• 計畫中文名稱	利用聚合載體對角膜上皮細胞受傷進行間質抗凋亡基因之傳遞		
• 計畫英文名稱	Anti-Apoptoic Gene Delivery on Stroma after Cornea Epithelium Debridement by Polymeric Micelles		
• 系統編號	PC9508-1662	• 研究性質	應用研究
• 計畫編號	NSC95-2320-B038-014	• 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	台北醫學院藥學系		
• 年度	95 年	• 研究經費	145 千元
• 研究領域	藥學, 生物技術		
• 研究人員	廖嘉鴻,張淑芬		
• 中文關鍵字	--		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	一般眼角膜創面受損(cornea epithelial debridement, CED)，常發生在利用 雷射或光子矯正眼角膜切除，來治療病人的近視、遠視或散光。同時，在 外界環境下如: 外傷、強酸鹼、缺氧、酒精、紫外光、或乾眼症狀況下，亦 常發現會造成眼角膜上皮細胞受損而引起間質細胞凋亡(keratocyte apoptosis)；進而影響細胞膜不完整性而產生壞死而死亡現象。同時，不正 當調節凋亡細胞，往往會造成眼角膜病態修補，而影響到過多疤痕(scar) 產生而失去眼角膜透明度。因此，確認關鍵的調節因子與目標治療基因， 成爲抗眼角膜間質細胞凋亡與不正當修補主要課題。而在發展治療眼角膜 創面受損之基因治療中，首先需以簡單、非侵入性之治療爲第一選擇。因 此，發展一個利用眼藥水專一靶項間質細胞之基因治療方式，應可符合治 療眼角膜創面受損之病症。而在初步數據中發現，利用聚合微載體(polymeric micelles, PM)與間質專一啓動子(specific-stroma promoter, Ktch)，並結合一個 半乳糖之報告基因(LacZ)(pKtch-LacZ, 10.9 kb)，進行眼角膜創面受損之靶項 基因眼藥水投與，發現經過 2 天後，在眼角膜間質細胞中可以有半乳糖. 的基因表現。同時也發現此一劑型可以延緩質體被酵素代謝與增加其安定 性。因此，本計畫主要是利用適合聚合微載體進行眼角膜創面受損之專一 靶項基因治療。第一選擇的主要質體(plasmid)，是利用靶項間質專一啓動子 (Ktch)與抗凋亡調控基因(Bcl-xL)結合成爲 pKtch-Bcl-xL-eGFP 質體。同時，另一方式爲抑制眼角膜間質細胞凋亡，選擇利用聚合微載體與干擾核糖核 酸質體(pshRNA) 劑型， 進行抑制相關產生凋亡 Caspase- and matrix metalloproteinase (MMP) 途徑之細胞間質蛋白 desmoglein-1 (Dsg-1) (pshRNA-Dsg-1)。並利用物體化學方式之體外與體內安定性評估，配合這 二種抗凋亡基因質體(pKtch-Bcl-xL-eGFP 與 pshRNA-Dsg-1)投與，在體內藥 物動力學與藥效學之觀察，找出最佳化的聚合微載體。第一年度主要目標 爲，建構三種質體(pCMV-LacZ、pKtch-Bcl-xL-eGFP 與 pshRNA-Dsg-1)之高 安定性與低酵素代謝之		

	聚合載體(PM)，並配合螢光化的聚合載體合成 (PM-FITC)，以利第二年度可以觀察質體與聚合微載體在眼角膜創面與間質 之動力學之觀察，並評估其穿透能力改變。而第三年間，則測試利用最適 合聚合微載體，進行體內眼角膜創面受損之靶項基因眼藥水投與，以多功 能顯像系統、共軛焦顯微鏡、電子顯微鏡、西方轉漬法、免疫組織切片、 與片段去氧核糖核酸 (TUNEL)方式，評估其基因表現與功能。同時，瞭解 這二種抗凋亡基因治療下，造成其他抗凋亡轉錄因子(Bcl-2, Bcl-xL, etc)與凋 亡因子(Bad, Bax, Fas, FasL, Capase-3, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9))之 影響表現，進而評估修復眼角膜創面受損之功能性與型態上之比較。
• 英文摘要	查無英文摘要