

# “干细胞研究与器官修复”重点专项

## 2022 年度项目申报指南

(征求意见稿)

“干细胞研究与器官修复”重点专项的总体目标是围绕干细胞发育与器官修复关键科学问题，开展干细胞命运调控、器官形成与衰老机理、器官功能重塑与制造、基因编辑与调控方法、人类疾病干细胞模型等方面的基础理论和关键技术研究，并开展器官再生调控药物、生物人工器官、疾病类器官模型等前沿探索，为重要组织器官修复与替代及重大疾病诊疗提供创新理论和技术。

2022 年度指南围绕干细胞命运调控及机理、干细胞与器官的发生和衰老、器官的原位再生及其机理、复杂器官制造与功能重塑、基于干细胞的疾病模型等 5 个重点任务进行部署，拟支持 28 个项目，同时拟支持 12 个青年科学家项目。

青年科学家项目支持青年科研人员承担国家科研任务，可参考指南支持方向组织项目申报。青年科学家项目不再下设课题。

### **1. 干细胞命运调控及机理**

#### **1.1 基于干细胞的类胚胎构建**

构建基于干细胞的体外类胚胎，建立评价类胚胎发育和功能状态的体系，客观评估其发育潜能。优化培养条件，提升类胚胎模拟体内发育的程度，模拟着床前到原肠阶段胚胎发育。开发标准化制备类胚胎的体系，规模化制备类胚胎。面向疾病机理和药物研发等 1~2 种应用场景，获得早期胚胎及各胚层器官模型，并基于这些模型系统取得原创发现或提升研发效能。

## **1.2 干细胞休眠和激活调控**

研究神经、消化、泌尿、造血等系统中干细胞的休眠和激活，发现 3~5 种调控干细胞休眠和激活的内在和微环境调控因子，揭示其调控机制。结合上述系统的 2~3 种相关疾病，研究疾病时干细胞休眠和激活的改变，及其对疾病发生、发展和结局的影响，揭示干细胞休眠和激活异常与疾病的关系。基于干细胞激活和休眠调控机理的新发现，开发辅助治疗疾病的新技术。

## **1.3 造血干细胞损伤和耗竭的调控机理**

研究再生障碍性贫血、白血病以及造血干细胞移植等情况下的造血干细胞及其微环境，评估造血干细胞损伤的程度，揭示因造血干细胞损伤导致的造血微环境和造血干细胞异质性动态变化。研究化疗、造血干细胞移植等因素对造血干细胞及其微环境和上述进程的影响，揭示造血干细胞损伤和耗竭影响疾病发生、发展、治疗和结局的机理，建立 1~2 种

促进造血干细胞损伤修复的新策略。

#### **1.4 组织类器官高通量培养及应用**

研究内容：围绕肝、胰、肾、前列腺等人体重要组织器官，研制通量化的类器官监测和维持系统。模拟相关疾病或损伤修复过程，鉴定干细胞及细胞特化在其中发挥的作用。

考核指标：类器官培养及监测系统的通量达  $10^6$  个/次，形成多维组织类器官数据库、智能化整合分析系统各 1 套；建立人源组织类器官模型 5000 例以上，至少涉及 3 种器官、10 类疾病，其中不少于 500 例来源于慢性疾病。

#### **1.5 解析干细胞命运决定的新型空间多组学技术**

研究内容：围绕组织空间异质性与干细胞命运决定的关系，建立高通量高分辨的空间转录组、空间染色质开放性、空间染色质修饰及空间染色质三维结构检测的多组学融合检测技术，揭示基因表达的多层次调节机制及其在体内多能干细胞命运决定中的功能。

考核指标：研发出检测区域超过  $25\text{mm}^2$ 、检测精度接近单细胞、检测灵敏度接近单细胞同类技术的空间转录组、表观组及三维构象组的多组学技术体系；绘制出 2~3 种体内多能干细胞包含两种以上空间组学技术的多组学图谱；鉴定出不少于 3 种同时调控干细胞命运决定和基因组构象的因子，揭示复杂组织空间异质性中的干细胞迁移与命运决定机制。

## **2. 干细胞与器官的发生和衰老**

## **2.1 器官形成与修复的干细胞功能及微环境调控**

研究肺、肝、血液、肌肉等重要组织器官形成和损伤修复中的干细胞及其微环境，建立细胞类型演变及互作图谱。比较组织器官形成和损伤修复两种情况下的细胞组成、来源、功能及动态变化，结合器官发生、功能形成和维持机制的研究，揭示器官损伤修复的调控机理，发现 3~5 个新的调控靶点，探索建立促进组织修复的新策略。

## **2.2 免疫耐受机理与干细胞移植的免疫耐受诱导**

结合哺乳动物母胎界面等天然存在的免疫耐受，研究哺乳动物免疫耐受机理。解析母胎界面细胞构成、细胞命运演变、动态平衡维持及免疫耐受形成机理，发现 4~6 种关键功能因子和 3~5 种调控细胞类型，并揭示其对效应细胞代谢、转录及表观遗传调控的作用机理。研究相关疾病状态下细胞亚群改变及机理，建立 1~2 种疾病防治或干细胞和器官移植免疫耐受诱导新技术。

## **2.3 干细胞在衰老中的作用及机理**

研究干细胞在灵长类组织器官及系统衰老中的作用。围绕人类早衰疾病和自然衰老，建立 3~5 种加速人类衰老的干细胞和非人灵长类动物模型，揭示灵长类干细胞衰老过程中表观遗传修饰、染色质高级结构的变化规律及其与微环境的相互作用，系统绘制 2~3 种干细胞衰老的多层次调控图谱并阐明其表观调控模式，发现 4~6 个调控干细胞衰老的关键因

子。

## **2.4 干细胞及器官衰老的干预技术研究**

研究内容：研究人或灵长类动物呼吸、造血、消化以及肌肉等系统中干细胞衰老及再生能力减损的机制，发现驱动灵长类多组织器官衰老的机理，开发干预器官衰老的新技术。

考核指标：描绘 3~5 种器官衰老的干细胞及相关细胞功能图谱，阐明增龄相关干细胞衰老与器官再生能力减损的调控通路和分子基础；发现并鉴定 5~8 种器官衰老的干预靶标；发展 2~3 种促进组织再生、延缓器官衰老的新途径。

## **2.5 脑、肺、造血等组织干细胞成瘤及逆转**

研究内容：研究脑、肺和造血组织等部位的干细胞发育或分化异常导致肿瘤的机制，揭示瘤变的关键环节、遗传标志和逆转肿瘤的主要靶点，开发肿瘤诊治新技术。

考核指标：建立干细胞致瘤的研究模型 2~3 种。发现干细胞成瘤相关调控通路的改变，筛选出 4 个以上特异调控因子。针对干细胞成瘤的不同机理，开发 3~5 种识别、遏制和逆转干细胞成瘤的新手段并进行系统评价。

## **2.6 干细胞在胃肠、乳腺和卵巢等肿瘤耐药、转移和复发中的作用**

研究内容：研究胃肠、乳腺和卵巢等部位原发癌症的肿瘤干细胞与肿瘤异质性，阐明肿瘤细胞干性调控机理及其在肿瘤耐药、转移和复发中的作用。

考核指标：针对 2~3 种以上肿瘤，发现 5~10 个调控肿瘤细胞干性、耐药性、转移性和其他恶性表型的关键因子，设计 3~5 种以肿瘤干细胞调控为核心的肿瘤治疗策略，建立通过调控肿瘤干细胞命运提高肿瘤治疗手段的新方法。

### **3. 器官的原位再生及其机理**

#### **3.1 间充质干细胞在骨骼、肌肉、肝脏、性腺等组织器官稳态维持中的作用**

研究骨骼、肌肉、肝脏、性腺等组织器官损伤修复和衰老过程中，间充质干细胞的功能及与实质细胞的互作规律，绘制 3~4 种组织器官间充质干细胞的多维组学图谱，发现 4~6 种新的原位间充质干细胞亚群。揭示间充质干细胞在组织器官损伤修复、器官衰老、纤维化、肌少症等过程中的作用及机制，解析间充质干细胞稳态失衡与疾病发生发展的关系，发展 2~3 种靶向间充质干细胞的损伤修复、衰老干预及疾病治疗策略。

#### **3.2 干细胞在人脑发育与损伤修复中的作用及机理**

研究内容：研究人脑发育和损伤修复中的关键细胞类群及谱系演变规律；结合人神经谱系的进化特性和神经细胞人源化动物模型，探索促进人类神经修复和再生的新策略。

考核指标：绘制 3~5 个人脑特定区域脑细胞谱系演化图谱，发现 2~3 种有进化特异性的关键细胞类型，揭示其结构、功能特点、时空变化规律及在人脑发育和修复再生中的作用，

研发出 2~3 个能促进神经前体细胞脑内移植修复脑损伤的新方法。

### **3.3 特定环境条件下干细胞对心血管功能的重塑**

研究内容：研究重力、压力或温度短期和长期改变等特定条件下，干细胞对心血管组织结构、功能和调控的影响；结合新型示踪和活体成像技术实时追踪组织器官损伤修复或适应性改变中的细胞类群演变。

考核指标：获得上述改变时相关组织器官的空间多组学图谱，揭示细胞干性维持、细胞分化和衰老调控的规律；鉴定参与上述过程的 2~3 种细胞类群，明确在损伤修复和适应性改变中的作用；建立 2~3 种实时显示器官结构和功能时空信息的新技术。

### **3.4 牙颌生物重建与原位再生**

研究内容：研究牙发育中牙与颌骨间的干细胞相互作用，揭示牙与颌骨相互影响及协同发育的模式；建立牙颌仿生构建和原位再生精准调控技术，实现多组织复合再生。

考核指标：解析牙颌组织发育和再生中细胞类群的变化，揭示干细胞在牙-牙周-牙槽骨组织间协同发育及炎症微环境下原位再生的作用；研发 2 种以上 3D 打印个性化生物牙根构建技术，开发具有生理性牙周结合和承载功能的牙颌复合组织；形成 1~2 项生物牙根应用方案或完成临床研究备案。

### **3.5 促进心肌原位再生和修复的新策略**

研究内容：结合心脏再生模型和体外三维心肌组织，研究心肌细胞增殖和心脏再生的机制，建立心肌再生修复的新策略。

考核指标：发现心肌再生的瓶颈，筛选出 5~7 个能促进心肌组织功能、心脏再生和修复的化学小分子、关键因子或基因；以诱导心肌细胞增殖和分化为基础，形成 1~2 项心脏再生和修复的新方法和新策略。

## **4. 复杂器官制造与功能重塑**

### **4.1 基于干细胞的肝、肌肉、皮肤等复杂组织构建**

研究内容：针对肝、肌肉、皮肤等组织器官的血管化和功能特点，完善复杂组织多材料精准成型的设计原理，研究个性化增材制造工艺，获得功能性组织结构。

考核指标：研制 5 种以上含干细胞的特异生物墨水，构建相应生物墨水工艺数据库；实现制造过程中 5 种以上多模参数检测和实时监控；开发 2 套以上个性化生物 3D 打印设计和建模软件系统；构建 2~3 种 5 厘米以上的大尺度器官，可形成 3 级血管分支网络，体外稳定培养 4 周以上。

### **4.2 基于干细胞的智能多器官芯片系统**

研究内容：研究干细胞向不同细胞类型和组织的分化，构建包含多组织类型的器官芯片系统，整合多模监测分析、通量运行、数字化等技术，实时模拟并精准调控复杂功能。

考核指标：构建包含至少 5 种组织的多器官芯片，能在



线和离线检测 30 种以上关键功能指标；建立 100 个芯片以上及 1000 个通道数以上的规模化芯片智能控制系统，自动化给药种类不少于 20 种；具有明确的 20 种以上应用场景，每个场景特定指标不少于 5 种；开发 1 套智能数据汇交分析系统；建立 1 个多模数据库，含 5 种以上系统，每个系统样本个数不少于 10000。

#### **4.3 人类复杂器官互作系统与功能化**

研究内容：基于干细胞构筑具有复杂器官核心功能与互作特点的微生理系统，实现基于血管化的神经、循环和生殖等系统器官互联与长期功能维持；建立体外评价技术体系和定量模型算法。

考核指标：开发面向用户的设计软件系统，具有智能匹配干细胞及形成的器官、个性化材料、连接方式等的的能力；研发 1 套自动化的多器官制造复合系统，进行 5 毫米尺度以上的器官互作；实时收集反馈 20 种以上多模参数，蛋白因子等检测限 $\leq 1 \mu\text{M}$ ，准确性 $\geq 95\%$ 。建立 1 套交互式、可视化数据汇交分析系统。形成基于自动化、可视化和智能化的评价技术体系。

#### **4.4 干细胞来源的体外器官和类器官功能的数字化评估**

研究内容：基于干细胞增殖、分化、器官形成等各阶段的研究，构建能够体现器官结构和功能的数字化模型。结合人工智能技术探究器官尺度、结构、细胞类型、各生理指标、

组学、多模图像信号等数据间的相互关系，建立体外器官和类器官精准评估的计算模型。

考核指标：整合 30 种以上已有公共数据及定向新数据；形成 1 套多模数据汇交标准；每个器官的特异关键指征参数不少于 5 个，用于功能预测准确度达 90%以上；建成软硬件一体化计算环境，集成管理不少于 20 种器官功能模拟相关的算法模型。

#### **4.5 干细胞衍生物调控器官功能与促修复作用**

研究内容：分析干细胞衍生物谱，发现能够调控心、肝、视网膜等功能并促进修复的干细胞衍生物，研究其生物学特性及调控机理，评价其临床应用性。

考核指标：从 3 种以上干细胞获得胞外囊泡，解析其组成成分，揭示干细胞衍生物形成和分泌的机制；揭示 3 种或以上衍生物调控上述组织器官功能和促修复机理，评价应用安全性和有效性，建立可产业化干细胞衍生物制备技术。

#### **4.6 器官修复相关产品监管和评价的技术体系**

研究内容：基于我国干细胞与再生医学科技发展水平和产业发展现状，研究干细胞及相关再生医学产品的质量控制及质量评价、非临床研究评价、临床获益-风险评价和上市后研究等新技术、新工具、新标准和新方法，形成利于长期健康发展的监管和评价技术体系。

评价指标：针对技术成熟且具有发展前景的干细胞产品，

形成 1~2 项质量控制、非临床研究评价技术要点或指导原则；针对干细胞治疗产品在移植物抗宿主病（GVHD）、膝骨关节炎等疾病中开展临床试验时的设计考虑、疗效终点、获益-风险评估、安全性随访等形成规范；制定 2~3 项干细胞治疗重大疾病的临床评价技术要点或指导原则。

#### **4.7 基于干细胞和生物材料的组织构建与应用**

研究内容：以临床可应用性干细胞为功能细胞，复合新型生物活性材料，构建新一代人工组织工程血管、心瓣膜等器官组织，研究其生物学特性及修复替代治疗效应，评价其临床应用性。

考核指标：采用 2 种以上来源的干细胞，制备临床应用级干细胞试验品，复合以生物活性材料，构建不同口径的功能性血管、不同适应证的生物性心瓣膜等人工器官组织；研究干细胞与生物材料的复合技术和互作机理，评价其生物学特性；建立体内和体外模型，评估上述人工器官组织在损伤修复中的作用和替代治疗效应，并开展临床试验。

### **5. 基于干细胞的疾病模型**

#### **5.1 基于干细胞的器官互作模型**

研究内容：针对肿瘤和神经系统退行性疾病等，建立包含血管、免疫细胞、多细胞类型、多脏器或多区域的复杂 3D 类器官模型。在系统水平模拟疾病的发生发展过程，揭示疾病细胞与周围细胞或脏器的互作机制。

考核指标：针对以上重大疾病，建立 3 种以上具有自主知识产权的复杂 3D 类器官模型，每种类器官同时含有至少 3 种不同细胞类型、至少 2 个脏器或区域；利用所建立的器官互作模型，发现 3~5 种调控疾病发生的重要因子；研发 1~3 种改善疾病症状的治疗手段

## **5.2 基于干细胞的肿瘤微环境类器官模型与应用**

研究内容：基于干细胞的肿瘤类器官模型，研究肠癌、肝癌、胃癌、胰腺癌等高发难治性肿瘤发生发展过程。解析肿瘤细胞和微环境细胞的动态性、异质性及多样性。体外评价肿瘤治疗方案对恶性肿瘤微环境的重塑效果。

考核指标：针对目标疾病，建立 3~5 种肿瘤类器官，并获得 1~2 项自主知识产权的肿瘤类器官构建新方法；利用干细胞、肿瘤类器官和动物模型，阐明调控免疫、转移、代谢等方面的 2~3 种不同微环境细胞在肿瘤发生发展中的作用和机制，发掘 1~2 种疾病诊疗的新靶标，开发 1~2 种诊疗新策略。

## **5.3 基于干细胞的人类遗传性疾病猪模型**

研究内容：针对高发复杂多基因遗传性疾病，结合干细胞和基因编辑技术，建立有重要价值的大动物模型，揭示相关疾病发病机理、验证新的药物靶标和建立异种器官移植体系。

考核指标：建立 3~5 种具有自主知识产权的高发慢性复

杂多基因疾病模型，揭示 2 种以上目标疾病发病机理，开发 3~5 种新的药物靶标和新药的疾病验证体系。

#### **5.4 视觉疾病大动物模型及应用**

研究内容：建立重大视觉疾病的稳定大动物模型，研究自体干细胞分化来源的神经元及其关键配伍细胞移植的安全性及有效性，以及感觉神经环路重建后的可塑性变化、免疫调节及其治疗机制。

考核指标：创建至少 1~2 种具有自主知识产权的视觉疾病大动物模型，从干细胞分化出视觉神经元或相应胶质细胞，基于所建模型完成对所获细胞及其合理配伍移植的安全性和有效性评价，并开展临床试验。

#### **5.5 干细胞在新型冠状病毒肺炎发病机制和损伤修复中的作用**

研究内容：研究新型冠状病毒肺炎发病过程中干细胞的变化规律，探讨损伤和修复中干细胞作用及其机理；建立新型冠状病毒感染干细胞和相关炎症细胞反应的类器官或动物模型，探索干预和治疗方法。

考核指标：揭示主要靶器官的干细胞与新型冠状病毒肺炎病变和结局（如肺纤维化）的关系及其机理，获得 3~5 个有治疗意义的通路或者靶点；构建出可模拟人体新型冠状病毒肺炎病变、用于研究损伤机理的体内外模型，研发出不少于 3 种治疗措施。