

“十四五”国家重点研发计划“干细胞研究与器官修复” 重点专项 2021 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再生关键科学问题，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，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。

2021 年，本重点专项拟优先支持 17 个研究方向，同一指南方向下，原则上只支持 1 项，仅在申报项目评审结果相近、技术路线明显不同时，可同时支持 2 项，并建立动态调整机制，根据中期评估结果，再择优继续支持。

申报单位根据指南支持方向，围绕重大科学问题和关键技术进行设计。项目应整体申报，须覆盖相应指南方向的全部内容。项目执行期一般为 5 年。一般项目下设课题数原则上不超过 4 个，每个项目所含单位数不超过 4 家。

青年科学家项目支持 35 周岁以下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，但不受研究内

容限制。青年科学家项目不设课题。

本专项所有涉及人体被试和人类遗传资源的科学研究,须遵守我国《人类遗传资源管理条例》《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》等法律、法规、伦理准则和相关技术规范。涉及实验动物和动物实验,要遵守国家实验动物管理的法律、法规、技术标准及有关规定,并通过实验动物福利和伦理审查。

1. 干细胞命运调控

1.1. 细胞命运和功能的精准调控新技术

以人类干细胞为主,开发表观遗传检测分析新技术、基因调控网络分析新方法。研究细胞命运调控的关键分子和调控机制,以及代谢与转录、翻译等过程间的复杂调控网络,建立细胞命运调控和重塑的关键技术,推动转化应用。

1.2 胞核内无膜颗粒结构对干细胞命运的调控机制

以胞核内无膜结构为重点,研究多能干细胞和组织干细胞命运维持、转变过程中,相关非编码 RNA、核内无膜亚结构小体的形成、结构和定位,以及这些结构对细胞命运的调控作用、机制及生物学意义。

1.3 染色质高级结构对细胞全能性的调控机制

从染色质高级结构角度研究细胞全能性获得与维持。鉴定调控胚胎基因组激活的关键转录因子及对多种表观修饰的协同调控,解析染色质高级结构与其它表观遗传修饰(包括组蛋白修饰、DNA 甲基化、R-loop)在细胞全能性建立中的关联

调控。

1.4 干细胞周期调控与命运决定

利用多能干细胞分化、体细胞重编程体系，研究细胞周期改变对 DNA 甲基化稳定维持的影响。建立细胞周期中 DNA 甲基化稳定维持调控细胞命运的理论模型，阐明关键因子的功能及其机制，开发调控 DNA 甲基化稳定维持的新技术。

2. 基于干细胞的发育和衰老研究

2.1 中内胚层来源组织干细胞命运的转录调控

围绕肌肉、小肠、肝等组织器官再生过程中组织干细胞命运转变，研究关键转录因子、辅因子以及非编码调控元件调控基因表达，决定细胞命运的机制。比较它们在损伤修复和退行性疾病中对染色质结构及转录调控的异同，鉴定其对正常机能和再生的作用。

2.2 颅颌面干细胞谱系分化及其微环境调控

以神经嵴干细胞自我更新和分化位方向，研究其分化成各干细胞谱系的机制，揭示颅颌面干细胞在器官发育、组织形成和细胞分化中的作用。开发不同谱系颅颌面干细胞的分选技术和纯化方法，推动干细胞治疗药物研发。

2.3 调节型和效应型免疫细胞分化与功能优化

研究人类干细胞向调节型和效应型免疫细胞的定向分化与功能，建立功能性免疫细胞获得的关键技术，实现临床治疗规模的功能性免疫细胞的制备；以免疫紊乱和恶性肿瘤为目标疾病，制备具有特异识别能力或功能优化的免疫细胞，结合人

类疾病动物模型,评价其安全性和有效性,探索临床应用途径。

2.4 造血干细胞发育及重建造血功能

研究生命全程和不同病理状态下造血干细胞的染色质构象特征、动态变化、影响因素和调控机制,揭示造血干细胞异质性亚群形成的时空规律。研究造血干细胞移植后增殖动力学变化规律及重建造血功能的模式。通过造血干细胞功能重塑或造血微环境改造提升造血干细胞移植的治疗效能。

2.5 皮肤干细胞异质性与命运调控

围绕皮肤衰老与再生过程中皮肤干细胞的异质性,高精度追踪不同组织学来源的干细胞命运和演变轨迹,在单细胞水平上揭示皮肤干细胞的功能和调控机制,阐明干细胞异质性在皮肤损伤修复和衰老相关疾病中的命运改变及其机制,探索相关疾病的治疗新策略。

3. 人和哺乳类器官组织原位再生

3.1 创伤修复过程中组织干细胞的鉴定及再生调控机制

针对创伤引起的多组织(如骨骼、肌肉、皮肤等)损伤开展干细胞研究。鉴定参与创伤修复过程的组织干细胞,研究组织干细胞感知物理性刺激因子及其机制,以及物理性因素通过影响成体干细胞增殖、分化、迁移调控器官组织再生修复的机制,探索通过干预组织干细胞促进创伤修复的新策略。

3.2 视觉损伤的干细胞机制

针对影响视觉的特定神经损伤和疾病,解析参与神经损伤修复的关键细胞类型,阐明神经损伤修复中细胞异质性,揭示

神经再生的特性及其机制。通过激活内源性干细胞与调控干细胞微环境，建立促进神经再生修复和视觉功能恢复的新策略。

3.3 中枢神经系统退行性疾病中神经干细胞免疫微环境

研究中枢神经系统退行性病变发生发展中神经干细胞及其免疫微环境的变化及规律，鉴定病变相关免疫细胞亚群及其神经免疫作用，阐明病变的遗传学或表观遗传学调节机制，研发减轻免疫损伤、促进修复的新手段。

4. 复杂器官制造与功能重塑

4.1 促进结构重建和功能重塑的干细胞制品

针对器官组织修复、结构重建及功能重塑的临床需求开展研究，力争取得可用于临床的细胞治疗产品。参照药品申报临床试验的基本要求，开展细胞药效机制、细胞在体内代谢过程、体外赋能规模化培养工艺以及生产过程中质量控制标准等研究，获得干细胞药品临床试验许可，开展 I 期和 II 期临床试验。

4.2 干细胞及相关产品质量控制及评价技术

针对目标适应证，探索干细胞成药的有效分子标志物。研究干细胞和相关基因治疗产品质量控制、药学、安全性和有效性等非临床评价技术，建立评价技术体系和规范，促进干细胞药品研发和临床应用。

有关说明：该指南方向由通过国家检验检测机构资质认定（CMA）、国家实验室认可（CNAS）和药品非临床研究质量管理规范（GLP）认证的机构牵头组织申报。

4.3 神经干（前体）细胞移植促进脑环路重建

以重建脑神经环路为方向，鉴定能表征人神经干（前体）细胞分化能力的功能分子标记物，建立特定类型细胞移植新技术及其评价体系，开发安全有效的神经干（前体）细胞治疗新方法，促进脑功能恢复。

5. 疾病的干细胞、类器官与人源化动物模型等

5.1 基于干细胞的人类重大难治性疾病模型

聚焦严重影响我国人民健康的重大难治性疾病(包括恶性肿瘤，心血管、呼吸和神经系统疾病和代谢病等)，建立基于干细胞、类器官和人源化动物的疾病模型。结合干细胞资源及疾病生物信息，研究病理状态下干细胞变异、异质性及其发生机理，发掘疾病诊疗的新靶标，探索诊疗新策略。

5.2 灵长类多能干细胞基因组稳态特征和调控网络

研究不同类型、不同多能态的多能干细胞基因组稳态特征、调控网络及其变异，探讨这些变异对干细胞功能的影响及其机制。结合灵长类干细胞资源和动物模型，揭示多能干细胞维持基因组稳定的独特机理和调控网络，改进灵长类多能干细胞获取和培养体系，并建立相关疾病模型。