗疗效之间的相关性，建立基于“影像组学及miR-214/放疗相关分子表达谱”的乳腺癌脑转移放疗的疗效预测模型。

5.经皮迷走神经电刺激对创伤失血性休克/复苏大鼠肠道菌群和远隔靶器官肺损伤的影响机制（学科代码320）

探索经皮迷走神经电刺激对创伤失血性休克/复苏大鼠肠道菌群变化的影响，以及肠道菌群变化对创伤失血性休克/复苏大鼠远隔靶器官肺组织损伤的影响及其可能机制，阐明经皮迷走神经电刺激对创伤失血性休克/复苏大鼠肠道菌群影响过程中的可能关键分子机制。

6.TOPK激酶通过p62调控的脂代谢重编程在Kras突变肺癌化疗耐药中的机制研究（学科代码310）

探究Kras下游关键激酶TOPK与m6A转录修饰在肺癌化疗耐药中的作用机制，明确TOPK途径；促进Kras突变肺癌干性表型和化疗耐药，为肺癌耐药的临床诊治提供新策略。

7.头颈鳞癌中PDPK1调节PD-L2膜表达介导EGFR单抗耐受的作用机制研究（学科代码310）

探究头颈鳞癌中PDPK1促进西妥昔单抗耐受的作用机制及其对PD-L2表达的影响，明确PD-L2的表达对西妥昔单抗敏感性的影响，阐明西妥昔单抗通过影响RAB11A促进PD-L2膜表达的原理。

8.ZEB2促进NSCLC肿瘤进展及免疫逃逸的分子机制研究（学科代码310）

研究ZEB2表达水平与NSCLC肿瘤进展的关系，明确ZEB2在NSCLC肿瘤治疗免疫逃逸中的作用，并探讨ZEB2在预测NSCLC免疫治疗疗效及免疫耐药中的价值，为提高NSCLC患者的临床免疫治疗效果提供新的科学依据。

9.USP9X通过去泛素化稳定CLASPIN对直肠癌细胞放射敏感性的影响及机制研究（学科代码310）

研究USP9X通过去泛素化稳定CLASPIN的机制，明确其去泛素化作用的位点，进一步分析USP9X和CLASPIN的表达水平对直肠癌细胞放射敏感性和直肠癌患者预后的影响，并深入探讨USP9X通过去泛素化稳定CLASPIN影响直肠癌细胞放射敏感性的分子机制，为直肠癌患者的临床放射治疗提供新的靶点和科学依据。

10.通过工程化M1巨噬细胞外泌体递送METTL3 siRNA促进肝癌放疗免疫疗效的机制研究（学科代码320）

研究m6A甲基化调控因子METTL3在肝癌放疗增敏中的调控机理，构建基因工程化CAR蛋白表达的巨噬细胞，制备载有 METTL3 siRNA 的 M1 型巨噬细胞囊泡，探讨其在低剂量放疗肝癌微环境中的对巨噬细胞重极化和抗肿瘤免疫的协同作用，明确低剂量放疗联合免疫治疗模式促进肝癌治疗疗效的可行性。

11.中性粒细胞-CD8+T细胞"交叉对话"在大分割放疗增强直肠癌免疫治疗应答中的机制研究（学科代码310）

分析大分割放疗前后直肠癌组织微环境内中性粒细胞亚群的组成比例及功能状态，在体内外水平解析大分割放疗增强中性粒细胞抗肿瘤免疫的信号传导机制，探讨通过外源干预恢复肿瘤组织内中性粒细胞抗肿瘤作用来增强微卫星稳定型肠癌免疫应答的可行性，明确中性粒细胞对肠癌放疗疗效的影响。

12.透明质酸酶对肝癌动脉化疗栓塞（TACE）疗效的影响及机制研究（学科代码310）

构建动物肝癌模型，分析透明质酸酶对肿瘤内间质液压的影响，研究透明质酸酶促进肝癌TACE术中肿瘤内化疗药物渗透的作用机制，明确肿瘤内药物渗透与TACE疗效的关系，为TACE联合透明质酸酶治疗肝癌提供理论依据。

13.EGFR敏感突变非小细胞肺癌对EGFR-TKI超长应答的机制研究（学科代码310）

研究非小细胞肺癌中TP53、RB1和GNA13等基因对EGFR基因敏感突变和伴随突变的影响，阐明这些突变对肿瘤微环境的重塑机制，分析EGFR-TKI超长应答肺腺癌患者中EGFR敏感突变及全基因组图谱和免疫微环境特征，筛选出超长应答优势人群并提供合适治疗模式，为肺癌治疗探索新思路。

14.选择性PI3Kδ抑制剂促进CAR-T/NK细胞杀伤AML的机制研究（学科代码320）

研究PI3Kδ抑制剂对AML细胞的杀伤作用，探讨PI3Kδi联合CAR-T/NK细胞对AML的杀伤效应，分析其对表观遗传与代谢重编程的影响，利用小鼠PDX模型探索PI3Kδi联合CAR-T/NK治疗AML的可行性，为难治复发AML的临床治疗提供科学依据。

15.PI3K抑制剂在TP53突变急性髓系白血病中的抗肿瘤分子机制研究（学科代码320）

利用PI3K抑制剂协同化疗药物及小分子靶向药物处理构建的TP53突变急性髓系白血病（AML）细胞株，明确其抗白血病效应中的协同增效作用。通过高通量测序分析基因表达差异，研究TP53突变AML中PI3K/AKT介导的凋亡抵抗机制及其与相关凋亡通路的互作效用，为克服TP53突变AML凋亡抵抗提供新策略。

16.PI3K 抑制剂抑制EBV阳性淋巴瘤的分子机制研究（学科代码320）

基于细胞和动物模型，研究PI3K抑制剂对EBV阳性淋巴瘤增殖、凋亡及EBV基因表达的影响，明确PI3K抑制剂在EBV阳性淋巴瘤中对PI3K/Akt/mTOR信号轴及其下游分子的作用，阐明其对肿瘤免疫微环境的影响和调控机制，为基于PI3K 抑制剂治疗EBV阳性淋巴瘤提供理论依据和临床思路。

17.吲哚-3-乙酸甲酯抑制食管鳞癌免疫治疗疗效的机制研究（学科代码320）

探究具核梭杆菌(Fn）的代谢物对食管鳞癌(ESCC)抗PD-1疗效的影响，筛选并证实代谢物中吲哚-3-乙酸甲酯（3-MA)以互为配受体方式激活AHR至PD-L1表达上调的机制，并在细胞及动物模型上验证3-MA抑制抗PD-1治疗疗效反应的作用，为改善ESCC免疫治疗效果提供新的靶点。

18.抗PD-1单抗联合小分子抗血管TKIs调节大分割放疗远隔效应的机制研究（学科代码320）

建立肿瘤转移小鼠放疗远隔效应模型，采用“小分子抗血管TKIs+大分割放疗+抗PD-1单抗”治疗模式，筛选最佳放疗远隔效应诱导剂量，明确其对免疫细胞亚型、细胞因子和血管生长因子等免疫微环境的影响，探索“JAK-STAT”信号通路在新型三联模式诱导放疗远隔效应中的作用机制，为后期临床实践提供理论基础。

19.转录因子AP-1介导的放疗克服三代EGFR-TKI耐药的机制研究（学科代码320）

阐明转录因子AP-1(Fos/Jun)通过介导E2F1转录激活和调控细胞周期进程发挥促增殖作用的机制，明确AP-1(c-Fos)在放疗联合EGFR-TKI协同中降低肿瘤对放疗的敏感性的关键位点，探索放疗联合EGFR-TKI下调AP-1,介导肿瘤细胞DNA损伤修复延迟，增加肿瘤对放疗敏感性的机制。

20.放疗联合CAR-T细胞治疗协同效应的免疫学机制（学科代码320）

通过亲和力抗体筛选，构建CAR质粒并转导T细胞，制备靶向CD99的CAR-T细胞，并明确其对CD99阳性实体瘤的杀伤作用；探究该CAR-T细胞与放疗的协同效应，探究放射治疗诱导CAR-T细胞治疗远隔效应的可行性；从系统性免疫环境与肿瘤免疫微环境的角度，揭示放射治疗与CD99 CAR-T细胞协同作用机制。

21.miR-214调控PHLDB3-p53通路介导乳腺癌放疗敏感性的分子机制研究（学科代码320）

研究miR-214对乳腺癌细胞放疗敏感性的影响，阐明miR-214调控靶基因PHLDB3影响p53通路及其下游分子的作用机制，揭示不同乳腺癌组织标本中miR-214/PHLDB3/p53信号通路分子表达水平与放疗敏感性的相关性，探索miR-214作为乳腺癌放疗增敏靶点的可行性。

22.COPS8通过调控EMT促进宫颈癌干细胞恶性转化的分子机制研究（学科代码320）

探究上皮-间充质转化(EMT)关键调控基因 COPS8促进宫颈干细胞自我更新和干性维持的机理，阐明COPS8诱导宫颈干细胞向肿瘤干细胞恶性转化的机制，明确COPS8导致宫颈癌转移和耐药的分子机制。

23.MHO7激发免疫活性增加免疫“冷肿瘤”ICIs治疗敏感性的机制研究（学科代码320）

构建恶性程度高、ICIs疗效差的患者多组学数据库，通过质谱表征免疫治疗应答中特异的代谢物改变，筛选调控因子和关键靶点，在细胞、类器官和动物模型验证蛇胞菌素类化合物MHO7单独及协同ICIs抗肿瘤的活性，并揭示MHO7将免疫“冷肿瘤”变热的作用机制，为联合用药研发提供理论依据。

24.TSP1-CD36促进弥漫型胃癌腹膜转移的机制研究（学科代码320）

通过体内外功能和分子互作实验，明确TSP1-CD36在弥漫型胃癌腹膜转移中的作用，探究在弥漫型胃癌中CD36/MA/COX6B2 是否为 TSP1 的具体下游信号，探究靶向 TSP1-CD36/MA/ COX6B2 调控轴是否可以消除 TSP1对胃癌腹膜转移的调控，明确弥漫型胃癌腹膜转移的新机制。

25.星形胶质细胞通过Mir223/ATG16L1调控小胶质细胞衰老促进NSCLC脑转移的机制研究（学科代码320）

阐明小胶质细胞衰老在NSCLC脑转移的关键作用，探究星形胶质细胞与小胶质细胞借助mir223/ATG16L1相互通讯并影响脑转移的分子机制，明确星形胶质细胞STAT3活化亚群在NSCLC脑转移中的作用，为开发全新的脑转移预防和治疗STAT3靶向药物提供理论依据。

26.外泌体液体活检技术在炎症性肠病和粪菌移植治疗中的应用研究（学科代码320）

构建炎症性肠病IL-6、VGLL4基因敲除小鼠模型，通过移植健康小鼠粪菌菌液，结合临床样本分析移植前后外泌体IL-6、VGLL4表达情况，探讨粪菌移植治疗炎症性肠病的分子、病理机制，筛选粪菌移植治疗炎症性肠病的敏感分子标记物。

27.间充质干细胞-多肽凝胶体系对放化疗后耳损伤的再生修复与机制研究（学科代码310）

通过研究鼓室内注射间充质干细胞-多肽凝胶体系的耳蜗内分布情况，及对耳蜗细微结构与听力功能的影响，探究间充质干细胞-多肽凝胶体系对辐射或顺铂诱导耳蜗毛细胞系损伤的保护作用；揭示间充质干细胞分化为听毛样细胞的具体信号通路及分子机制，为修复放化疗后耳损伤找到新的靶点与方法。

28.外泌体miR-1246及RAC1在食管癌转移中的表达及相关机制研究（学科代码320）

探究不同分期食管癌患者术前外周血及手术标本中的外泌体miR-1246和RAC1表达情况，揭示两者在食管癌转移中的相关机制，为筛选新的食管癌临床治疗靶点提供新线索。

29.TGFB1诱导CAFs细胞分化通过T细胞耗竭导致尿路上皮癌不良预后的机制研究（学科代码320）

阐明膀胱癌肿瘤微环境中的TGFB1和LGALS2分别作用于TGF-β受体和CD276，诱导成纤维细胞分化为PLPP4+CAFs的机制；探究PLPP4+CAFs通过CD276作用于CD8+T细胞，诱导T细胞耗竭、介导抑制性免疫微环境并导致肿瘤不良预后和ICB抵抗的机制。

二、培育项目指南

1.药师主导的区域内骨质疏松连续性药物管理模式构建、成本效益分析与互动机制研究（学科代码350）

2.miR-200b抑制剂治疗肝内胆汁淤积的作用及分子机制研究（学科代码310）

3.抗氧化肽SS31诱导氧化磷酸化在脓毒症心肌病中的作用及机制研究（学科代码320）

4.TRPV1-HDAC2轴介导ERp44拟素化修饰在心肌缺血再灌注损伤中的机制研究（学科代码310）

5.姜黄素纳米颗粒通过肠-肺轴减轻脓毒症急性肺损伤的机制研究（学科代码320）

6.PHB（抗增殖蛋白）促进乳腺癌恶性进程和治疗抵抗的机制研究（学科代码320）

7.YAP/AKT互反馈环路通过中心体扩增效应对人骨肉瘤细胞生物学行为的调控作用及其机制研究（学科代码320）

8.SLAP2影响三阴性乳腺癌疾病进展的机制研究（学科代码320）

9.干扰素调节因子3/7影响三阴性乳腺癌骨转移病灶的机制研究（学科代码320）

10.Trim28调控PTEN促进三阴型乳腺癌免疫逃逸的机制研究（学科代码320）

11.miRNA-556促进人乳腺癌发展的分子机制研究（学科代码320）

12.X盒结合蛋白1促进三阴性乳腺癌肿瘤免疫逃逸的机制研究（学科代码320）

13.棕榈酰化修饰STAT3促进胃神经内分泌癌转移的机制研究（学科代码320）

14.脑肠轴介导的颅内动脉瘤患者肠道菌群改变及机制研究（学科代码320）

15.人类抗性蛋白R介导的炎症反应在脑动脉瘤发生发展中的机制研究（学科代码320）

16.Rab32锚定Fancd2影响内质网-线粒体接触调控心肌缺血再灌注损伤的机制研究（学科代码310）

17.针对表皮生长因子受体的C225-USPIO在鼻咽癌磁共振显像中的研究（学科代码320）

18.酪氨酸蛋白激酶Mer受体介导胃癌抗PD-1/PD-L1治疗耐药的作用机制研究（学科代码320）

19.放疗诱导非小细胞肺癌SIX1/NOTCH1信号轴激活调控T细胞衰老的机制研究（学科代码320）

20.PD-L1+外泌体介导EGFR突变肺癌免疫治疗抵抗的机制研究（学科代码320）

21.间歇性低氧诱导的外泌体GOT1促进喉鳞癌阿帕替尼耐药的机制研究（学科代码320）

22.CRAT重编程脂肪酸代谢调控SASP在衰老的神经母细胞瘤细胞清除和复发中的机制研究（学科代码320）

23.IL-21抑制Treg细胞功能在ITP发病中的机制研究（学科代码320）

24.微凹蛋白caveolin-1在囊泡与血管内皮细胞被激活后诱发的CRS及ICANS的机制研究（学科代码320）

25.有机胂胶束上调PINK-1表达抑制弥漫大B细胞淋巴瘤的分子机制研究（学科代码320）

26.短程放疗通过IFN-β/CXCL10/CXCR3轴协同直肠癌化疗免疫治疗的分子机制研究（学科代码320）

27.KAT2B乙酰化修饰AIM2抑制乳腺癌的机制研究（学科代码320）

28.CSF-1R核酸适配体偶联型聚乙二醇化金纳米颗粒治疗骨肉瘤的免疫消融效应和机制研究（学科代码320）

29.ER阴性乳腺癌化疗后针对ER阳性乳腺癌旁观者效应的机制研究（学科代码320）

30.HDAC3调控ATF3信号通路促进恶性黑色素瘤侵袭转移的机制研究（学科代码320）

31.mTOR/S6K介导的FEN1乳酸化促进非小细胞肺癌化疗持久耐受的机制研究（学科代码320）

32.全基因组CRISPR-Cas9筛选RAS/MAPK信号通路失活诱导非小细胞肺癌第三代EGFR-TKI耐药机制研究（学科代码320）

33.VTCN1调节非小细胞肺癌(NSCLC)免疫微环境及免疫治疗疗效的机制研究（学科代码320）

34.HMGB3介导MRE11乳酸化在复发三阴性乳腺癌放疗抵抗中的作用与机制研究（学科代码320）

35.烟酰胺核苷缓解放射性脑损伤所致认知功能障碍的机制研究（学科代码310）

36.FOS转录调控Rab27a促进肌腱干细胞分泌外泌体修复肌腱损伤机制的研究（学科代码310）

37.PEDF介导糖尿病肾纤维化中近端肾小管上皮细胞脂质及能量可塑性的调控及机制研究（学科代码320）

38.OTUD7B在移植肾纤维化进展中的分子调控机制研究（学科代码320）

39.miR200a调控动脉粥样硬化斑块形成的机制研究（学科代码320）

40.Jak抑制剂在免疫检查点抑制剂相关皮肤不良反应中的作用及机制研究（学科代码320）

41.基于IL-17A调节破骨细胞活性的乳腺癌骨转移骨破坏作用机制研究（学科代码320）

42.基于非靶向代谢筛查研究全氟多氟化合物调节ITGB8水平对乳腺癌的影响及机制（学科代码320）