

2023 年度 STS 计划-黄埔专项 申报指南（生物医药组）

项目 1：mRNA 疫苗/药物关键技术及重要原辅料研发

（一）研究内容

1. mRNA 合成原料及工艺

mRNA 的结构一般包括 5' 端帽子结构 (m7G)，5' 非翻译区 (5' UTR)，编码蛋白的开放阅读框，3' 非翻译区和 3' 端的多聚 A 尾 (polyA tail)。5' 端帽子结构对于翻译的有效起始十分关键，而且 5' 端帽结构可以防止核酸酶降解 mRNA，提高 mRNA 的稳定性。早期生产的 mRNA 药物多采用合成帽子类似结构，制备简单，但由于可能掺入到相反的方向，利用这种帽类似物制备的 mRNA 翻译效率低下。另外在 mRNA 体外转录的过程中使用化学修饰核苷酸，比如 N1-Me-PseudoUTP，在进入体内时，可以避免先天免疫传感器的识别，降低免疫刺激，提高 mRNA 疫苗和药物的安全性。因此本项目将进一步研发优化 5' -帽类似物和修饰核苷关键原料；重组设计 RNA 聚合酶表达体系，建立大规模的 DNA 质粒制备系统和酶生物制造系统，并优化一锅法的 mRNA 体外 IVT 合成工艺。

2. mRNA 递送系统脂质辅料开发

由于裸露的 mRNA 直接进入体内极易被降解，因此 mRNA 疫苗领域的核心壁垒是有效安全的递送系统。本项目将构建自主知识产权的可离子化脂质库，并获得具有组织靶向性的脂质纳米颗粒（LNP）递送配方，并优化聚乙二醇（PEG）类似脂质原辅料，建立中试脂质类辅料反应系统。

（二）考核指标

1. mRNA 合成原料及工艺方面，研发 1-2 种高效的 5' -帽类似物，实现加帽率在 95%以上，实现 5' -帽类似物和修饰核苷关键原料国产化。建立 RNA 聚合酶表达体系，建立一套 300 升 DNA 质粒制备系统，建立一套 1000 升酶生物制造系统，获得高产率的一锅法的 mRNA 体外 IVT 合成工艺。

2. mRNA 递送系统脂质辅料开发方面，构建具有至少 100 个可质子化类脂分子的化合物库，合成不少于 20 种 PEG 类似脂质；筛选出自主知识产权的 2-3 个高效、安全、稳定的可以通过多种给药方式靶向肿瘤组织、免疫细胞等的脂质纳米颗粒（LNP）核酸递送系统；对优选的脂质类辅料进行合成工艺优化，建立脂质类辅料中试反应系统。

3. 申请相关发明专利 2-4 件，发表高水平论文 3-4 篇。

4. 培养人才 10-20 人。

5. 在项目期间，联合合作企业进行创新成果转化，执行期内完成销售 2000 万元，项目达产后年产值达 2 亿人民币。

项目 2：自动化 SPR 生物检测分析设备开发及产业化

（一）研究内容

针对目前国内 SPR 传感装置工程化欠缺，稳定性与可靠性较差，且 SPR 传感芯片尚未标准化，操作流程缺乏规范化等问题，研究内容将分为 5 个部分，一方面拟研究高灵敏、高通量、高特异性的 SPR 传感芯片与技术，另一方面，拟开展传感芯片、传感装置及自动化智能系统的高稳定性，高重复性，高可靠性研究，开发硬件模块、软件算法、操作流程的规范化与标准化，并实现自动化 SPR 分析仪器的产业化推广。

（二）考核指标

针对突发急性传染病的快速诊断需求，采用多学科交叉、多技术集成综合的研究方法，解决自动化多通道、高通量 SPR 传感技术问题，研制出灵敏度高、动态范围宽、样品需求量少、检测通道数多、检测速度快的 SPR 生化分析装置样机，在性能上可替代或超越国际先进的 GE Biacore 8000 SPR 仪器，提供样机可靠性测试报告，具体指标包括但不限于：

光谱范围：不小于 380-1100nm

检测灵敏度：<1 pg/mL

折射率灵敏度： 1×10^{-7} RIU

折射率范围：1.30 - 1.45 RIU

单样品检测时间：10 分钟
检测通道数：6 × 6 阵列
SPR 芯片可重复性：50 次
SPR 芯片特异性：交叉反应率 < 10%
单个进样体积：1~200 μL
单个流通池容积：40 μL
自动进样流速：1~100 μL/min
分析温度：4 ~ 40 °C
在线参考扣除：自动
基线漂移：< 0.3 RU/min
基线噪声：< 0.02 RU (RMS)
检测重复性：变异系数 (CV) < 5%

项目 3：基因药物调控元件的筛选及验证平台的建设及产业化

(一) 研究内容

建设应用于各特异组织器官及长度精简的基因药物调控元件的体内外筛选验证平台。该平台可应用于启动子、5' UTR 和 3' UTR 序列以及转录终止元件的筛选；通过该平台可筛选序列长度适中并具有适度表达或特异性表达活性的启动子序列，为靶向特定组织细胞的治疗提供更多选择，对推动基因药物产业化具有重要意义。

（二）考核指标

1. 建设针对启动子等调控元件的高通量改造和筛选的体内外技术平台。

2. 开发获得 3 个及以上针对关键组织器官如眼睛、耳朵、大脑和血液等的启动子序列。

3. 开发获得至少 9 个序列长度小于 1kb 的启动子元件；获得的启动子元件应用于 3-5 个客户项目或临床应用。

4. 项目实施预计产生的经济效益：企业可以提供 5000 万以上的相关订单金额；相关营业收入新增 4000 万元，其中新增出口创汇 400 万美元以上。

项目 4：正畸隐形矫治器高精度打印技术与装备的研发

（一）研究内容

通过本项目支持，解决以下关键技术问题：（1）通过高功率紫光半导体光源技术、高均匀度光源整形技术和放大倍率稳定的双远心光学成像技术的突破，结合精密控制技术，开发出高精度 3D 打印装备。（2）通过隐形矫治器专用柔性光敏树脂材料的开发，实现隐形矫治器紫光半导体激光直接 3D 打印成型；（3）开发隐形矫治器制备与成型工艺，制造满足临床需求的隐形矫治器；优化矫治力，提高临床表达效果。

（二）考核指标

1. 紫光半导体激光光源中心波长 $405 \pm 5\text{nm}$ 、连续输出功率 $\geq 2\text{W}$;

紫光经匀光系统后均匀度: $\geq 85\%$;

3D 打印设备光学精度优于 $5 \mu\text{m}$;

成型尺寸: 不小于 $100\text{mm} \times 100\text{mm} \times 50\text{mm}$;

最大成型速度: 不小于 $120\text{mm}^3/\text{h}$;

打印精度: 优于 0.03mm ;

3D 打印幅面 $\geq 100 \text{mm} \times 100 \text{mm}$ 。

2. 研发的专用柔性光敏树脂材料成型后须达到的性能指标:

指标: ①可见光波段的透光率 $\geq 80\%$; ②弯曲强度为 $70\text{--}85\text{MPa}$ 之间; ③弯曲模量为 2GPa 到 2.5GPa 之间; ④断裂伸长率 $\geq 15\%$; ⑤黏度控制在 $300\text{--}600\text{cps}$ 之间; ⑥玻璃化转变温度大于 45°C ; ⑦吸水率 < 35 微克/立方毫米。

性能: 生物相容性良好。成型后制品在唾液中化学性能稳定, 不与唾液中的酶和微量离子发生化学反应。

3. 3D 打印隐形矫治器的精度和性能满足临床需求, 成型误差 $\leq 100 \mu\text{m}$, 隐形矫治器成型时间 $\leq 60\text{min}$ 。

4. 研发新材料 1 种; 高精度 3D 打印装备一套; 申请发明专利 5 件; 发表论文 3 篇; 联合培养人才 3 名。

5. 项目完成后, 提供整机可靠性测试报告, 预计新增收益 10000 万元以上, 实现税收 1500 万以上。

项目 5：干细胞无血清培养基制备关键技术研究及产业化

（一）研究内容

无血清培养基是不需要添加血清就可以维持细胞在体外较长时间生长繁殖的合成培养基。无血清培养基的基本配方包括基础培养基及添加组分两大部分。

针对传统的干细胞培养基含动物血清或其他生物提取液，人体安全性低，及目前我国干细胞无血清培养基严重依赖于进口的状况，研发出具有完全自主知识产权，组分明确且原料完全国产化，适用于干细胞培养的无血清培养基。该培养基经多次实验筛选，优选基础成分及添加组分因子，经长期实践证明可显著促进细胞增殖，能长时间保持干细胞活性，使干细胞产品易于纯化，该无血清培养基达到国家临床级干细胞应用标准。

（二）考核指标

1. 开发的无血清培养基符合 GMP 的质量标准，批次间质量指标无显著性差异 ($P > 0.05$)，实现培养基原料来源 100% 国产化。

2. 制备的无血清培养基满足干细胞的批量培养，且经 15 次传代后仍保持干细胞的“干性”及分化为成 3 种功能性细胞（骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞）的能力。

3. 建立干细胞无血清培养基指标评价能力，申请团体标准 2 项。

4. 产业化后，将建立 50 万毫升/天的生产线 1 条，3000 平米包装生产车间、生产线 1 条。

5. 获得应用该培养基的高影响力文献 5 篇/年以上，申请相关专利 5 项以上。

6. 项目实施预计产生的经济效益：累计实现产值 15,000.00 万元，累计实现销售收入 12000 万元。

项目 6：针对病原真菌耐药菌株的高效诊断策略开发及应用

（一）研究内容

基于 CHIF-NET 从我国 29 个省级行政区的 96 家医院收集的菌株信息（2009-2019），念珠菌属和隐球菌属占比超过 70%，代表了我国病原真菌感染的主体，与此同时，大多数耐药菌株也出自上述两类菌属。针对病原真菌耐药菌株分子诊断策略设计中，耐药特征靶点供给缺乏，分子诊断策略效率低的问题。基于念珠菌属和隐球菌属病原体的实体菌株资源，比较耐药真菌与敏感菌株的多组学特征（基因组、转录组和表型组等），结合机器学习策略挖掘可高度指征耐药菌株的特征基因，满足分子诊断元件的源头供给需求。利用高敏、快速分子诊断策略【例如 Branch-DNA 技术（b-DNA）】，去除抽提纯化 RNA、PCR 扩增等步骤，降低分子诊断的时间消耗，实现对耐药特征基因的快速、通量检测，提升对耐药真菌的诊断效率。

(二) 考核指标

1. 发展基于组学数据的机器学习策略，实现指征真菌单药耐药和多重耐药高敏探针的有效鉴定。

2. 结合 Branch-DNA 技术和机器学习，针对我国高发病原真菌，至少自主设计 4 种关键目标探针（单药耐药）或探针组合（多药耐药），实现精准检测真菌 RNA 表达耐药， $AUC > 0.8$ ，形成检测试剂盒样品，可作为科研试剂应用，为后期产品注册及应用于临床奠定基础。

3. 项目周期内，实现精准 RNA 定量-在单孔中检测 20 个基因，不需要交叉反应；（项目周期后如果继续加大投入，开发升级后最终可实现精准 RNA 定量-在单孔中检测多达 80 个基因，不需要交叉反应）。

4. 为多重基因表达定量提供 1 套快速高通量解决方案，并应用于真菌识别及探讨抗真菌耐药的治疗方案。

5. 申请专利 2-3 项。

6. 社会效益：通过销售科研试剂、设计解决方案提供科研技术服务、基因检测服务等方式，在 10 家以上临床机构、检测机构、科研院所等单位开展应用。

项目 7：藻类天然产物在功效护肤品中的应用研究与开发

(一) 研究内容

1. 适宜高端护肤品功效成分开发的藻类物种资源筛选

与保藏，打造源头创新“芯片”。以我国独特、丰富多样的藻类资源为创新源头，通过藻种分离培养，筛选挖掘含有功效独特、安全无副作用的天然护肤成分的优质藻种资源，结合产物组分分析、结构表征和功效评价，挑选功效、感官性能俱佳其安全无毒的适配护肤品功效原料开发的藻类，并对相关藻种进行人工保藏，为新型高端化妆品开发储备藻类种质技术“芯片”。

2. 耦合碳减排的优质藻种培养及其功效产物的高效提取工艺研究。对所获得的优质藻种，分别建立符合国家“双碳”战略，能为生物资源的绿色可持续发展贡献力量的耦合碳减排藻细胞定向培养工艺，获得目标产物含量高、生物质产量高和生产成本低的优质藻类原料，在此基础上，以鲜藻为原料，结合酶工程、纳滤膜膜技术、固相纯化技术和常温常压脱色脱脂等新工艺，获得高品质的藻类功效成分，形成藻类培养-功效产物提取一体化的藻类护肤品原料的绿色高阶生产工艺。

3. 高端藻类功效护肤品研制与开发。在建立藻类功效原料高阶开发工艺的基础上，进一步以优质功效成分为核心成分，结合功效评价和复配技术，研制基于藻类天然功效产物的功能性护肤品组方，实现具有源头创新、功效和感官品质俱佳的高端藻类功效护肤品的开发与综合利用。

（二）考核指标

1. 构建化妆品藻种资源库一个，收集保藏具有化妆品功效产物应用潜力的藻种 300 株以上，筛选适宜化妆品功效产物开发的特色优质藻种 5 株以上。

2. 建立耦合碳减排的藻类功效产物定向合成新技术 1 项。其中，通过培养基理化参数和生物物理（紫外、电磁）处理新工艺定向提高目标产物含量，目标活性产物的含量提高 30%以上，富含目标活性产物藻类的生物质产率达到 10.0 g m⁻² d⁻¹（或 0.2 g L⁻¹ d⁻¹）；通过特有的多元互补絮凝新工艺低成本采收藻细胞，采收效率达到 90%以上；建立藻类功效产物的绿色高效制备新技术 1 项，其中，藻类功效产物提取效率达到 85%以上，产物的脱色脱脂工艺在常温常压下进行，产物的分离纯化工艺采用食品级复合材料的吸附工艺耦合纳滤膜工艺进行；获得具有保湿、抗皱、修复或舒缓等护肤功效的藻类功效产物 3-5 个，建立至少 1 种藻类功效产物的中/小试生产线 1 条；单批产能达到 1000 克以上。

3. 开发基于藻类功效产物的护肤品 4-6 个，带动产业销售收入超过 5000 万，新增税收 500 万；申请发明专利 2-3 件，发表高水平论文 3-5 篇。

项目 8：克里斯滕森属肠道细菌抗脂质代谢紊乱作用与活体生物药开发

（一）研究内容

开展克里斯滕森属肠道细菌菌株“性状与功能、生态与互作机制”研究，从分子水平、细胞水平和动物水平上揭示该属菌株治疗脂质代谢紊乱相关疾病的作用机制；扩大克里斯滕森属细菌菌株多样性，并基于性状和作用机制筛选新的减肥、降脂功能菌株。

完善活菌药物发酵与制剂批量制备生产工艺，建立符合中国 CDE 临床注册要求的活菌药物产业化生产线。

构建饮食诱导的肥胖、高血脂和 NASH 模型，开展克里斯滕森属细菌抗脂质代谢紊乱相关疾病药效评价。

完成克里斯滕森属肠道细菌在减肥、抗 NASH 等疾病的临床前研究并申报中国临床批件。

（二）考核指标

1. 分离 *Christensenella* 属细菌不少于 5 种，不少于 200 株；获得活性功能菌株不少于 3 株。

2. 建立活菌药物产业化生产线 1 条，实现活菌药物发酵与制剂批量制备生产。

3. 完成 1 种以上克里斯滕森属肠道细菌在 NASH 疾病的动物药效和安全性评价。

4. 获得一项中国临床批件，开展不少于 30 例患者的注册性临床研究。

5. 申请发明专利 1-2 项以上，发表 SCI 文章 1-2 篇。