

# 广东省重点领域研发计划 2021-2022 年度 “精准医学与干细胞”重点专项申报指南

(征求意见稿)

为贯彻落实党中央关于科技创新要“坚持面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康”的精神，按照《广东省发展生物医药与健康战略性新兴产业集群行动计划（2021—2025 年）》有关要求，启动省重点领域研发计划 2021 年度“精准医学与干细胞”重点专项项目申报工作。本专项将针对广东常见、高发、地方特色重大疾病，以临床应用为导向，实施精准医学全链条协同攻关，突破新一代生命组学技术和大数据分析技术，构建精准治疗靶标发现和药物筛选系统，开展重大疾病防诊治方案精准化研究，研制一批精准治疗药物和分子检测技术产品及仪器设备，提升我省干细胞与再生医学的研究水平、自主创新和转化应用的能力。

2021 年“精准医学与干细胞”专项设立 4 个专题 17 个研究方向，采取“揭榜挂帅”的方式，遴选优秀科研攻关团队和优秀的项目，拟支持不超过 20 个项目。

## **专题一：生命组学技术研发与样本库建设**

**方向 1：单细胞多组学新技术应用于精准分子诊断的技术研究**

**研究内容：**针对重大慢性疾病，建立能够同时测量转录组和表观遗传组的新型单细胞测序技术；绘制疾病的单细胞多组学信息图谱，揭示重要疾病的发生发展机理；开发基于单细胞表观遗传组、单分子分辨率三维基因组学或转录后化学修饰等多维度组学的超灵敏、高通量、高特异性的精准分子诊断方法；开展组织活检中原位高通量单细胞多组学联合分析和技术研发，用于重大疾病快速检测、诊断。

**考核指标：**建立能够同时测量转录组和表观遗传图谱的单细胞文库构建技术 2 种，绘制 2 种疾病的单细胞多组学信息图谱；建立单细胞表观遗传组和转录组等信息的多维度基因调控网络整合分析方法；基于上述单细胞技术和特征图谱，开展 1 种单细胞多组学精准分子诊断方法在临床诊断、疾病筛查或辅助生殖等领域的应用 1000 例；申请发明专利 2 项以上，制定单细胞测序用于临床精准诊疗的产业化技术标准 1 项以上，部分成果实现产业化与临床应用。

**申报要求：**项目申报须覆盖全部研究内容及考核指标。

## **方向 2：具有组织器官空间位置信息的表观基因组技术研发与临床应用研究**

**研究内容：**针对重大慢病，开展空间解析度下的高通量三维表观基因组技术的研发；阐明组织微环境随着疾病进展在空间和时间上演进过程；揭示疾病进展及治疗耐受的关键驱动机制；建立基于组织微环境演进的疾病进展预测模型，研发针对低起始量高分辨率临床组织样本三维表观基因组检测技术，建立预测疾病进展、治疗耐受的三维表观基因组精准诊断方法。

**考核指标：**建立具有空间解析度的三维表观基因组技术 2 种；完成复杂疾病的组织细胞三维表观基因组图谱 2-3 套；开发三维空间尺度下各类表观基因组学信息的整合分析算法 2 种；完成适用于疾病进展及治疗耐受评估的三维表观基因组预测模型 2 套；完成相关多中心临床样本分析 500 例，筛选并验证适用于疾病干预的三维表观基因组相关靶点不少于 5 个，申请发明专利 5 项以上。

**申报要求：**项目申报须覆盖全部研究内容及考核指标。

## **项目 3：代谢组学用于重大代谢相关慢病代谢重编程机制及代谢靶点、标志物发现和临床应用研究**

**研究内容：**以重大代谢相关慢病（例如糖尿病、肿瘤等）等为重点研究对象，探索重大疾病发生发展中关键代谢特征

和代谢异常驱动机制。通过高分辨的全代谢组、靶向代谢组和代谢流组学分析，绘制代谢相关慢病关键病理组织代谢图谱，解析与影响疾病进展转归的核心代谢调控机制，筛选用于代谢性慢病早诊和精准诊疗的代谢标志物和治疗靶点，研发用于可用于临床诊断标志物及其标准化检测技术体系，发展针对代谢治疗靶点的精准靶向策略。

**考核指标：**以重大代谢相关慢病（例如糖尿病、肿瘤等）为对象，完成全代谢组学图谱分析，建立靶向代谢组学和代谢流组学分析方案的各 1 套，绘制重大代谢相关慢病病变细胞的关键代谢分子代谢流图谱 2-3 种；阐明其中心碳代谢、氨基酸代谢、脂质代谢重编程的调控机制；解析促进疾病发生发展的关键代谢特征和代谢机制 2 种；筛选用于相应疾病诊疗的代谢标志物 3-5 个，建立相应的代谢标志物临床检测技术指标体系和质控体系，完成相关多中心临床样本分析 500 例；确定代谢靶点 2-5 个，发展针对代谢靶点的精准靶向策略 2-3 种，申请发明专利 5 项以上。

**申报要求：**项目申报须覆盖全部研究内容及考核指标。

#### **方向 4：重大慢性疾病类器官库建设及关键技术研究**

**研究内容：**针对肿瘤等重大慢性疾病，利用手术或活检标本组织，建立具有一定规模、保留疾病特性的类器官模型库。发掘疾病诊疗的新靶标，建立疾病预测和诊疗新策略；

开发基于类器官的药物研发、评价模型，获得高特异性、低毒靶向的药物。

**考核指标：**基于离体样本，发展高效、低成本的保存和复苏技术，建成 4 种以上不同肿瘤或其他慢性疾病的具有关键病理特征和对应正常组织类器官库，每种疾病类器官的库容大于 10000 人份，并保证传代 5 代以上；发现 2-3 种难治性疾病诊疗相关的关键新靶点；利用类器官库进行药物筛选，建立 2-3 套的药物敏感性评价指标和体系，进行大于 2000 例类器官的药物敏感性筛选，结果有效指导临床用药；申请发明专利不少于 5 项。

**申报要求：**鼓励企业牵头，产学研联合申报。项目申报须覆盖全部研究内容及考核指标。

## **专题二：精准治疗靶标发现和药物精准化应用方案研究**

### **方向 1：恶性肿瘤靶标发现和用药方案精准化研究**

**研究内容：**针对恶性肿瘤（肺癌、胰腺癌、前列腺癌等），建立多中心患者队列，形成标准化多中心样本库和数据库；通过对样本库和数据库分析和挖掘，从生命组学等关键技术层面发现和确认有临床应用价值的生物标志物和药物作用靶点；开展人群大数据分析和临床验证研究，确认新的药物靶点（耐药后的治疗新靶点）和已有药靶的精准用药适应症；开展药物的开发及疗效评估等。在此基础上开展疾病风险预

测、诊断、治疗、预后评估判断的大规模前瞻性临床研究，为患者精确诊断和标准化治疗提供科学依据和切实可行的临床应用解决方案。

**考核指标：**建立疾病分子分型新方法 2-3 项；发现、识别和鉴定可用于临床患者精准分型的生物标志物、药物作用靶点 2-3 个；研发新型免疫治疗候选药物、疫苗及其递送载体 2-3 个；并制定 2-3 项恶性肿瘤精准诊断、治疗、预后预测的临床应用解决方案及相应临床诊疗规范 2-3 个，申请发明专利 2-3 项。

**申报要求：**项目申报须覆盖全部研究内容及考核指标。

## **方向 2：自身免疫性疾病靶标发现和用药方案精准化研究**

**研究内容：**针对自身免疫性疾病如类风湿关节炎和红斑狼疮等自身免疫性疾病，建立多中心患者队列，形成标准化多中心样本库和数据库；通过对样本库和数据库分析和挖掘，发现和确认包括关键免疫细胞在群体水平及单细胞水平上细胞遗传与表观遗传、免疫、代谢变化的调控机制；发现针对关键免疫细胞的分子靶点和分子标志物，开发新型载体技术为手段的自身免疫性疾病治疗技术与产品。在此基础上开展自身免疫性疾病的诊断、治疗、预后预测的大规模前瞻性队列研究，建立精准分子分型体系，确认分子靶点和治疗性

技术产品的有效性，为患者精确诊断和标准化治疗提供科学依据和切实可行的临床应用解决方案。

**考核指标：**阐明自身免疫疾病免疫失衡的关键调控机制 2-5 个；确定疾病预警、诊断、靶向治疗相关分子标志物谱 2-4 个，建立配套的个性化诊断技术 1-3 个；筛选出 2-4 个治疗新靶点和 1-3 个靶向给药新技术，研发出 1-3 个自身免疫疾病诊疗新产品，并制定 1-2 项自身免疫性疾病精准诊断、治疗、预后预测的临床应用解决方案及相应临床诊疗规范 1-2 个，申请专利 3-5 项。

**申报要求：**鼓励企业牵头，产学研联合申报。项目申报须覆盖全部研究内容及考核指标。

### **方向 3：病毒感染性疾病特异性干预靶点的鉴定及药物精准化应用方案研究**

**研究内容：**针对病毒感染性疾病建立多中心患者队列，形成标准化多中心样本库和数据库。通过生命组学技术对样本进行分析和数据挖掘，系统揭示新突发及重要传染病病毒关键蛋白的功能，阐明病毒与宿主相互作用机制，发现潜在药物靶点。围绕病毒生命周期的关键节点、病毒重要的功能蛋白及与宿主相互作用关键因子，构建新型高通量药物筛选系统，发现抗病毒小分子先导化合物或候选抗体药物，并进一步开展新机制和新结构的活性分子设计、合成及优化，通

过体外和体内实验评价新型抗病毒小分子化合物和抗体药物的抗病毒活性，并进一步开展药学，药理，药代动力学和毒理学等研究，从而获得新型的抗病毒先导化合物或治疗性抗体。

**考核指标：**鉴定 4-5 种重要病毒的功能蛋白或与病毒相互作用的关键宿主蛋白，阐明其调控病毒感染和毒力的关键机制 2-3 种；鉴定 3-4 种潜在的新型药物靶点并设计 1-2 种新的药物筛选系统，筛选获得 2-3 种具有自主知识产权的新型的抗病毒先导化合物或治疗性抗体，申请核心先导化合物专利 2 项以上，部分成果实现产业转化。

**申报要求：**项目申报须覆盖全部研究内容及考核指标。

#### **方向 4：慢性肾病靶标发现和用药方案精准化研究**

**研究内容：**针对慢性肾病，建立覆盖我省全生命周期、疾病发生发展不同阶段多中心专病队列，搭建标准化数字平台与体系，形成标准化多中心样本库和医疗大数据库；以基因组学、表观遗传学和代谢质组学等多组学技术对样本库和数据库分析和挖掘。寻找和确认疾病早期的预测和预警精准标志物、关键核心蛋白及治疗靶点，筛查并验证慢性肾脏疾病相关的生物标记物，确定特异性靶点开展治疗，制定慢性肾病前瞻性发病风险精准评价和干预管理服务的策略和示范。开展人群大数据分析和临床验证研究确认精准标志物和治



疗靶点的有效性、并发展针对治疗靶点的候选药物。在此基础上开展疾病风险预测、诊断、治疗、预后评估判断的大规模前瞻性临床研究，为患者精确诊断和标准化治疗提供科学依据和切实可行的临床应用解决方案。

**考核指标：**建立至少 20 万人以上慢性肾病队列样本库和相应临床和暴露组数据库，建立疾病分子分型新方法 3-5 项；发现、识别和鉴定可用于临床患者精准分型的生物标志物、药物作用靶点 3-5 个；开发新型候选药物及其载体 3-5 个；并制定 3-5 项慢性肾病精准诊断、治疗、预后预测的临床应用解决方案及相应临床诊疗规范 3-5 个，申请发明专利 3-5 项。形成体外诊断产品并获得临床批件。

**申报要求：**须产学研联合申报。项目申报须覆盖全部研究内容及考核指标。

### **专题三：重大疾病防诊治精准化体系研究与应用**

**方向 1：精准外科肿瘤可视化、定量化示踪剂及设备研发**

**研究内容：**面向具有显著分子异质性的恶性肿瘤，建立多中心临床队列、标准化的样本库和数据库；基于医疗大数据和前沿信息分析技术，开展能应用于术中实时在体肿瘤检测的多分子靶向性可视化与定量化研究，精准揭示肿瘤相关生物分子的空间异质性，为外科精准治疗提供快速、直观、

准确的关键引导及决策工具。

**考核指标：**建立 1-2 个肿瘤病种的外科临床队列、肿瘤生物样本库、肿瘤分子影像数据库；构建高灵敏度、高特异性的肿瘤分子标记技术与方法 1-2 种；研发设备获得医疗器械注册证，至少 2 种示踪剂通过临床试验审批，进入临床研究；肿瘤术中检测的灵敏度和特异性均达到 90%以上；开发高精度高灵敏度的多分子可视化、定量化技术与设备 1-2 种，同步研发匹配上述技术及设备的快速分析方法 1-2 种；申请发明专利 2 项以上。

**申报要求：**须产学研联合申报。项目申报须覆盖全部研究内容及考核指标。

## **方向 2：头颈部慢性炎症性疾病的精准药物及内镜微创外科治疗**

**研究内容：**建立头颈部慢性炎症性疾病多中心患者队列，建立标准化多中心样本库和 AI 多模态临床数据库；构建高危人群识别与风险预测模型，寻找疾病精准分型的分子标志物、快速检测方法和新型治疗靶点；设计具有判定和决策支持功能的精准诊疗临床应用模型、临床科研一体化随访系统及智能监测系统；建立基于多模态精准分型的个体化精准治疗方案及基于新型治疗靶点发展靶向药物。开展疾病风险预测、诊断、治疗、预后评估判断的前瞻性多中心临床研

究，制定头颈部慢性炎症性疾病诊疗规范，推动该类疾病诊治标准化、规范化建设和科学化、精细化管理。

**考核指标：**建立多中心头颈部慢性炎症性疾病临床科研一体化平台，及标准化样本库和数据库系统，多中心单位 3-6 家，实时智能随访监测系统 1-2 个；开发基于内在分型精准检测和诊疗决策应用模型 1-2 个；开发针对精准诊疗的相关专利 2-5 项；制定头颈部慢性炎症性疾病精准诊疗规范或指南 1-2 项。

**申报要求：**须产学研联合申报。项目申报须覆盖全部研究内容及考核指标。

### **方向 3：炎症性肠病精准诊疗研究**

**研究内容：**聚焦消化系统慢性炎症性疾病，建立多中心临床队列、标准化的样本库和数据库；基于医疗大数据、新一代测序技术和前沿信息分析技术，开展精准化诊疗关键技术研究，建立基于生物标志物的疾病分子分型；建立融合分子分型、内镜、数字病理、影像技术等在内的多模态辅助诊疗系统，指导临床精准用药和靶向干预；开发可供基层单位推广的精准诊疗系统，提升基层医院诊疗水平。

**考核指标：**建立不少于 5000 人的多中心研究队列，以及标准化的样本库、数据库；开发融合临床大数据和多组学技术的分析技术和处理软件；建立反应疾病内在病因和进展

的分子分型体系，并开展临床验证；建立可用于指导临床精准用药和内外科干预的多模态技术 2 项；开发可供基层医院推广应用的诊疗系统 1 套；申请发明专利 5 项以上；制定消化系统慢性炎症性疾病诊治规范 2 个。建立炎症性疾病的个体化精准治疗方案，写入国家诊疗指南。

**申报要求：**由企业牵头申报。项目申报须覆盖全部研究内容及考核指标。

#### **方向 4：基于液体活检的肿瘤实时监测分子诊断产品研发**

**研究内容：**开展常见恶性肿瘤液体活检分子分型研究，开发一系列高效、快速、精确、重复性高的肿瘤自身抗体、ctDNA、肿瘤 DNA 甲基化、肿瘤循环细胞外囊泡、循环肿瘤细胞规范化检测体系、质量控制体系和 GMP 生产体系，满足临床申报要求，开发一批具有临床诊断价值的肿瘤实时监测分子诊断产品，包括早期肿瘤无创筛查肿瘤早期筛查、辅助分子诊断产品、疗效评估与复发监测产品、肿瘤免疫治疗疗效预测和疗效监测产品等。

**考核指标：**建立符合临床申报要求的液体活检技术如肿瘤自身抗体、循环肿瘤 DNA (ctDNA)、肿瘤 DNA 甲基化、肿瘤循环细胞外囊泡、循环肿瘤细胞等规范化检测体系、质量控制体系和 GMP 生产体系，并制定 2-3 套相应的操作规

范和技术标准；为常见恶性肿瘤早期筛查、辅助分子诊断产品、疗效评估与复发监测产品、肿瘤免疫治疗疗效预测和疗效监测提供精准、高灵敏度、重复性号的新型分子诊断产品 3 种以上；申请发明专利和实用新型专利 3-5 项，获得国家创新三类医疗器械注册证 1 件。

**申报要求：**由企业牵头申报。项目申报须覆盖全部研究内容及考核指标。

#### **专题四：干细胞治疗新策略与临床研究**

##### **方向 1：基于干细胞的复杂类器官构建技术与应用**

**研究内容：**利用多能干细胞或成体干细胞建立类器官（胰岛、神经、肠、肝、肺、肾、生殖等重要组织）构建技术体系，评价其在疾病模拟、药物筛选与组织器官移植中的应用。

**考核指标：**建立不少于 3 种类器官的构建体系，构建多胚层来源组织的复杂类器官；系统评价不少于 3 种类器官组织的结构特征和功能成熟程度；解析不少于 3 种类器官形成过程中的关键调控因子和机制；通过类器官模型开展疾病模拟、药物筛选，评估其在组织器官移植中的疗效，获得不少于 3 种先导化合物，获得不少于 3 项应用方案；申请发明专利 3 项以上。

**申报要求：**鼓励企业牵头，产学研联合申报。项目申报

须覆盖全部研究内容及考核指标。

## **方向 2：组织干细胞功能亚群鉴定、疗效评估与标准制定**

**研究内容：**研究间充质干细胞或神经干细胞的异质性，发现干细胞亚群的分子标记、功能特性及在组织器官稳态维持中的作用，发现适合不同组织器官损伤修复的功能亚群，制定干细胞鉴定、生产和应用标准，并开展临床疗效评估。

**考核指标：**鉴定不少于 3 种组织干细胞亚群的分子标记、功能特征及其在组织稳态维持中的作用；建立不少于 3 种干细胞功能亚群的分离、鉴定与扩增体系；结合灵长类动物模型评估上述干细胞功能亚群的治疗效果；完成 2-3 种干细胞治疗产品的标准，获得干细胞功能亚群移植治疗重大疾病的临床研究批件。申请发明专利 3 项以上。

**申报要求：**须产学研联合申报。项目申报须覆盖全部研究内容及考核指标。

## **方向 3：干细胞来源细胞外囊泡调控组织器官再生修复的机制与转化**

**研究内容：**研究多种成体干细胞（间质干细胞、神经干细胞等）来源的细胞外囊泡组分、功能、形成与分泌机制；针对神经、免疫、代谢、呼吸等重大疾病，探讨细胞外囊泡

治疗的安全性、有效性与治疗机制。

**考核指标：**分析3类以上干细胞来源细胞外囊泡的成分，揭示其形成与分泌机制；阐明细胞外囊泡促进组织器官再生与修复的机制；开发高效、快速、精确的细胞外囊泡捕获和富集技术，形成2-3项行业标准规范；针对神经、免疫、代谢、呼吸等系统各一种代表性疾病，评估干细胞来源细胞外囊泡治疗的安全性与有效性，获得治疗重大疾病的临床研究批件。申请发明专利3项以上。

**申报要求：**须产学研联合申报。项目申报须覆盖全部研究内容及考核指标。

#### **方向 4：干细胞治疗急危重症的临床研究与产品开发**

**研究内容：**针对急性呼吸窘迫综合征、败血症、肝衰竭等急危重症疾病，建立干细胞治疗产品的生产工艺，依托国家备案干细胞临床研究机构开展合规的临床前及临床研究，研制干细胞治疗药物，发现用于疗效评估的分子标志。

**考核指标：**研制不少于 1 项干细胞产品并通过国家认可的机构认证；针对 1-2 种疾病进行系统的干细胞治疗安全性和有效性评价，并获得可支持进入临床研究阶段的临床前研究数据；在完成临床研究备案的基础上，开展规范的干细胞治疗临床研究，发现 2-3 项可用于疗效评价的生物标志物，获批 1-2 项干细胞治疗产品的临床试验批件。申请发明专利

2 项以上。

**申报要求：**须产学研联合申报。项目申报须覆盖全部研究内容及考核指标。

### **方向 5：干细胞治疗重大难治性疾病的产品开发**

**研究内容：**研发针对神经、血液、运动、代谢、肝脏、免疫系统相关重大难治性疾病的干细胞治疗产品，完成工艺开发、药效评估与临床试验。

**考核指标：**鼓励和支持学术思想新颖、立论根据充足、研究目标明确、研究内容具体、技术路线合理的项目申报。突破 1-2 项核心关键技术，并在临床示范应用时提出 1 套完整的技术解决方案，获得发明专利 2 项以上，提供相应的示范应用评价报告 2 份以上。获得产品上市许可。

**申报要求：**由企业牵头申报。