**免疫力数字解码重大研究计划2023年度项目指南**

　　免疫力是人体抵御病原入侵，清除抗原性异物，监控及维系机体健康稳态的综合能力。免疫系统巨大多样性和复杂性是免疫力的关键基础，而传统研究模式未能系统揭示免疫力生成和演变规律。本重大研究计划旨在多角度阐明免疫力的科学内涵，全景式认知健康及疾病状况下人体免疫系统的运行机制，基于整体观念和复杂系统视角，通过融合数学、信息科学、生命科学和医学等理论与技术，以新研究范式破译免疫力密码，促进精准诊疗，服务于“健康中国”战略。

**一、科学目标**

　　基于高质量、标准化的免疫力大数据，开展人体免疫力整体性和系统性数字化解析与重构研究，揭示免疫力构成的生物基础、免疫力维持的关键特征和免疫力调控的普适规律，进而阐明免疫力的科学内涵；对免疫力进行定量化表征和数字化呈现，建立人群免疫力特征图谱，分析免疫力与衰老、疾病等重大生命健康事件的关系并阐释其内在机制和规律；开发基于免疫力数据的疾病风险预警、免疫力可视化和免疫力年龄测定等关键技术，建立个体和群体的免疫力档案，开展基于免疫力干预的健康维护及疾病防治新策略，形成未病先防、疾病早诊、预后评估、个性化医疗和健康管理新模式。

**二、核心科学问题**

　　（一）免疫力复杂系统的物质基础和动态规律。

　　针对免疫力复杂系统的高度多样性、时空动态性、多维交互性、自主适应性和模式记忆性等特点，采用动态化、跨尺度、多层次的全景研究新范式，以模型驱动和数据驱动相结合的研究方法，明确免疫力复杂系统的时空动态特征，阐明免疫力的组成要素、内在联系与变化规律等生物学内涵，揭示免疫力本质规律和深层运行机制。

　　（二）多模态免疫力定量表征及数字呈现。

　　建立不同免疫力表征状态的人群队列，获取并分析免疫分子和细胞的多样性信息，系统解析在分子、细胞、细胞间关联、器官、人群等不同尺度的免疫力数据，形成标准化的多维免疫大数据群，对多源、高维、跨尺度的免疫力数据进行耦合、重构与全景化表征，实现免疫力数字化呈现和量化评估，精准刻画免疫力肖像。

　　（三）基于免疫力解码的疾病诊疗与健康评估。

　　阐明重大生命健康事件的免疫力特征及其演变规律，获取重大疾病在器质性病变前的免疫力信号，设立基于免疫力解码的疾病分子分型、精准诊疗与预后评估标准，并整合传统医学证候辨识和“治未病”等理念与方法，构建疾病预警系统，及时评估健康状态并发现疾病早期隐患，为关键生命过程的免疫力干预提供理论依据。

**三、2023年度资助研究方向**

　　本重大研究计划拟聚焦我国高发病/高死亡率恶性肿瘤、自身免疫病等重大疾病以及健康人群，针对不同免疫状态，获取高质量、多维度、时空动态的免疫力大数据，建立相关基础数据设施和关键技术群，旨在阐明免疫复杂系统动态协同模式和时空交互规律。本计划拟设置培育项目和重点支持项目资助相关研究：

　　（一）培育项目。

　　围绕上述科学问题，以总体科学目标为牵引，立足研究范式创新，对于探索性强、选题新颖、前期研究基础较好的申请项目，将以培育项目的方式予以资助，具体研究方向如下：

**1. 健康状态免疫力特征与变化规律**。

　　围绕不同年龄阶段（如婴幼儿、青春期、成年、老年等），不同健康状态（如长寿、中医偏颇体质等），或特殊生活环境的人群，鼓励采用高通量多组学技术，采集生理状态下免疫细胞发育与新型细胞亚群、免疫识别与活化、免疫记忆与耗竭、免疫代谢与表观遗传等免疫力数据，丰富免疫系统可测量参数，延展免疫力大数据的覆盖维度，解码免疫行为并揭示深层规律，建立健康个体的免疫力档案。从免疫力维度表征机体的健康状态，实现人体免疫年龄及健康状态的数字判读。

**2. 重大疾病状态免疫力动态感知机制**。

　　针对我国高发病/高死亡率恶性肿瘤和自身免疫病等重大疾病，从分子、细胞、组织、器官、证候等不同尺度，分析疾病发生发展等关键环节的免疫特征信息，如免疫微环境、免疫调节与耐受、移植免疫排斥、免疫细胞及其亚群、肿瘤新抗原等，揭示免疫力时空变化与疾病演进过程之间的相关性和因果性，建立微观免疫力数值与宏观疾病表征之间的定量映射关系，阐明免疫力在重大疾病时空演变过程中的动态规律和机制。

**3. 免疫力量化表征及数字化呈现的新理论与新方法**。

　　建立从免疫细胞群和免疫分子等免疫载体数据中捕获用于量化免疫特征信息的新方法，发展诸如可解释机器学习等先进人工智能技术，对多源、高维、跨尺度的免疫力数据进行耦合重构，开发前沿计算模型和大数据解析算法，提取可以表征免疫力的多维信息，实现免疫力的数字化与全景化呈现。

**4.** **免疫复杂系统的时空动态特征**。

　　针对代表性疾病或免疫过程，基于复杂系统的视角，研究免疫力组成元件、关系集合、系统结构等关键要素，融合还原论、控制论、系统论等方法，定量研究免疫力的层次性、涌现性、动态稳定性、自主适应性等复杂系统特点，研究这些特点与免疫分子、细胞行为或证候表征等的映射关系，探究免疫复杂系统运行的主要特征、普适规律及深层机制，定量探索免疫力的科学内涵和生物基础。

**5.** **基于免疫力数字解码的重大疾病预警**。

　　围绕肿瘤、自身免疫病等重大疾病的“未病”状态，比对病变前后及健康人群的免疫力大数据，通过免疫检测新技术（如新组学技术、流式技术及其他可视化技术等）和免疫数据智能化分析新方法，挖掘疾病演进的特异免疫应答模式，鉴定可以表征疾病演进的免疫力信号，构建免疫力维度的疾病预警模型并验证其敏感性和特异性，从免疫力视角发现重大疾病的早期关键特征，实现重大疾病的早期精准诊断。

　　（二）重点支持项目。

　　围绕核心科学问题，以总体科学目标为牵引，立足研究范式创新，对于前期研究基础积累较好，特别是与本重大研究计划其它申请项目能够形成学科交叉、优势互补且共同对总体科学目标形成重要贡献的申请项目，将以重点支持项目的方式予以资助，具体研究方向如下：

**1. 免疫力大数据的标准化获取与深度挖掘**。

　　建立不同免疫状态如健康群体、自身免疫病（如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等高发病率类型）、恶性肿瘤（如肺癌、肝癌、结肠癌、胰腺癌等高发病/高致死肿瘤）等中国人群大样本队列，获取疾病不同阶段（如发生、发展、治疗前后等）的标准化数据，完善免疫力多维大数据收集的标准与规范，研发多尺度免疫力数据融合与分析的新方法，发现疾病发生发展等过程中的免疫力特征。

**2. 免疫组库等多样性特征的数字化呈现**。

　　建立TCR、BCR和MHC等免疫多样性大数据捕获新方法（如重轻链全长获取和功能性配对等），发展免疫组库大数据的编码规律深度挖掘、疾病关键特征提取、高维特征信息数据降维和多样性分子功能聚类等关键核心技术，基于多样性免疫特征量化表征人体免疫力水平，揭示免疫力多样性特征与疾病和健康的内在关联，刻画群体和个体免疫力数字肖像和时空图谱，从免疫组库视角揭示人体免疫力多样性的动态变化规律。

**3. 跨尺度免疫力大数据资源平台及关键技术**。

　　建立大规模人群队列免疫力数据管理的标准规范和共享机制，研发免疫力跨尺度、多源、多粒度大数据（不少于3种数据类型）汇交存储、审编处理和安全管理的关键技术，构建我国免疫力大数据资源创新平台（具备PB级能力），保障数据分级分类管理和安全共享利用，实现免疫力数字解码项目数据资源基础设施平台的高质量建设。

　　4. **跨尺度免疫力大数据耦合与中国人群群体免疫力特征解析**。

　　系统整合多中心多来源的数据，开展多尺度免疫力大数据耦合、分析等新方法研究，为多中心多来源的数据提供生信分析与验证等支撑；基于免疫系统的复杂多样性和免疫力的科学内涵，构建系统表征免疫力特征和规律的数学模型，实现免疫力的整体量化和全景化展示；提取能够表征群体免疫力的关键微观免疫数据和宏观人群特征，发展机器学习、神经网络等人工智能算法，研究不同种族、年龄、性别和体质等群体的免疫力多样性和差异性，创建中国人群免疫力特征图谱，开展基于免疫力干预的健康维护及疾病防治新策略及新措施研究，实现群体层面免疫力的健康监测与干预。

**四、2023年度资助计划**

　　2023年度拟资助培育项目20～25项，资助直接费用资助强度约为80万元/项，资助期限为3年，培育项目申请书中研究期限应填写“2024年1月1日- 2026年12月31日”；拟资助重点支持项目6～8项，资助直接费用资助强度约为300万元/项，资助期限为4年，重点支持项目申请书中研究期限应填写“2024年1月1日- 2027年12月31日”。

**五、申请要求及注意事项**

　　（一）申请条件。

　　本重大研究计划项目申请人应当具备以下条件：

　　1. 具有承担基础研究课题的经历；

　　2. 具有高级专业技术职务（职称）。

　　在站博士后研究人员、正在攻读研究生学位以及无工作单位或者所在单位不是依托单位的人员不得作为申请人进行申请。

　　（二）限项申请规定。

　　执行《2023年度国家自然科学基金项目指南》“申请规定”中限项申请规定的相关要求。

　　（三）申请程序。

　　1. 申请人应根据本重大研究计划拟解决的核心科学问题和项目指南公布的拟资助研究方向，自行拟定项目名称、科学目标、研究内容、技术路线和直接费用等。

　　2. 本重大研究计划项目实行无纸化申请，申请人应当按照科学基金网络信息系统中重大研究计划项目的填报说明与撰写提纲要求在线填写和提交电子申请书及附件材料。申请书提交日期为2023年9月27日- 10月9日16时。

　　3. 申请书中的资助类别选择“重大研究计划”，亚类说明选择“培育项目”或“重点支持项目”，附注说明选择“免疫力数字解码”，受理代码选择T03，根据申请的具体研究内容选择不超过5个申请代码。

　　培育项目和重点支持项目的合作研究单位不得超过2个。

　　4. 申请人在“立项依据与研究内容”部分，**首先明确申请对应本项目指南中的资助研究方向**，以及对解决本重大研究计划核心科学问题、实现本重大研究计划科学目标的贡献。

　　如果申请人已经承担与本重大研究计划相关的其他科技计划项目，应当在申请书正文的“研究基础与工作条件”部分论述申请项目与其他相关项目的区别与联系。

　　（四）申请注意事项。

　　申请人和依托单位应当认真阅读并执行本项目指南、《2023年度国家自然科学基金项目指南》和《关于2023年度国家自然科学基金项目申请与结题等有关事项的通告》中相关要求。

　　1. 依托单位应当按照要求完成依托单位承诺、组织申请以及审核申请材料等工作。在2023年10月9日16时前通过信息系统逐项确认提交本单位电子申请书及附件材料，并于10月10日16时前在线提交本单位项目申请清单。

　　2. 为实现重大研究计划总体科学目标和多学科集成，获得资助的项目负责人应当承诺遵守相关数据和资料管理与共享的规定（数据标准详见附件），项目执行过程中应关注与本重大研究计划其他项目之间的相互支撑关系。

　　3. 为加强项目的学术交流，促进项目群的形成和多学科交叉与集成，本重大研究计划将每年举办一次资助项目的年度学术交流会，并将不定期地组织相关领域的学术研讨会。获资助项目负责人须参加本重大研究计划指导专家组和管理工作组所组织的上述学术交流活动。

　　（五）咨询方式。

　　国家自然科学基金委员会交叉科学部三处

　　联系电话：010-62327096

附件

**数据标准**

　　所有产生的队列数据须有完备的个体临床信息及匹配的高通量组学数据。个体临床信息包括个体健康体检信息和疾病诊断、治疗、预后和随访等；高通量组学测序数据细分为基础型数据与拓展型数据。项目负责人必须提供所有样本的基础型数据，鼓励项目负责人根据实际情况使用创新免疫特征检测技术产生拓展型数据，进而从更多维度表征免疫力状态。项目申请书须描述样本数量及年度数据产生及提交计划，基础型数据及拓展型数据的样本数量与数据类型覆盖范围将被纳入评审和考核标准。

**一、样本收集要求**

　　肿瘤样本须有肿瘤组织、癌旁组织和血液样本。样本须有准确的病理信息，包括诊断、治疗、预后和随访等信息，要配备病理切片H&E染色结果，须用新鲜的组织提取细胞进行建库。样本须有冷冻的组织，若有剩余样本，须冷冻保存以供后期实验验证。其他疾病如自身免疫病等疾病样本根据疾病特点和检测手段取样，具体要求可参考肿瘤样本。要求如下：

**1. 样本采集标准**

　　1.1 组织标本：组织标本应尽量去除坏死组织、血渍污物等可能影响检测结果的成分，根据不同的研究目的进行OCT包埋、福尔马林固定、液氮速冻、组织解离等初步处理，以上步骤应在标本离体60分钟内完成。肿瘤标本应包括无坏死的肿瘤组织和癌旁组织，其他类型组织标本如淋巴结须选取有代表性的病变组织区域，组织标本的质量须至少满足基础型数据的实验需求；

　　1.2 外周血样本：按照不同的实验要求抽取相应量的外周静脉血标本，采集量须满足基础型数据实验需求。依据实验需要对样本进行离心、冻存等处理，血浆或血清的提取须在30分钟内完成，-80℃保存。其他相应操作如免疫细胞分选等应在抽取后12小时内完成。

　　2. **样本的质量控制**

　　2.1 肿瘤组织：肿瘤组织质量不低于0.5克，肿瘤样品纯度（肿瘤细胞核占比）不低于60%，肿瘤组织坏死率小于20%。全血样本体积大于5毫升。肿瘤组织须有病理切片以准确判断肿瘤组织和癌旁组织类型和组织学特征。其他组织要求参考肿瘤组织的质量控制标准；

　　2.2 血液样本：须无凝血和溶血等情况，如进行免疫细胞分选，每例分离出的PBMC数量应大于8×106，T细胞数量大于3×106，B细胞数量大于1×106，细胞存活率大于95%。

　　3. **样本的运输：**使用冰袋、干冰或者液氮进行组织样本及外周血标本的运输。

　　4. **样品的保存**：冻存于-80℃冰箱或者液氮中，须分装保存，不得冻融超过一次。

　　5. **样本必须注明详细的临床病理信息**，具体要求如下：

　　5.1受试者的可追溯唯一ID（如身份证号、住院号等）；

　　5.2 受试者的病理诊断、诊断时间、病理类型、病理分期（如TNM分期）、病理切片编号；

　　5.3 样本采集时间地点、样本采集方式（活检/手术切除等）、样本保存方式（冷冻组织、冰冻切片、石蜡切片等）、样本量（克、毫升）、样本纯度（肿瘤细胞核占比等）、组织坏死率；

　　5.4组织样本及血液样本所作检测名称、检测技术路径、质控报告（如有）。

**二、临床信息数据类型**

　　1.健康群体：可追溯唯一识别ID、性别、年龄、人种、民族、地区、血型、身高、体重、预防接种史、过敏史、恶性肿瘤家族史、免疫疾病家族史、感染疾病史、手术史、用药史、吸烟史、饮酒史等临床数据。

　　2.自身免疫性疾病及恶性肿瘤：除覆盖健康群体应收集的资料外，还应包括但不限于：实验室检查（初次诊断时）、影像学检查、病理检查、病理报告、治疗情况和预后情况等。

**三、高通量组学数据类型**

**1.基础型数据**

　　1.1外周血：

　　TCR-Seq、BCR-Seq、单细胞多组学检测技术（scRNA-seq、scATAC-seq、scTCR-seq、scBCR-seq）

　　1.2 组织样本：

　　TCR-Seq、BCR-Seq、WES（包括组织样本和对应个体外周血）、RNA-Seq、单细胞多组学检测技术（scRNA-seq、scATAC-seq、scTCR-seq、scBCR-seq）

**2. 拓展型数据**

　　具体包括但不限于：质谱流式细胞术（CyTOF）、多重荧光流式细胞术、多重免疫组织化学/免疫荧光（如mIHC/CyCIF/mIF/CODEX）、蛋白质组、表观组、代谢组、微生物组、单细胞空间转录组、全长转录组、全基因组DNA甲基化、cfDNA甲基化、cfDNA、cfRNA等数据

**四、基础型数据质控标准**

　　1. bulk TCR/BCR测序数据标准：外周血单样本clonotypes平均值不低于300,000种，组织样本clonotypes平均值不低于100,000种，单样本测序量不低于2Gbp （其中有效clonotype的定义为：能够组装出的全长氨基酸序列且不包含终止密码子，具有明确的胚系V和J基因ID信息，同时CDR3区域具有典型的保守序列）。

　　2. bulk RNA-Seq测序标准：DV200不低于50%，检测覆盖不低于50M reads。

　　3. WES测序标准：单碱基覆盖率不低于100X，检测盒覆盖不低于32MB。

　　4. 单细胞检测技术指标：

　　4.1 scRNA-seq：测序指标（有效barcodes不低于75%，有效UMIs不低于75%，RNA read Q30不低于65%）；细胞指标（单个样本细胞数不少于5000个，平均每个细胞的测序read pairs数大于20000，单个细胞基因中位数大于1000）；

　　4.2 scTCR-seq/scBCR-seq：平均每个细胞所测得的VDJ文库read pairs数不低于5000，RNA read Q30 不低于75%，有效barcodes不低于75%；细胞指标（3000-80000个细胞/芯片）；

　　4.3 scATAC-seq: 测序指标（测序read pairs不小于25000，有效barcodes不低于75% ，barcode Q30大于65%，read1/2 Q30大于65%，样本指数的Q30大于90%）；细胞指标（单个样本细胞数不少于5000个，高质量测序片段大于40%）。

**五、其他要求**

　　1. 申请人须严格遵守《中华人民共和国生物安全法》《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》等有关规定，并严格遵守医学伦理和患者知情同意等规范要求。涉及人类遗传资源研究的项目申请书中应提供所在单位或上级主管单位伦理委员会的审核证明（电子申请书应附扫描件），否则将不予受理。

　　2. 申请人须在申报书和任务书中注明所提供数据是否能达到附件要求的标准，否则不予受理。

　　3. 获资助项目须按附件要求进行相关科学数据采集，并将原始数据按要求上传至本计划指定的数据中心且作为年度考核重要依据。