

• 計畫中文名稱	化學激素受體 CXCR4 和 CXCR6 在以分子標靶治療鼻咽癌的角色---分子研究及臨床應用		
• 計畫英文名稱	The Role of Chemokine Receptor CXCR4 and CXCR6 in Molecular Targeting in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma (NPC)---Molecular Studies and Clinical Application		
• 系統編號	PC9508-1669	• 研究性質	應用研究
• 計畫編號	NSC95-2320-B038-021-MY3	• 研究方式	學術補助
• 主管機關	行政院國家科學委員會	• 研究期間	9508 ~ 9607
• 執行機構	台北醫學院醫學系		
• 年度	95 年	• 研究經費	1150 千元
• 研究領域	基礎醫學類		
• 研究人員	陳志榮,徐志宏		
• 中文關鍵字	鼻咽癌；化學激素受體；PI3K/Akt；分子標靶治療 (Molecularly targeted therapy)		
• 英文關鍵字	Nasopharyngeal carcinoma；Chemokine receptors；PI3K/Akt；Molecularly targeted therapy		
• 中文摘要	<p>鼻咽癌是台灣地區常見的頭頸部惡性腫瘤之一。放射線治療仍然是鼻咽癌的主要治療方式，但近年來，化學治療在鼻咽癌治療上已愈來愈重要，對於初期局限性的鼻咽癌患者，合併化學治療及傳統的放射治療可大大地提高此類病患的長期存活；至於轉移性的鼻咽癌患者，化學治療原本即是首選的治療方式。但治療藥物的毒性和腫瘤能迅速出現抗藥性，卻經常使化學治療無法順利投予，導致鼻咽癌病患的治療效果無法持續。所以，如何開發具有「好的治療指標(therapeutic index)」的嶄新治療策略，是未來更進一步改善鼻咽癌病患治療的重要課題。「分子標靶治療(Molecularly targeted therapy)」近年來已逐漸成為癌病治療學的新典範。相較於傳統的化學治療，分子標靶治療的藥物能較選擇性地攻擊或抑制癌細胞中重要的分子或訊號傳遞路徑，因而能在不引起正常細胞毒性下達成治療的目標。此一嶄新的治療策略，已成功地運用於多項癌症的治療，例如：慢性骨髓性白血病、胃腸道間質瘤(Gastrointestinal stromal tumor, GIST)、乳癌、肺癌及大腸直腸癌等，而且藥物的種類及適用的腫瘤，也在快速地增加中。然而，分子標靶治療在鼻咽癌的運用，除了曾利用抗-EGFR 單株抗體(此項試驗的結果並不理想)的初期臨床報告外，並沒有太多進展。過去一年我們的研究已證實鼻咽癌腫瘤細胞會高度表現細胞激素受體—CXCR4 和 CXCR6，而 CXCR4 會活化腫瘤細胞的 PI3K/Akt 表現，目前已知 PI3K/Akt 是細胞內調節細胞存活、細胞週期運行及細胞生長十分重要的訊息傳遞路徑，因為 PI3K/Ark 在腫瘤細胞中的重要性，因此成為發展新的抗癌藥物的重要標的。我們已初步在體外培養細胞系統中，証實抑制 PI3k/Akt 可以抑制鼻咽癌細胞的生長；而且我們也進一步證實抑制 PI3K/Akt 後，可以</p>		

提高鼻咽癌腫瘤細胞對許多不同的化學治療藥物所引起的細胞毒殺作用。此一初步觀察的分子機轉，及其臨床應用性，仍有待進一步探討。本研究計畫預定完成的目標如下：(1)探討 CXCR4 和 CXCR6 在鼻咽癌腫瘤細胞被活化後，在細胞內透過哪些信息傳遞路徑，活化哪些與腫瘤細胞生長、分化和轉移有關的基因，尤其是 NF- κ B 相關的上下游基因的活化情形，以進一步瞭解 CXCR4 和 CXCR6 影響鼻咽癌生物行為的分子機轉。(2)闡明在以專一性高的分子抑制藥物在鼻咽癌腫瘤細胞抑制 NF- κ B 上游相關基因，尤其是 PI3K/Akt 後的「抑制細胞生長」及「提昇化療藥物敏感度」等作用，其關鍵的分子機轉，我們將分析 Akt 下游已知的各個訊息路徑，如 p53/Mdm2、mTOR、Bad、forkhead transcription factors 及 NF- κ B 等，在兩項作用上的重要性。(3)確認在鼻咽癌病患組織上，Akt 及上述研究發現的重要分子表現的顯著性，本研究將針對一組鼻咽癌患者病理檢體，進行 Akt 及上述研究發現的重要分子表現的分析，並做臨床病理的相關性研究。我們預期，此一研究將有助釐清 CXCR4 和 CXCR6 在以分子標靶治療鼻咽癌和抑制 PI3K/Akt 在鼻咽癌細胞具療效的分子機轉，而且也將提供未來運用「組合式分子標靶治療」治療鼻咽癌病患的理論基礎。

• 英文摘要

查無英文摘要