

附件

“十五五”国家重点研发计划“先进生物治疗技术”重点专项 2026 年度项目申报指南

（征求意见稿）

专题一、创新细胞底盘技术

方向 1：新一代实体瘤治疗用活菌药物

研究内容：针对恶性实体瘤治疗用微生物底盘不足、传统毒力敲除减毒方案中安全与疗效不可调和等瓶颈，构建肿瘤微环境感知、逻辑门控激活的多基因线路协同调控体系，实现非模式菌种精准减毒新策略，开发新一代工程化抗肿瘤活菌药物；构建遗传背景清晰、无外源抗性标记引入的安全工程底盘；建立并验证药效协同多菌种联用靶向肿瘤微环境策略；建立全流程药学研究与评价（CMC）工艺平台、种子批系统与质控标准。

考核指标：建立至少 1 种非模式菌株的精准基因编辑技术，并构建无外源抗性标记的工程底盘菌株库，具有明确抗肿瘤活性的工程菌株不少于 30 株，其中至少 2 株具有自主知识产权；基于上述工程菌株，完成不少于 1 项实体瘤治疗用活菌药物国家卫健委生物医学新技术临床研究备案或经国家药监局批准开展药物临床试验；制定活菌注射剂 CMC 及质量评价团体标准不少于 1

项；建立符合 GMP 的中试生产工艺，完成不少于 3 批次工艺验证；申请发明专利不少于 2 项，其中申请 PCT 专利不少于 1 项，获得发明专利授权不少于 1 项。

关键词：实体瘤、合成生物学、精准减毒、多基因线路、活菌药物

方向 2：人体共生微生物生命功能特异性菌株挖掘与多菌种活体药物设计

研究内容：针对当前微生物底盘研究普遍依赖经典模式菌和单一益生菌改造，存在菌株原创储备不足等问题，以人体共生微生物菌株为核心资源，依托重大疾病临床队列与多组学技术，双向筛查参与人体生命功能（如黏膜损伤与修复、免疫系统发育与训练、肠-器官轴通讯、神经内分泌调控等）的菌源益生性/致病性因子；建立细胞、类器官、器官芯片、动物等多层次模型，验证并阐明益生性/致病性因子的功能和宿主响应分子机制；建立新型微生物底盘资源库及成药性、安全性评价体系；构建基于功能互补与生态位竞争的单菌或多菌种理性设计方法，研发药效协同、稳定共存的共生菌活体药物，验证定植效率和疾病功能干预能力，形成单菌挖掘到多菌协同的研发范式。

考核指标：解析不少于 2 个菌源效应分子的宿主互作机制；筛选、改造并获得具有自主知识产权的新益生菌底盘菌不少于 2

株，完成其安全性评价；在新底盘菌上完成至少 2 株工程化功能菌的原型设计；建立多菌种活体药物理性设计方法 1 套并完成不少于 2 个多菌种组合的定植效率和功能评价；不少于 1 项新底盘工程菌或者多菌药物申请国家卫健委生物医学新技术临床研究备案或国家药监局药物临床试验。

关键词：共生微生物、生命功能特异性、多菌种设计、活体药物、工程菌

方向 3：高效治疗实体瘤的高浸润、抗耗竭与长存续 CAR/TCR-T 细胞关键技术开发

研究内容：聚焦 CAR/TCR-T 细胞治疗实体瘤疗效低的关键瓶颈，系统解析工程化 T 细胞内在信号传导、代谢稳态、表观遗传调控与肿瘤高硬度等异常理化信号之间的互作机制，阐明其对 CAR/TCR-T 细胞迁移浸润、增殖分化、代谢适应、效应功能、存续与耗竭的调控作用；鉴定关键的机械敏感分子、线粒体功能因子、共刺激与细胞因子信号分子、表观遗传和记忆分化靶点，通过多通路协同工程化实现重编程，构建高浸润、抗耗竭、长存续、代谢稳健的 CAR/TCR-T 免疫细胞，提高实体瘤治疗效果；建立配套的规模化制备工艺和质量评价体系，完成临床前安全性与有效性评价，推动临床转化应用。

考核指标：获得调控 CAR/TCR-T 细胞线粒体功能、共刺激

与细胞因子信号、记忆分化和抗组织硬度的关键基因/信号模块不少于4个；开发1种具有自主知识产权的兼具多通路调控的实体瘤细胞治疗技术；研制高浸润、抗耗竭、长存续的CAR/TCR-T免疫细胞不少于2种；与未改造的CAR/TCR-T相比，实体瘤浸润率提升 ≥ 2 倍、肿瘤内免疫细胞扩增 ≥ 5 倍、存续时间延长 ≥ 2 倍；建立生产工艺1套，质量评价体系1套，细胞培养周期 ≤ 10 天；完成临床前安全性与有效性评价；基于研制的高浸润、抗耗竭、长存续的CAR/TCR-T免疫细胞，完成不少于1项国家卫健委生物医学新技术临床研究备案或经国家药监局批准开展药物临床试验；获得发明专利授权不少于2项，申请PCT专利不少于1项。

关键词：实体瘤、CAR/TCR-T、高浸润、抗耗竭、长存续

方向4：实体瘤微环境中免疫失能的调控机制与干预靶点发现

研究内容：针对实体瘤微环境通过细胞外基质、信号通路、代谢抑制、免疫抑制等多重机制导致各种免疫细胞功能失调的科学问题，系统解析肿瘤微环境中各种免疫细胞（T/B/NK细胞、单核巨噬细胞等）与肿瘤细胞、间质细胞等之间的跨细胞类型、跨信号通路的免疫失能调控网络；挖掘在多种恶性实体瘤中具有

普适性的非肿瘤细胞/免疫细胞关键微环境干预靶点；建立系统性、高通量的机制挖掘与靶点验证平台，阐明微环境介导免疫失能的共性规律与特征网络，建立“微环境特征-细胞交互网络-免疫细胞失能”的系统性调控图谱；完成所鉴定靶点增强抗肿瘤免疫反应的关键功能验证。

考核指标：解析实体瘤微环境介导免疫失能的关键机制不少于1个，在肿瘤细胞、免疫细胞之外的微环境组分中，鉴定可在至少2种恶性实体瘤中发挥作用的干预靶点不少于1个，验证该靶点干预手段增强免疫细胞抗肿瘤的体内功能，申请发明专利不少于1项，并申请国家卫健委生物医学新技术临床研究备案或国家药监局药物临床试验。

关键词：肿瘤微环境、免疫细胞失能、微环境干预靶点、恶性实体瘤

方向5：内源性组织修复细胞的原位功能重塑底盘技术

研究内容：针对临床尚未满足的重要器官（如肺、大脑、脊髓等）损伤再生修复的重大需求，系统解析内源性组织修复细胞的损伤动员和功能衰退规律，挖掘并验证关键调控靶点；开发集成化学小分子、信号因子、核酸药物的无转基因干预策略，建立可以调控多种内源性组织修复细胞命运和功能的通用型底盘技术

；在呼吸、神经等系统中实现内源性修复细胞的原位功能重塑，增强受损组织再生及生理功能恢复。

考核指标：在不少于 2 类主要器官中建立可以调控内源性组织修复细胞命运和功能增强的底盘技术，形成不少于 2 种靶向调控组织原位内源修复细胞的精准再生治疗策略，不少于 1 种完成体内原位细胞命运转换的功能验证，完成组织再生有效性与安全性的系统性评价；不少于 1 项完成国家卫健委生物医学新技术临床研究备案或经国家药监局批准开展药物临床试验。

关键词：内源性组织修复细胞、原位功能重塑、功能增强

专题二、治疗载体创新工程

方向 1：肝外靶向小核酸药物的精准设计与应用

研究内容：针对传统小分子和抗体药难以覆盖的“不可成药靶点”，建立计算生物学驱动的小核酸药物（siRNA、ASO 等）设计筛选平台，探索多靶点协同靶向，优化核酸活性分子序列及化学修饰，提高调控特异性和稳定性，并降低免疫原性；为优化后的小核酸序列匹配适配的肝外靶向递送载体，实现小核酸药物的肝外靶向；构建患者来源细胞/类器官及动物模型的多维药效评价体系；开展完整的体内药效学、急性/长期毒理、药代动力学研究；筛选高活性候选小核酸药物，完成临床前药效和安全性

验证，并开展临床安全性和有效性研究，支撑罕见遗传性疾病、代谢疾病、实体瘤、神经退行性疾病及自身免疫疾病等疾病的长期控制。

考核指标：建成至少 1 类具有自主知识产权的肝外靶向小核酸药物底层成药技术体系；建立至少 3 种核酸药物化学修饰方法；建立至少 1 种肝外靶向递送系统；获得针对至少 2 类疾病的小核酸候选分子；完成至少 5 个靶点的候选核酸药物的药效验证，1 项协同靶向 2 个靶点或以上的小核酸药物完成经国家药监局批准的 I 期临床试验；至少 1 个肝外靶向核酸药物（siRNA、ASO 等）候选药物进入经国家药监局批准开展的 III 期临床试验。

关键词：小核酸药物、siRNA、ASO、化学修饰、绿色合成

方向 2：AI 驱动的新型抗体偶联药物研发

研究内容：针对常规单一载荷抗体偶联药物容易发生耐药的难题，建立 AI 驱动抗体发现与改造平台，研发新型多载荷高效偶联底层技术和新型多载荷抗体偶联药物；完成候选新型多载荷抗体偶联药物体内药效学、急性/长期毒理和药代动力学研究等临床前药效和安全性验证，开展临床试验研究；构建面向恶性肿瘤和慢性病的临床治疗新理论体系，并推动临床转化。

考核指标：建成 1 个人工智能抗体发现与改造平台，针对至

少 5 个靶标设计抗体，获得至少 2 种特异性抗体；创建 1 个新型多载荷抗体偶联药物筛选平台，鉴定至少 2 个新型载荷，并开发至少 1 种多载荷“连接子-载荷”技术；开发至少 3 个候选多载荷抗体偶联药物，其中 1 个候选药物进入经国家药监局批准开展的Ⅲ期临床试验。

关键词：AI 抗体设计、多载荷抗体偶联药物、耐药性

专题三、创新分子编辑技术

方向 1：新一代全 RNA 基因写入技术研发与应用

研究内容：针对体内基因写入中 DNA 供体递送难、随机整合风险高的难题，利用宏基因组数据与 AI 技术，系统性挖掘具有哺乳动物细胞活性的新型 RNA 逆转录酶及功能 RNA 元件，构建自主可控的候选元件库；通过定向进化与理性设计对逆转录酶及 RNA 元件进行多组分协同工程化改造，提升其加工性、保真度及大片段 DNA 合成能力；整合优选 RNA 逆转录酶系统与 CRISPR/Cas 系统，建立不依赖 DNA 双链断裂和外源 DNA 供体的新型基因写入范式，突破编辑尺度局限，开发可编程、多尺度（从单碱基到 $\geq 5\text{kb}$ 大片段）的精准基因写入技术体系；面向代谢性疾病和肿瘤等重大疾病，建立基于 RNA 逆转录酶定点整合技术的体内基因治疗与体内原位 CAR-T（in vivo CAR-T）生成策略，

以全 RNA 形式直接实现肝细胞与免疫细胞等关键靶细胞中的功能基因精准写入。

考核指标：开发 2 套以上具有完全自主知识产权的基于 RNA 逆转录酶系统的全 RNA 多尺度定点写入技术平台；在体外哺乳动物细胞中实现单碱基/小片段编辑效率 $\geq 90\%$ ，1-3kb 大片段定点整合效率 $\geq 80\%$ （可编程内源位点），3kb 以上片段整合效率 $\geq 30\%$ ，10kb 以上片段整合效率 $\geq 20\%$ ；在人原代 T 细胞中，实现 1-3kb 片段定点整合效率 $\geq 50\%$ ，3kb 以上片段定点整合效率 $\geq 20\%$ ；在动物模型中完成至少 1 项针对代谢性疾病和肿瘤免疫治疗的体内基因治疗概念验证研究，完成安全性与有效性评价，不少于 1 项完成国家卫健委生物医学新技术临床研究备案或经国家药监局批准开展药物临床试验。

关键词：基因写入、RNA 逆转录酶、大片段定点整合

方向 2：新型表观遗传编辑技术体系开发与临床前验证

研究内容：针对表观遗传编辑工具递送效率低、编辑活性不足、脱靶风险高、靶点匮乏等关键技术瓶颈，采用高通量功能筛选、人工智能辅助设计与理性工程改造等前沿策略，系统挖掘并工程化改造新型 CRISPR/Cas 系统或其他编辑系统，构建拥有自主知识产权的新一代表观编辑工具体系；面向复杂疾病，构建集

智能筛选与效能评估于一体的表观编辑靶标发现体系；拓宽表观编辑窗口，针对疾病进行新靶点的筛选，在体内外实现单靶点、多靶点的高效、精准及可控表观遗传调控；将上述自主技术体系应用于神经系统疾病、肿瘤等疾病的治疗手段研发场景，完成工具体系的功能验证。

考核指标：形成新型或升级表观遗传编辑系统至少 1 项，实现高效编辑，构建至少 1 套具有自主知识产权的新型表观编辑技术体系，解决编辑窗口及递送效率等至少 2 项关键技术瓶颈；构建面向疾病表观编辑靶点发现的筛选体系 1 套，并实现疾病靶点的发现、筛选及单靶点/多靶点的精准可控表观遗传编辑；获得发明专利授权不少于 2 项；应用上述表观遗传编辑技术，申请不少于 1 项国家卫健委生物医学新技术临床研究备案或国家药监局药物临床试验。

关键词：表观编辑、CRISPR/Cas、靶点筛选

方向 3：新型蛋白质靶向降解治疗技术平台构建及应用

研究内容：面向重大慢性疾病治疗需求，针对现有蛋白质靶向降解技术适用靶点和降解技术类型有限、候选物发现效率不高、成药性低等问题，构建新型蛋白质靶向降解治疗技术平台，突破胞外蛋白和膜蛋白的靶向降解技术瓶颈，发展溶酶体靶向降解、

双功能诱导邻近等技术，发掘内吞受体及溶酶体靶向分选信号，拓展可利用蛋白降解嵌合体及降解途径；建立蛋白降解分子稳定工艺制备与活性筛选技术，实现降解分子的快速迭代发现；融合靶点选择、靶向模块获取、降解体系设计、机制解析、成药性优化及临床前评价体系，形成覆盖胞膜及胞外蛋白的多机制降解能力，获得候选药物并推动临床转化。

考核指标：构建新型蛋白质靶向降解药物研发平台，建立涵盖标准化设计与构建、筛选、机制评价、成药性优化及临床前评价体系；形成覆盖蛋白酶体、溶酶体等多种降解途径的技术能力，获得至少 3 种具有明确作用机制和体内药效的降解药物分子；完成不少于 3 种候选物的临床前评价；形成具有自主知识产权的核心技术，申请相关发明专利不少于 3 项，其中获得授权不少于 1 项；不少于 1 个品种经国家药监局批准开展药物临床试验。

关键词：靶向蛋白降解、溶酶体降解、诱导邻近、降解药物

专题四、先进智能治疗平台及应用

方向 1：晚期非小细胞肺癌 TIL 细胞创新药的临床开发与产业化

研究内容：针对非小细胞肺癌临床治疗需求，开展免疫 IL-2 注射的肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）治疗产品研发；围绕关键临床

研究、规模化制备及作用机制解析，系统开展上市前关键技术攻关；建立符合 GMP 要求的 TIL 细胞规模化生产工艺及质量控制体系，优化无需高强度清淋和 IL-2 支持的临床治疗策略，结合临床样本阐明 TIL 细胞抗肿瘤免疫作用机制，推动 TIL 细胞治疗产品临床应用及产业化，提升非小细胞肺癌免疫治疗水平。

考核指标：完成 TIL 细胞创新药研发，至少 1 项产品获得 1 类药品注册证书；开发 1 套无需高强度清淋及 IL-2 给药的 TIL 细胞治疗方案；建成 1 条 TIL 商业化生产线，年产能不低于 1500 例。

关键词：非小细胞肺癌、免 IL-2 注射、规模化制备

方向 2：体内工程化免疫细胞创新药物的研究与开发

研究内容：针对体内工程化免疫细胞治疗药物开展关键技术研发和临床转化应用；开展 AI 辅助设计 mRNA、化学修饰 mRNA、环状 RNA 等技术研发，优化 LNP 包装效率与靶向性，提高 CAR、TCR 等药物分子的表达量和存续时间；或者开展 AI 辅助设计病毒载体技术开发，提高病毒载体包装效率与靶向递送效率；建立 mRNA-LNP 或病毒载体工程化 GMP 级生产技术体系和质量标准；研发治疗自身免疫性疾病或肿瘤等疾病的体内工程化免疫细胞药物。

考核指标：建立具有自主知识产权的 mRNA/化学修饰 mRNA/环状 RNA 技术，提高 RNA 稳定性 ≥ 2 倍，以及建立至少 2 种具有特定免疫细胞亚群靶向能力的 LNP 递送技术，并获得发明专利授权至少 2 项；或者建立具有自主知识产权的，靶向至少 2 种具有特定免疫细胞亚群的病毒载体递送技术，并获得发明专利授权至少 2 项；研发至少 1 项基于 mRNA-LNP 或者病毒载体的体内工程化免疫细胞药物，建立相应的生产制备工艺和质量检测体系；基于以上技术，至少 1 项完成国家卫健委生物医学新技术临床研究备案或经国家药监局批准开展药物临床试验。

关键词：体内工程化免疫细胞、mRNA、LNP、病毒载体

方向 3：个性化 TCR-T 细胞治疗药物的研究与开发

研究内容：针对大部分实体瘤细胞治疗靶点属于肿瘤相关抗原，存在正常组织毒性、应用受限的问题，研究患者体内特异识别肿瘤抗原的 T 细胞，建立准确鉴定和分离肿瘤抗原特异 T 细胞、快速克隆肿瘤抗原特异 TCR、制备个性化 TCR-T 细胞的方法和技术，治疗实体瘤；建立从穿刺组织等微量样本中克隆肿瘤抗原特异 TCR 的技术方法，降低肿瘤样本量的要求，扩大适应患者的范围；建立通过基因修饰增强个性化 TCR-T 细胞抵抗实体瘤微环境抑制的技术，提高治疗效果；完成个性化 TCR-T 细胞产

品临床前安全性与有效性评价，推动临床转化。

考核指标：建立 1 套从患者肿瘤穿刺组织中准确快速鉴定肿瘤抗原特异 TCR 的技术方案；建立 1 套从 TCR 构建、质粒生产、病毒生产到细胞生产的全套生产工艺和质量检测与放行体系；至少 1 项产品获得 1 类药品注册证书或国家卫健委生物医学新技术转化应用批准。

关键词：实体瘤、肿瘤特异抗原、个性化 TCR-T、肿瘤微环境抑制

方向 4：针对自身免疫性疾病的通用免疫细胞治疗产品开发及临床转化

研究内容：针对类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化症、自身免疫性肾病、全身型重症肌无力等自身免疫性疾病治疗周期长、易复发、长期用药副作用大的临床痛点，系统开展通用免疫细胞治疗产品（包括但不限于通用型 CAR-T、CAR-NK）临床转化关键技术研究；突破产品设计底层逻辑与自身免疫性疾病的适配；开发异体免疫排斥策略，实现通用型 CAR-T/CAR-NK 的体内长期存续；开发高安全性细胞药物，进行安全性与有效性验证；设计 CAR 结构，开发细胞重编程技术，提升通用型 CAR-T/CAR-NK 的持久性与抗耗竭能力；改进细胞转导、培养放大

工艺，增强免疫细胞功能；建立符合临床级标准的规模化制备工艺。

考核指标：建立具有自主知识产权的细胞治疗技术平台，获得发明专利授权不少于 1 项；建立符合临床级质量标准的规模化制备工艺，CAR-NK 产品单批次生产可供 ≥ 20 人份，通用型 CAR-T 产品单批次生产可供 ≥ 1000 人份，完成连续 3 批次工艺验证；完成上述自身免疫性疾病中至少 1 种疾病的临床试验，并提交关键性临床试验总结报告；至少 1 项产品获得 1 类药品注册证书。

关键词：自身免疫性疾病、通用免疫细胞、规模化制备

方向 5：治疗实体瘤的新型双/多功能抗体与双特异性抗体偶联药物研发

研究内容：针对有重大临床需求的恶性肿瘤存在治疗应答率低、耐药性强及肿瘤异质性等问题，开展全球首创双/多特异性抗体及双抗偶联药物创新药研发，围绕肿瘤特异性靶标筛选、抗体工程优化、偶联技术开发及规模化生产等关键环节，研发 T 细胞衔接器（TCE）双抗/多抗、靶向肿瘤相关成纤维细胞的双抗/多抗或前药、三特异抗体及双抗偶联药物等创新产品；推动优势产品开展注册临床研究和上市应用，提高肿瘤精准治疗水平。

考核指标：研发 TCE 双抗类药物、靶向肿瘤相关成纤维细

胞的双抗/多抗药物或前药、三特异抗体药物以及双抗偶联药物各不少于1个成为全球首次进入临床研究药物，其中至少1类产品获得1类药品注册证书，至少1类产品进入经国家药监局批准开展的Ⅲ期临床试验、2类产品进入Ⅱ期临床试验。

关键词：双特异性抗体、双抗偶联药物、T细胞衔接器、三特异抗体

方向6：基于病毒载体的实体瘤基因治疗药物研发及临床转化

研究内容：针对当前病毒载体类抗肿瘤基因治疗药物作用机制单一、治疗基因表达效率不足、规模化生产工艺不稳定等瓶颈，系统开展病毒载体类实体瘤基因治疗药物的全链条研发与临床转化；围绕调控肿瘤血管生成、免疫微环境调控、肿瘤细胞凋亡、肿瘤重编程等方向，筛选并验证一批具有成药性潜力的治疗靶点；在此基础上，建立病毒载体靶向性修饰、治疗基因表达调控与优化、规模化生产工艺及质量控制等核心技术，形成可快速应用于其它经筛选靶点的标准化技术路径，构建涵盖差异化治疗机制的药物体系；针对晚期实体瘤，系统开展临床前药理毒理评价及临床转化研究，探索单药及与标准化疗、靶向治疗等的联合用药方案，明确最佳给药方案，为病毒载体类抗肿瘤基因治疗药物的持

续开发与临床广泛应用奠定基础。

考核指标：围绕产品底层设计、工艺等全链条核心技术环节获得发明专利授权不少于 8 项，形成具有自主知识产权的病毒载体抗肿瘤药物核心技术专利群；建立符合 GMP 标准的规模化生产平台，实现商业化规模生产；推动不少于 2 个病毒载体类创新药物完成经国家药监局批准开展的 I 期临床试验，其中 1 个候选产品获得 1 类药品注册证书。

关键词：肿瘤基因治疗、病毒载体、规模化生产

方向 7：针对难治性实体瘤的溶瘤病毒药物研发及临床转化

研究内容：针对现有溶瘤病毒产品大部分难以系统性给药、缺乏精准诊断手段、产品制剂的稳定性和应用的便利性不足，聚焦肝癌、三阴性乳腺癌、胰腺癌等难治性实体瘤，采用定向修饰、高通量筛选、人工智能辅助改造等方式开发静脉给药型溶瘤病毒候选药物，并开展稳定性、安全性和有效性研究，并形成疗效显著提高的迭代产品；系统解析影响溶瘤病毒感染、复制、溶瘤及抗肿瘤免疫效应的关键分子机制，创新开发出用于溶瘤病毒治疗的精准诊断技术；研发国际领先的大规模冻干粉针生产工艺和质控体系；完成探索性和确证性临床试验，推动新型溶瘤病毒药物的产业化。

考核指标：获得发明专利授权不少于 4 项；建立 GMP 标准的溶瘤病毒药物生产平台，实现国际领先的大规模生产工艺；完成 2 个静脉给药型溶瘤病毒创新药物的临床转化，对晚期肝癌或其他难治性肿瘤客观缓解率提升 20%，实现疗效显著提高的迭代产品升级，其中 1 个完成经国家药监局批准开展的 II 期临床试验，1 个获得 1 类药品注册证书；获得 1 种以上与候选溶瘤病毒产品匹配的伴随诊断产品注册证。

关键词：溶瘤病毒、静脉给药、精准治疗、规模化生产

方向 8：血红蛋白病基因编辑治疗药物优化及精准治疗

研究内容：针对我国高发血红蛋白遗传疾病重大临床治疗需求，开展自体造血干细胞基因编辑治疗产品研发，围绕高效碱基编辑、自主知识产权核酸酶及核心效应蛋白等关键环节，建立高效、精准、低脱靶的造血干细胞基因编辑技术体系；系统开展药效学、安全性及体内分布等非临床研究，推进注册临床试验和产品临床转化，实现血红蛋白遗传疾病精准基因治疗关键技术突破和临床转化。

考核指标：完成开发具有自主知识产权的基因编辑器、高效碱基编辑器不少于 2 种；至少 1 项血红蛋白病基因编辑疗法产品获得 1 类药品注册证书；完成至少另外 1 种高发血红蛋白病的靶

点验证、脱靶研究及临床前安全性评价，经国家药监局批准开展药物临床试验。

关键词：血红蛋白病、造血干细胞、基因编辑

方向 9：活体生物药研究与关键技术开发

研究内容：针对肠易激综合征、化疗导致腹泻等临床急需适应症，开展创新活体生物药研发，围绕关键临床研究、非临床安全性评价、工艺开发及质量控制等关键环节，系统开展Ⅲ期临床试验及上市前关键技术研究；建立覆盖非临床评价、临床研究、CMC 开发及产业化生产的全流程技术体系，完善活体生物药工艺与质量标准，形成支持产品注册上市的关键技术平台，推动创新活体生物药临床转化与产业化应用。

考核指标：建立涵盖分离筛选、安全性评价、非临床研究等环节的新一代活体生物药技术体系；完成针对肠易激综合征、化疗导致腹泻等临床急需适应症的活体生物药研发，并获得 1 类药品注册证书。

关键词：活体生物药、胃肠道疾病

方向 10：小核酸成药关键技术研发

研究内容：针对高血压药物给药频繁，患者用药顺应性差，血压控制率低的难题，设计并开发针对高血压的长效 siRNA 创

新药，通过序列设计、化学修饰、递送系统优化延长给药间隔，平稳降压；开展新型 siRNA 创新药在高血压患者中的有效性和安全性评价，为 siRNA 高血压创新药研发提供临床证据支持；开发适用于 GMP 放大生产的 siRNA 创新药原料药生产工艺和制剂生产工艺，实现原料药和制剂商业化批量生产。

考核指标：申请发明专利不少于 3 项，其中获得发明专利授权不少于 2 项；获得原料药工艺验证报告和制剂工艺验证报告；获得临床前安全性研究报告；获得 1 个 siRNA 1 类药品注册证书，实现单次给药后对高血压患者靶蛋白的平均抑制率超过 90%并维持 48 周，实现 3 个月以上给药间隔，平稳降压。

关键词：小核酸药物、siRNA、高血压、绿色合成

方向 11：高质量原代细胞库建设及其在药物高效筛选中的应用

研究内容：针对肿瘤、自身免疫性疾病等重大疾病患者的原代细胞（包括原代肿瘤细胞、胃粘膜上皮细胞、气道上皮细胞等）体外长期稳定传代培养难的问题，研发基于高效智能预测与操作优化算法的细胞条件重编程技术，以该技术为基础建设中国人高质量原代细胞库，实现离体原代细胞体外长期传代培养且保持遗传性状和生物学功能稳定；基于该原代细胞库，实现治疗重大疾

病的药物高效筛选和创新药物研发。

考核指标：利用基于高效智能预测与操作优化算法的细胞条件重编程技术，实现多类原代细胞在体外可稳定传代不少于 100 代，且保持遗传性状和生物学功能稳定；完成不少于 10000 例中国人原代细胞库建设，涵盖肺癌、乳腺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌等高发肿瘤的原代肿瘤细胞，以及胃黏膜、气道等原代正常组织细胞，将原代细胞库应用于至少 10 家三甲医院的肿瘤和其他重大疾病治疗药物筛选；基于以上技术研发创新药，至少 1 项经国家药监局批准开展药物临床试验。

关键词：原代细胞库、AI 辅助的细胞条件重编程、药物高效筛选

方向 12：AI 赋能医院端全封闭细胞治疗制备装备开发与应用

研究内容：针对医院端细胞与基因治疗类型多、单批次量小、患者集中、即时制备需求迫切，以及多中心规范化应用缺乏标准化装备支撑等问题，开展全封闭、自动化、智能化、模块化细胞治疗制备装备关键技术攻关与应用示范；构建覆盖悬浮细胞（CAR-T、NK 等）与贴壁细胞（MSC、iPS 衍生细胞等）的通用模块化工艺体系，实现样本接收、细胞分离、激活培养、基因

修饰、扩增、收获制剂全流程封闭化操作；突破贴壁细胞多层细胞工厂培养与悬浮细胞动态培养工艺的兼容性，支持多样本并行处理；研发封闭式液路控制与一次性耗材集成技术，消除多工序转接中的开放操作风险，实现全流程无菌链接；研发关键参数在线采集与数字孪生技术，构建装备-工艺-细胞状态的实时数字映射；研发 AI 辅助工艺控制与无标记识别技术，实现基于深度学习的细胞形态、活率、汇合度识别和计数、微生物污染预警，形成“感知-决策- 执行”闭环；研发集全封闭、模块化可扩展的医院端智能制备系统，形成“样本接收-自动制备-过程监控-临床应用”闭环支撑能力，实现个体化精准治疗与规模化批量生产的有机统一。

考核指标：研制全封闭医院端细胞治疗制备装备 1 套，涵盖细胞分离、细胞分选、细胞培养、收获制剂等模块，支持至少 3 种细胞类型（含悬浮细胞：如 CAR- T 或 NK，贴壁细胞：MSC 或 iPS 衍生细胞）的制备；悬浮细胞（CAR-T）单批次处理量 $\geq 1 \times 10^8$ cells，贴壁细胞（MSC）单批次处理量 $\geq 1 \times 10^{10}$ cells；制备周期自体 CAR-T < 8 小时，自体 CAR-NK < 12 小时；贴壁细胞（MSC）从 P2 种子细胞至收获 < 10 天（含扩增周期），支持医院端“快速扩增+分批收获”模式；开发新型非病毒转染技术，

转染效率与活率均 > 80%，通量 $\geq 1 \times 10^9$ cells/h；围绕生物学效力、安全性、纯度等开展 AI 辅助细胞质量评价，在细胞纯度方面，实现贴壁细胞的活率、数量、汇合度和表面标志物预测误差 < 5%，在生物学效力方面，分别针对系统性红斑狼疮、糖尿病、新生儿坏死性小肠结肠炎，通过细胞形态学分析实现贴壁细胞的生物学效力指标（IDO1、TGF- β 、CXCR4）预测准确率 $\geq 85\%$ ，在安全性方面，微生物污染预警准确率 > 99%，提前预警时间 ≥ 12 小时（含贴壁细胞与悬浮细胞）；支持多批次并行调度与工艺自适应推荐，建立不少于 3 种细胞治疗产品医院端制备工艺包（含悬浮细胞、贴壁细胞）并完成验证；自体 CAR- T 细胞制备成本降至 10 万元/人份以下，贴壁细胞（MSC）单批次制备成本降至 5000 元/人份以下；在不少于 10 家三甲医院开展应用示范，支撑不少于 2 种细胞治疗产品（含至少 1 种贴壁细胞产品）制备验证；形成技术规范或团体标准不少于 1 项；申请发明专利不少于 10 项，其中获得发明专利授权不少于 5 项；标志性产品实现销售台数不低于 30 套，形成可复制、可推广的细胞治疗智能制造解决方案。

关键词：细胞治疗制备装备、即时制备、全封闭

方向 13：一站式细胞治疗生产装备技术攻关与应用

研究内容：针对细胞治疗生产装备依赖进口、工艺标准化程度低、质控依赖末端放行等瓶颈，开展一站式生产装备技术攻关与应用示范；围绕贴壁与悬浮两类细胞的制备工艺差异，研发集成化、封闭式、模块化的自动化生产系统，覆盖细胞分离、转导/转染、扩增、诱导、收获制剂等关键环节，实现细胞制备全过程自动化操作与在线监测，满足《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》对密闭系统生产、交叉污染防控及全流程追溯的合规要求；建立基于 AI 与大数据分析的生产系统，整合工艺参数实时监控、关键工艺风险预警与追溯等功能，实现从原料入库到药品制剂的全流程数字化管理；研发 AI 驱动的手机质量评价技术，包括无标记活率/汇合度识别、生物学效力预测、微生物污染提前预警等，实现从“末端放行”到“过程放行”的质控范式升级；研发区域中心间工艺参数互认、质量标准统一、数据接口互通等关键技术，形成涵盖工艺参数集、质量属性集、数据字典和审计格式的统一规范，使同一套生产装备在不同区域中心可实现快速部署与工艺转移，避免重复验证；通过硬件与系统的深度耦合，建立标准化、可复制、可互认的细胞治疗生产新模式，形成可复制、可推广的建设与运营解决方案。

考核指标：针对贴壁和悬浮细胞，分别建立符合 GMP 要求的细胞药物自动化生产系统各 1 套，单套悬浮细胞自动化生产系

统实现自体 CAR-T 细胞产品年产能 ≥ 3000 人份，兼容通用 NK 等悬浮细胞；单套贴壁细胞自动化生产系统实现年产能 ≥ 4000 人份，兼容异基因 MSC、iPS 等贴壁细胞；人工操作 ≤ 3 次，直接影响批次一致性的核心步骤（接种、换液、传代、收获、分装）均实现自动化；全生命周期数字化管理，实现原料入库到药品制剂的全流程电子追溯，数据完整性符合《药品记录与数据管理要求（试行）》；围绕生物学效力、安全性、纯度等开展 AI 辅助细胞质量评价，在细胞纯度方面，实现贴壁细胞的活率、数量、汇合度和表面标志物预测误差 $< 5\%$ ，在生物学效力方面，分别针对系统性红斑狼疮、糖尿病、新生儿坏死性小肠结肠炎，通过细胞形态学分析实现贴壁细胞的生物学效力指标（IDO1、TGF- β 、CXCR4）预测准确率 $\geq 85\%$ ，在安全性方面，微生物污染预警准确率 $> 99\%$ ，提前预警时间 ≥ 12 小时（含贴壁细胞与悬浮细胞）；系统支持模块化扩展，满足区域中心多管线并行生产需求；形成涵盖工艺参数、质量控制、数据接口的技术规范或团体标准 ≥ 2 项，新中心部署后工艺转移验证周期 ≤ 60 天；关键疗法的成本降至现有水平的 1/5 及以下；装备应用于不少于 3 个区域细胞智造中心，每个中心支撑不少于 2 条临床和商业化管线，累计支撑不少于 2 种细胞治疗产品制备验证；申请发明专利不少于 10 项，其中获得发明专利授权不少于 5 项；标志性产品实现销售套数不

低于 10 套（含多中心部署），形成可复制、可推广的区域细胞智造中心建设与运营解决方案。

关键词：一站式装备、工艺监控、细胞智造中心

浙江大学 0925A74