

专 题

“十一五”国家高技术研究发展计划“重大疾病的分子分型和个体化诊疗”重大项目布局及实施情况分析

于振行¹ 王德平^{1*}

(中国生物技术发展中心 北京 100039)

摘要 简要分析了“十一五”期间国家高技术研究发展计划(“863”计划)“重大疾病的分子分型和个体化诊疗”重大项目的课题设置及实施情况。分别从本项目研究方向及课题设置、课题承担单位及研究人员结构、课题完成情况及所取得的代表性研究成果等方面进行了具体分析和归纳总结,供广大科技工作者参考。

关键词 “863”计划 分子分型 个体化诊疗 重大疾病
中图分类号 Q819

1 项目的总体目标和任务

1.1 总体目标

本项目的总体目标是逐步实现我国重大疾病防治的战略转移,从对疾病的晚期治疗推移至对疾病的早期乃至疾病发生之前的预防,力争在疾病分子分型或个体化治疗方面有某些“点”上突破,发挥示范和带动作用;以规范化临床队列的建立和标准化资源库的建设为主要内容,实现现代生物技术与临床相结合的“面”上的系统部署,开创我国分子医学新时代;显著提升我国临床诊疗的技术水平,为实现全面建设小康社会的宏伟目标奠定坚实的基础。

1.2 重点任务

本项目的重点任务:以肿瘤、心血管疾病、老年神经变性病、精神系统疾病、糖尿病和慢性肝病等为主要研究对象,以我国丰富的临床资源和“十五”建立的基因组等技术平台为基础,以现代生物技术与临床研究相结合为手段,重点开展五个方面的工作:(1)组建单病种临床研究多中心协作组,建立按照本项目统一标

准收集的具备完整临床资料、实验研究资料和组织及体液样本的单病种标本库和数据库,使之成为我国重要疾病资源的共享平台,为验证和开发相关临床诊断标记物和诊疗手段奠定基础。(2)充分利用我国在“十五”期间“863”计划所支持的“中华民族单核苷酸多态性研究及其与疾病关联分析”项目等所取得的成就,结合国际人类基因组单体型图计划(HapMap)工程的进展,使用目前国际上最先进的基于全基因组的SNP检测技术,开展某些疾病全基因组SNP及单倍型筛选,研发预测疾病发生风险生物芯片。(3)充分利用功能基因组学、蛋白质组学和生物芯片技术,分析和比较疾病和正常人群在先天遗传信息(SNP)和后天遗传改变的差异,并将这些分子遗传信息与疾病的生物学特性及临床症状、治疗反应、预后与转归进行综合分析,制定出这些疾病的分子分型标准,以弥补目前临床常规诊断的不足,使这些疾病的诊断从常规诊断进入到分子诊断的水平,为实现这些疾病的个体化治疗提供基础。(4)研究先天获得的药物敏感性相关基因的SNP,发现对相应的药物敏感或耐受规律,研究后天发生的一些与药物敏感性相关的基因突变,建立适合于临床快速高通量检测的生物芯片等新方法,用以预测对相应药物的敏感性。(5)研究和制定可用于指导临床实践的

收稿日期:2012-04-09

¹ 并列第一作者

* 通讯作者,电子邮箱:wangdeping@cncbd.org.cn

规范化、个性化综合治疗的方案,并推广于临床使用,力争获得国际公认。

2 项目的课题部署情况

根据研究目标,本项目分设两大类 14 个课题。第一大类,12 个课题针对肿瘤(肺癌、胃癌、食道癌、鼻咽癌、白血病)、心血管疾病(动脉粥样硬化)、老年神经变性疾病(老年性痴呆、帕金森病)、精神系统疾病(抑郁症和精神分裂症)、糖尿病和慢性肝病等,利用功能基因组学、蛋白质组学和生物芯片技术,分析和比较患者和正常人群在先天遗传信息(SNP)和后天遗传改变的差异,并将这些分子遗传信息与疾病的生物学特性及临床症状、治疗反应、预后与转归进行综合分析,制定出相关肿瘤的分子分型标准,为实现该疾病的个性化治疗提供理论和技术保障。第二大类,2 个课题作为项目中其他疾病研究做技术支撑的课题,通过广泛调研,并参照国际标准,制定出本项目内统一的临床标本(含组织和体液)收集和管理规范,研发符合国际标准、基本格式统一、体现单病种特点、课题组内各单位可以通过网络共享的临床及实验数据库,并为各课题组提供生物信息方面的技术支撑。

2.1 课题经费支持强度分布情况

本重大项目按具体研究内容共设立 14 个相对独立的课题,其中 1000 万元以上的课题 9 项,课题经费占项目总经费的 88.2%,500~1000 万元的课题 3 项,经费占项目总经费的 10.5%,100~500 万元的课题 2 项,经费占项目总经费的 1.3%,如表 1。

表 1 课题经费分布情况统计表

Table 1 The list of fund arrangement

经费支持强度	课题数量	课题数所占比例	经费所占比例
100~500 万元	2	14.3%	1.3%
500~1000 万元	3	21.4%	10.5%
1000 万元以上	9	64.3%	88.2%
总计	14	100%	100%

2.2 课题依托单位分布情况

按课题依托单位性质来看,课题分布主要集中于医学类高等院校及附属医院、科研院所,14 个课题的承担单位中有 8 所大学、5 个科研院所和 1 家企业,具体课题及研究经费情况如图 1,高等院校及其附属医院是本项目研究的主导力量。

按地域分布情况来看,课题承担单位涉及 4 个省(市),主要集中于北京和上海,其中北京市课题数 8

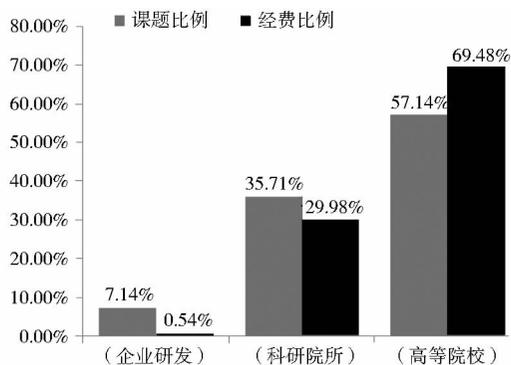


图 1 课题依托单位与经费分布

Fig. 1 The percentage of topic institution and fund

项、上海市 4 项、广东省和山东省各 1 项。

2.3 课题组长和参加人员构成情况

为确保项目研究任务的完成,课题立项时遴选了具有良好的教育背景和长期从事医学生物学研究的教授级研究人员作为课题负责人,他们长期坚持在临床医学和基础医学研究工作的第一线,在科研积累、精力和经验方面处在人生的高峰期。各课题的固定研究人员多为近年回国和国内毕业的博士研究生,具有较强的科研实力,具体固定研究人员结构比例如图 2,中青年科技工作者依然是本领域的中坚力量。

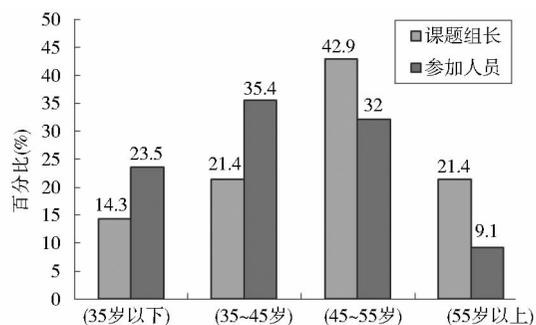


图 2 课题组长及参与人员年龄结构分布

Fig. 2 The age structure of main researchers

本项目实施期间除课题承担单位的固定研究人员外,还有众多协作单位和其他研究人员为本项目作出了大量工作和突出贡献,共涉及有 65 所高校、科研院所和企业的共计 1 167 名科技人员参加研究,其中女性科技工作者 518 人,研究人员中具有高级职称 452 人,具有博士学位 437 人。项目实施过程中也锻炼和培养了一大批本领域的专业研究人才。

3 项目执行情况

3.1 项目总体完成情况

经过项目组近5年的努力,在单病种、多中心临床研究队列建立和生物样本规范化采集;利用基因组、蛋白组和生物信息学技术,在包括肿瘤在内的几类严重危害我国人民健康的多基因复杂性状疾病分子分型与个体化诊疗,开展了较为系统性的研究工作并取得了实质性进展;建立诊疗规范或技术指南10项;形成具有转化医学能力的特色专科研究基地10个、研究团队10个。

项目实施期间,共发表学术论文607篇(其中被EI、SCI收录的450篇),出版专著37部;申请发明专利154项(其中国外发明专利7项),获发明专利授权38项(其中国外发明专利3项);起草编写国家技术标准和行业技术标准3个;获国家最高科学技术奖特等奖1项,国家科技进步一等奖1项,国家科技进步二等奖3项,国家技术发明二等奖1项,获省部级一等奖4项,二等奖1项;实现科技成果转化6项。

3.2 项目取得的重要进展

3.2.1 建立单病种多中心临床研究队列和标准化生物样本库及信息系统 已制定肿瘤生物样本(包括肿瘤组织和血液)的采集及操作规范,并在项目内实施、推广和不断完善。包括胃癌和白血病在内的多个病种,建立了全国多中心临床研究队列与协作网络,实现了在国际公认的临床研究数据库上进行登记,并根据要求更新;组建了临床研究协作组,作为今后临床研究和推广的平台。优化和完善了分子诊断和分型技术平台,完善了多中心临床和实验数据库标准化管理体系。

已完成了标本管理平台、病历管理平台、科研数据管理平台、分子网络注释系统4个平台以及平台之间的相互关联研发。白血病多中心临床和实验数据库标准化管理体系数据库,网址为www.863blood.com.cn,可以随时登陆并更新数据。研发了《白血病临床信息管理系统》和《血液病样品库管理系统》,分别录入的样本数为1030个和18534个。胃癌综合治疗临床方案的优化和研究队列的建立及资料数据化管理,初步实现了在国际公认的临床研究数据库(www.clinicaltrials.gov)上进行登记,登录ID为NCT00591045(<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00591045>)。针对提高胃癌综合治疗疗效的关键因素,包括根治性手术的质量、辅助化疗的效果等,以规范临床诊疗过程;组建中

国胃癌临床研究协作组(Chinese Gastric Cancer Collaborative Group, CGCCG),作为今后临床研究和推广的平台。该研究拓展为有全国29家单位参加的临床研究。临床队列治疗后的生存情况尚在随访之中;执笔制定卫生部胃癌诊疗规范以及NCCN胃癌诊疗指南中国版。首次提出中国胃癌病理学诊断建议,制定了肿瘤生物样本采集规范(项目与行业标准试行版)。

建立了十类重大慢性疾病的生物样本和临床资料数据库,重点采集用于分子分型研究的样本和整理相关的临床资料,初步实现了信息化管理。这是一项基础性的工作并具有重要的战略意义,目前已完成各类样本采集近10万人份,后续的收集和整理工作还将延续,不断完善。

3.2.2 识别与优化出一批重大疾病SNP/SNV和分子标志谱/物 项目组采用全基因组SNP分析鉴定出一批疾病易感基因,建立了PD遗传家族性基因SNP检测平台^[1]和AD遗传家族性基因检测平台。通过1600例散发性鼻咽癌和2000例健康对照研究,发现了除公认的MHC区域以外的2个新基因位点与鼻咽癌的发病风险高度相关^[2],并率先利用新一代DNA测序技术对两例鼻咽癌病人肿瘤基因组进行测序,发现鼻咽癌患者中存在大约30个基因点突变,可能与其致癌有密切关系^[3]。在急性淋巴细胞白血病研究(ALL)方面,根据ALL的基因芯片监控聚类分析结果,筛选出62个与临床亚型密切相关的特征基因,能准确地将儿童ALL分成7个亚型^[4]。

心血管疾病的分子分型与个体化诊疗研究小组在1323个病例和1057个对照样品中针对于116个基因的936个位点所进行的SNP关联分析发现,ITGA2基因中的一个重要SNP位点与中国人冠状动脉粥样硬化存在显著相关。糖尿病分子分型和个体化诊疗课题组在1047例2型糖尿病患者及1019例正常对照者中进行病例对照研究中,发现ADAMTS9基因的rs4607103位点的等位基因频率在2型糖尿病组和非糖尿病对照组存在显著性差异,KCNQ2和MTNR1B基因的变异可能是糖尿病和胰岛素B细胞功能相关的标志物。

通过系统分析整理临床病理信息完整、胃癌石蜡标本1143例,具有随访结果的788例,梳理清晰了胃癌组织学分型的特征与不同组织学分型标准之间的对接转换标准;统一了本项目胃癌组织学类型的WHO和Lauren分型标准,为资源和数据的整合奠定了重要的

基础。通过系统的比较分析,明确了 WHO 组织学分型、分级及 Lauren 分型与临床预后生存的关系,提出修整意见和方案,并验证了所制定的胃癌病理学分型建议的临床指导性意义^[5],为推进我国胃癌分子分型的研究奠定了基础。明确了巨噬细胞和调节性 T 细胞的共浸润可作为进展期胃癌的独立预后判断标志物,N-ratio(阳性淋巴结/送检淋巴结数)可作为采取 D2 根治术的胃癌患者的预后判断指标,具有临床指导意义。

确定 MMP11、IPO38、MGs 是一组可用于血清学检测的肿瘤分子标志物,其敏感性和特异性优于现有生物标志物^[6-7]。建立与优化 ARRAY-ELISA 技术,系统鉴定了该技术所需要的 12 个胃癌相关的血清肿瘤标志物并进行了抗体的制备。采用自主研发的抗体制备的第一个由 6 个标志物组合的 ARRAY-ELISA 试剂盒雏形已具备并开始设计临床前报批试验研究。

细胞周期调控异常是肿瘤的主要生物学特征之一,克隆并鉴定出一个新的基因 p42.3,确定其呈现细胞周期依赖性表达^[8]。进一步的结果提示 p42.3 的表达水平高峰可能在早 G1 期并可能与肿瘤细胞持续进入周期和快速增殖相关。该蛋白具有胚胎发育早期表达、成年正常组织不表达、肿瘤中高表达并呈现细胞周期依赖性表达的特征。进一步成功制备的高特异性单克隆抗体,可用于免疫组化(IHC)分析,已确定 P42.3 蛋白在胃癌组织中阳性率为 69.34% (435/627),明显高于癌旁配对正常组织 23% (95/413),同时确定在部分癌前病变组织(IM 和 DYS)中有过量表达,而在正常组织中为阴性表达,提示该基因异常表达可能是肿瘤较特异的分子标志物,具有进一步研究开发的价值。

食管癌分子分型和个体化诊疗课题组鉴定了 6 个食管癌早期诊断的候选分析标志物,获得了 29 个可用于食管癌诊断的血清自身抗体标志物,其敏感性和特异性均超过 85%。鉴定出与临床分期相关的潜在分子标志物 7 个,与淋巴结转移相关的潜在分子标志物 15 个,发现与食管癌患者不良预后相关的潜在分子标志物 18 个,与食管癌良好预后相关的潜在分子标志物 2 个。得到含 11 个蛋白的食管癌最佳诊断标志物谱,研发的 FISH 探针具有临床应用价值。

3.2.3 研发重大疾病早期诊断、预后判断和指导临床治疗的试剂盒、生物芯片和方法 在分子标志谱/物鉴定和临床评价的基础上,研究开发了用于疾病风险预测、早期诊断、预后判断和指导治疗的临床检测方法和试剂盒,其中处于临床报批前的 6 个,已经上报 SFDA

审批的 2 个,获得临床批件的 1 个,能够同时检测 6 项肿瘤标志物的微阵列-酶联免疫检测试剂盒 Array-ELISA 已获得专利授权,并完成临床报批工作。

食管癌分子分型和个体化诊疗课题组建立了食管癌血清小分子肽诊断模型,建立的食管癌预后预测模型,初步实验结果显示预测的敏感性为 87%,特异性为 70%,总的预测准确率为 82.6%。胃癌预后的分子预测模型,采用 k-TSP 算法分析胃癌的 miRNA 表达谱数据,鉴定出 4 对(8 个)用于区分胃癌复发风险的 miRNA 标志,通过 SVM,RF 及 KNN 验证结果显示第 1 号特征标志组合(hsa-miR-375 和 hsa-miR-142-5p)分类准确率可达到 87.5%。

心血管疾病的分子分型与个体化诊疗课题组研发了利用层粘连蛋白基因和分化簇 36 基因多态性检测冠心病的试剂盒,和利用细胞粘附相关蛋白基因检测冠心病易感性的试剂盒,以及血管细胞间粘附与冠心病发生的检测试剂盒。此外,该研究组还研发了冠状动脉粥样硬化预防检测芯片。

老年神经变性疾病的分子分型和个体化诊疗课题组绘制了中国人 PD 和 HGMD 报道的 parkin、PINK1、DJ-1 基因的致病突变谱,已制作老年神经变性疾病基因诊断芯片和诊断 parkin、PINK1、DJ-1 基因外显子重排突变的 MPLA 试剂盒,进行突变分析。为了达到临床前期和早期 PD 和 AD 病人的临床诊断的目的,老年神经变性疾病的分子分型和个体化诊疗课题组研发了检测血液中总的 α -Syn 的 ELISA 试剂盒,其特异性、敏感性和总符合率分别为 73.4%、75.8% 和 74.1%。

急性白血病的分子分型和个体化诊疗课题组根据 ALL 的基因芯片监控聚类分析结果,筛选出 62 个与临床亚型密切相关的特征基因,能准确地将儿童 ALL 分成 7 个亚型,并在 Phalanx 芯片平台上,建立了 90 个基因的小芯片,该芯片对儿童 ALL 进行亚型分类的准确度在 93% 以上。

肺癌预后的分子预测模型,初步建立了一个针对疾病预后的分子预测模型,通过另外一组独立的肺癌样本对此模型进行了评估,发现该分子表达模型具有较好预测原发性肺癌预后的能力。并成功研制了含有 67 个肿瘤标志物抗原蛋白质芯片,在肺癌患者和正常人血清中进行了筛查。目前已完成 270 份血清(肺鳞癌、肺腺癌和正常血清各 90 份)的 CT 抗原芯片的筛查工作,数学模型正在构建中。

胃癌预后的分子预测模型进一步确定 HER2 在胃癌组织中的表达状态及其临床病理学意义,对 718 例胃癌病例的 HER2 状态进行了 IHC 和 FISH 检测,总的阳性率为 9.6%。依据基因表达谱提供的信息,确定 Slug 和 E-cadherin 的表达与胃癌的临床病理分化程度的关系,对 486 例胃癌病例的 Slug 和 E-cd 的表达进行了检测,发现 Slug 在胃癌组织中的表达与患者年龄、肿瘤发生部位、大小、浸润深度、WHO 组织学分型分级、Lauren 分型、淋巴结转移情况和 TNM 分期有关。多因素生存分析显示 Slug 与 pN、TNM 分期为胃癌的独立预后因素。

通过三个中心合作,系统鉴定了金属硫蛋白 2A (MT2A)在胃癌患者中的临床生物学意义,汇总了 1000 例石蜡包埋组织样本,包括 171 例正常胃黏膜样本,118 例肠化生胃黏膜组织和 711 例胃癌组织,结合患者的临床病理资料,确定 MT2A 在胃黏膜恶性病变过程中其蛋白表达水平逐渐降低,其下调与胃癌患者的预后不良密切相关($P < 0.001$),结合传统的胃癌分型和临床病理资料,MT2A 阳性患者的预后生存状态显著优于 MT2A 的阴性患者。在临床意义方面,确定 MT2A 和 I κ B- α 可以作为胃黏膜屏障的保护因素,同时 MT2A 和 p-I κ B- α 可以作为预后独立的风险评价指标,结合 MT2A 与 I κ B- α 或 p-I κ B- α 作为胃癌患者的预后分子标志物,尤其是中晚期患者的预后评价有着潜在的临床应用价值。

3.2.4 个体化靶向治疗药物的研究与临床试验 急性白血病的分子分型和个体化诊疗课题组研制的冬凌草甲素前药,已经参照美国 0 期临床试验的概念展开应用冬凌草甲素前药治疗 M2b 急性髓细胞白血病的研究,申请进行“治疗复发/难治 M2b 急性髓细胞白血病患者”的前期临床试验。另外,课题组还建立了以高三尖杉酯碱为主的标准化综合化治疗方案治疗 AML 的临床研究。砷剂治疗 APL 的分子药理学研究表明,融合蛋白 PML-RAR 和野生型 PML 蛋白是砷直接作用的药物靶点^[9]。

老年神经变性疾病的分子分型和个体化诊疗课题组已完成 AD 早期诊断显像分子探针¹⁸F-AV45(显示 A β 斑块)和 PD 的分子探针¹⁸F-AV133(显示 VMAT2)的合成,完成猴大动物实验;已建立药物的标准并经药检所检验符合国家药典的相关规定显像的评价标准,已申报专利。研制的 Trodat-1 冻干品药盒及其 ^{99m}Tc-trodat-1 注射液制剂是一种新型诊断药物,目前正处于

临床前研究阶段,有很大的应用价值。

索拉非尼联合顺铂及 5-氟尿嘧啶治疗一线晚期鼻咽癌患者的 II 期临床研究进入结束阶段,已经取得索拉非尼在结合化疗治疗鼻咽癌时可能具有抗肿瘤血管生成的临床证据。另外还开展了鼻咽癌骨转移患者接受吉西他滨二线治疗的 II 期临床试验。

3.2.5 疾病分子分型标准和指导临床实践的规范化综合诊疗方案 上海交通大学医学院附属瑞金医院课题组制订了《急性白血病诊断和分型技术平台技术规范手册》,是迄今为止国内急性白血病诊断、分型专项技术最全面的总结和规范手册,已在 16 家单位推广应用。并联合应用全反式维甲酸/三氧化二砷治疗 85 例初发急性早幼粒细胞白血病(APL),中位随访期为 70 个月。80 例(94.1%)患者获得完全缓解。ATRA/ATO 治疗初发 APL 患者具有长期的高效、低毒性,提示可作为初发 APL 的一线治疗方案。经过 20 年的努力,已经使得 APL 治疗的长期生存率达到 94.7%。

中国医学科学院血液病研究所血液病医院/浙江大学血液病研究所牵头以高三尖杉酯碱为主的标准化综合化疗方案治疗 AML 项目,目前已有 467 例病人入组,其中 HAA 方案入组 177 例,HAD 方案入组 143 例,DA 方案入组 137 例。初步总结显示以高三尖杉酯碱为主的标准化综合化疗方案治疗(HAA)的完全缓解率达到 72.2%,高于 HAD 方案和 DA 方案的 64.8% 和 54.1%。

北京肿瘤医院胃癌的分子分型和个体化诊疗课题组经过国内 9 家医疗机构的病理学和肿瘤学工作者广泛学术交流和讨论,重点讨论胃癌病理学分型与诊断标准,提出“胃癌病理学分型与诊断标准的共识意见”并按照 WHO 和 Lauren's 分型和“上海共识”标准重新分型了 1272 例胃癌样本,并已制备了拥有 744 例样本的组织芯片用于标志物的鉴定和评价。这一共识的提出对于统一和规范国内多数单位对胃癌的临床诊断和病理分型化,特别是提出适用于指导临床治疗与预测预后的胃癌分子分型方案具有重要的意义。

4 小结

在重大疾病的研究方面,我国的整体水平与国际上有着一定的差距。通过本重大项目的实施强化了各承担单位和协作单位资源整合、技术集成和优势互补。建立了临床与基础一体化的研究队伍,完善了以科学问题和关键任务驱动的研究队列建立、生物样本采集

和分子标志谱鉴定与临床评价的课题运行和协调管理模式,取得了一批具有重要意义的研究成果。项目在实施过程中,积极推动参与国际肿瘤基因组研究协作(ICGC) 研究计划,及时启动了胃癌肿瘤基因组的研究工作并代表中国肿瘤基因组研究协作组(CCGC) 参与国际合作。并建立了与高新技术企业较为稳定的合作模式,特别是在基因组和蛋白质组学研究领域保持其拥有技术的先进性,在抗体制备方面具备技术开发的系统性和潜在的产业化能力。

参考文献

- [1] Duan X, Yue W, Liu L, et al. Single-nucleotide polymorphism (SNP) genotyping using cationic conjugated polymers in homogeneous solution. *Nat Protoc*, 2009, 4(6) : 984-991.
- [2] Li D D, Wang L L, Deng R, et al. The pivotal role of c-Jun NH₂-terminal kinase-mediated Beclin 1 expression during anticancer agents-induced autophagy in cancer cells. *Oncogene*, 2009, 28(6) :886-898.
- [3] Huang P Y, Hong M H, Zhang X, et al. C-KIT overexpression and mutation in nasopharyngeal carcinoma cell lines and reactivity of Imatinib on these cell lines. *Chin J Cancer*, 2010,29(2) :131-135.
- [4] Fu J F, Shi J Y, Zhao W L, et al. MassARRAY assay: a more accurate method for JAK2V617F mutation detection in Chinese patients with myeloproliferative disorders. *Leukemia*, 2008, 22(3) :660-663.
- [5] 于颖彦, 吕有勇. 胃癌病理分型和诊断标准的建议. *中华病理学杂志*, 2010, 39:266-269.
Yu Y Y, Lv Y Y. Advice on molecular diagnostics and individuation treatment of gastric cancer. *Chin J Pathol*, 2010, 39:266-269.
- [6] Hao Y, Yu Y, Wang L, et al. IPO-38 is identified as a novel serum biomarker of gastric cancer based on clinical proteomics technology. *J Proteome Res*, 2008, 7(9) :3668-3677.
- [7] Yang Y H, Deng H, Li W M, et al. Identification of matrix metalloproteinase 11 as a predictive tumor marker in serum based on gene expression profiling. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(1) :74-81.
- [8] Xu X, Li W, Fan X, et al. Identification and characterization of a novel p42.3 gene as tumor-specific and mitosis phase-dependent expression in gastric cancer. *Oncogene*, 2007, 26(52) :7371-7379.
- [9] Zhang X W, Yan X J, Zhou Z R, et al. Arsenic trioxide controls the fate of the PML-RARalpha oncoprotein by directly binding PML. *Science*, 2010, 328(5975) :240-243.

Analysis of Molecular Diagnostics and Individuation Treatment Aiming at Serious Diseases Topics in “Eleventh Five-Year Plan” National High Technology Research and Development Program

YU Zhen-hang WANG De-ping

(China National Center for Biotechnology Development, Beijing 100039, China)

Abstract A brief analysis about National High Technology Research and Development Program (863) molecular diagnostics and individuation treatment aiming at serious diseases topics in “Eleventh Five-Year Plan” was given. The details about topics plan, institutions carrying out the topics and representative research results were presented, maybe these informations are useful to scientific and technical workers.

Key words National High Technology Research and Development Program Molecular diagnostics Individuation treatment Serious diseases