

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

在內質網壓力下 APE1 對 NF-kappaB 活性及 NF-kappaB 所調 控基因表現之影響 研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 99-2320-B-041-001-
執行期間：99年08月01日至100年07月31日
執行單位：嘉南藥理科技大學生物科技系(所)

計畫主持人：洪瑞祥

計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理人員：黃宏彰
碩士班研究生-兼任助理人員：賴佳瑛

公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

中華民國 100 年 10 月 31 日

中文摘要：內質網是一個主要用來決定蛋白質要被送至細胞內或細胞外的胞器，主要功能為蛋白質合成、修飾及透過分泌路徑來把蛋白質運送到目的地。當大量累積未正常摺疊的蛋白質所造成的內質網壓力會透過活化 ATF6、PERK 及 Ire1 訊息傳遞路徑，另外，許多的轉錄因子如 NF- κ B、AP1、CHOP 及 ATF4 等會參與其中來調節內質網壓力。許多的研究顯示在一些生理狀況或疾病已經被證實跟內質網壓力有關如 B 細胞分化成漿細胞、腫瘤、病毒感染、退化性神經疾病及第二型糖尿病。研究也顯示內質網壓力可以誘導氧化壓力的產生，當細胞處於氧化壓力下會嚴重干擾到不同特性的蛋白質如轉錄因子 NF- κ B 及造成 DNA 受損。另一方面，APE1 是一個多功能蛋白質並參與 DNA 修補及調控轉錄因子的氧化還原狀態，APE1 現今已知的可以透過調控氧化還原狀態來增強轉錄因子對 DNA 結合的能力如 NF- κ B、AP1 及 p53 等。初步結果顯示我們利用反轉錄酶-PCR 來分析 APE1 mRNA，APE1 mRNA 的表現量可以被內質網壓力所誘導，更進一步的發現 eIF2 α 抑制劑可以減弱 MCF-7 細胞中 APE1 mRNA 的表現量。同時，內質網壓力下可誘導 NF- κ B 磷酸化及 NF- κ B 結合能力的活性。更進一步，內質網壓力可以誘導 p53 的表現且我們成功的發現 NF- κ B 參與內質網壓力所誘導 p53 的表現。在本計畫中我們將著重於三個部份：(一) 分析 APE1 在內質網壓力所扮演的角色。(二) 確認在內質網壓力下 APE1 及 NF- κ B 的關係。(三) 探討 APE1 對 NF- κ B 誘導 p53 表現的影響。這樣的結果可以提供一個重要的資訊應用在腫瘤生成及化學治療方面。總結而論，這樣的機制研究可以提供一個分子基礎來研發具有潛力的臨床用藥。

英文摘要：The endoplasmic reticulum (ER) is a major compartment for proteins destined to the endo/exocytotic pathway. It is responsible for the synthesis, modification and delivery of proteins to their proper target sites within the secretory pathway and the extracellular space. Accumulation of unfolded protein will activate ATF6, PERK and Ire1 signaling pathways in response to ER stress. Otherwise, many transcription factors are involved in regulation of ER stress, such as NF- κ B, AP1, CHOP and ATF4. Many studies have shown many physiological conditions or disease were identified in which related to ER stress, e.g. differentiation of B-cells into plasma cells, tumor, viral infection, degenerative neuronal disorders and type II diabetes. Recent studies have shown that reactive oxygen species (ROS) production was

increased by ER stress. The oxidative stress will greatly influence the various properties of protein, such transcription factor NF- κ B-binding activity and cause DNA damage. On the other hand, Human Apurinic / apyrimidinic endonuclease (APE1) is a multifunctional protein involved in both base excision DNA repair and redox regulation of transcription factors.

APE1 is now known to enhance DNA-binding activity of several transcription factors, including NF- κ B, AP1, and p53, by regulating their redox states.

Our preliminary results indicated that, APE1 mRNA expression level was induced by ER stress as determined with RT-PCR. Furthermore, eIF2 α inhibitor could attenuate the induction in MCF-7 cells.

Meanwhile, NF- κ B phosphorylation and NF- κ B-binding activity were also enhanced by ER stress. Moreover, p53 expression was enhanced by ER stress and the induction was probably regulated by NF- κ B.

In this project, we will focus on three topics: (1) To analyze the role of APE1 in response to ER stress. (2) Identification of relationship between APE1 and NF- κ B-binding activity during ER stress. (3) To investigate the effect of APE1 on NF- κ B-regulated p53 expression. We hope to identify relationship between APE1 and NF- κ B activity or other redox-related transcription factors under ER stress. These results could provide an important insight in tumorigenesis and chemotherapy. Consequently, this mechanistic research may provide a molecular basis to develop a potent pharmaceutical agent in clinical use.

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫

成果報告
 期中進度報告

(在內質網壓力下APE1對NF-kappaB活性及NF-kappaB所調控基因表現之影響)

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 99-2320-B-041 -001 -

執行期間：99 年 8 月 1 日至 100 年 7 月 31 日

執行機構及系所：嘉南藥理科技大學生物科技系

計畫主持人：洪瑞祥

共同主持人：

計畫參與人員：黃宏彰、賴佳瑛

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告 完整報告

本計畫除繳交成果報告外，另須繳交以下出國心得報告：

赴國外出差或研習心得報告

赴大陸地區出差或研習心得報告

出席國際學術會議心得報告

國際合作研究計畫國外研究報告

處理方式：除列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年 二年後可公開查詢

中 華 民 國 100 年 10 月 25 日

中文摘要

內質網是一個主要用來決定蛋白質要被送至細胞內或細胞外的胞器，主要功能為蛋白質合成、修飾及透過分泌路徑來把蛋白質運送到目的地。當大量累積未正常摺疊的蛋白質所造成的內質網壓力會透過活化 ATF6、PERK 及 Ire1 訊息傳遞路徑，另外，許多的轉錄因子如 NF- κ B、AP1、CHOP 及 ATF4 等會參與其中來調節內質網壓力。許多的研究顯示在一些生理狀況或疾病已經被證實跟內質網壓力有關如 B 細胞分化成漿細胞、腫瘤、病毒感染、退化性神經疾病及第二型糖尿病。研究也顯示內質網壓力可以誘導氧化壓力的產生，當細胞處於氧化壓力下會嚴重干擾到不同特性的蛋白質如轉錄因子 NF- κ B 及造成 DNA 受損。另一方面，APE1 是一個多功能蛋白質並參與 DNA 修補及調控轉錄因子的氧化還原狀態，APE1 現今已知的可以透過調控氧化還原狀態來增強轉錄因子對 DNA 結合的能力如 NF- κ B、AP1 及 p53 等。初步結果顯示我們利用反轉錄酶-PCR 來分析 APE1 mRNA，APE1 mRNA 的表現量可以被內質網壓力所誘導，更進一步的發現 eIF2 α 抑制劑可以減弱 MCF-7 細胞中 APE1 mRNA 的表現量。同時，內質網壓力下可誘導 NF- κ B 磷酸化及 NF- κ B 結合能力的活性。更進一步，內質網壓力可以誘導 p53 的表現且我們成功的發現 NF- κ B 參與內質網壓力所誘導 p53 的表現。在本計畫中我們將著重於三個部份：(一) 分析 APE1 在內質網壓力所扮演的角色。(二) 確認在內質網壓力下 APE1 及 NF- κ B 的關係。(三) 探討 APE1 對 NF- κ B 誘導 p53 表現的影響。這樣的結果可以提供一個重要的資訊應用在腫瘤生成及化學治療方面。總結而論，這樣的機制研究可以提供一個分子基礎來研發具有潛力的臨床用藥。

關鍵字：內質網壓力、氧化壓力、未正常摺疊的蛋白質

英文摘要

The endoplasmic reticulum (ER) is a major compartment for proteins destined to the endo/exocytotic pathway. It is responsible for the synthesis, modification and delivery of proteins to their proper target sites within the secretory pathway and the extracellular space. Accumulation of unfolded protein will activate ATF6, PERK and Ire1 signaling pathways in response to ER stress. Otherwise, many transcription factors are involved in regulation of ER stress, such as NF- κ B, AP1, CHOP and ATF4. Many studies have shown many physiological conditions or disease were identified in which related to ER stress, e.g. differentiation of B-cells into plasma cells, tumor, viral infection, degenerative neuronal disorders and type II diabetes. Recent studies have shown that reactive oxygen species (ROS) production was increased by ER stress. The oxidative stress will greatly influence the various properties of protein, such transcription factor NF- κ B-binding activity and cause DNA damage. On the other hand, Human Apurinic / apyrimidinic endonuclease (APE1) is a multifunctional protein involved in both base excision DNA repair and redox regulation of transcription factors. APE1 is now known to enhance DNA-binding activity of several transcription factors, including NF- κ B, AP1, and p53, by regulating their redox states. Our preliminary results indicated that, APE1 mRNA expression level was induced by ER stress as determined with RT-PCR. Furthermore, eIF2 α inhibitor could attenuate the induction in MCF-7 cells. Meanwhile, NF- κ B phosphorylation and NF- κ B-binding activity were also enhanced by ER stress. Moreover, p53 expression was enhanced by ER stress and the induction was probably regulated by NF- κ B. In this project, we will focus on three topics: (1) To analyze the role of APE1 in response to ER stress. (2) Identification of relationship between APE1 and NF- κ B-binding activity during ER stress. (3) To investigate the effect of APE1 on NF- κ B-regulated p53 expression. We hope to identify relationship between APE1 and NF- κ B activity or other redox-related transcription factors under ER stress. These results could provide an important insight in tumorigenesis and chemotherapy. Consequently,

this mechanistic research may provide a molecular basis to develop a potent pharmaceutical agent in clinical use.

keyword : Endoplasmic reticulum stress; NF- κ B; Apurinic / apyrimidinic endonuclease; RT-PCR; MCF-7; reactive oxygen species; p53。

背景

內質網是一個具有多重功能的胞器，內質網裡面是一個相當特殊的一個環境，除含有高濃度的 Ca^{2+} 外，它是一個氧化環境的胞器因而可以幫助蛋白質雙硫鍵的形成、摺疊及分泌。在粗糙內質網內有一些 Ca^{2+} -dependent 伴隨蛋白 (chaperones) 和摺疊酵素 (folding enzymes) 的蛋白質如 GRP78、GRP94 及 calreticulin 可以幫助穩定蛋白質的摺疊過程，而當有摺疊不正常的蛋白質時則會被留在內質網進行修復或分解 [1, 2]。目前研究發現當細胞內氧化還原異常、內質網 Ca^{2+} 濃度改變、病毒感染、胺基酸缺乏、葡萄糖缺乏、缺氧及基因突變等因素作用下則會造成不完全摺疊的蛋白質 (unfolded protein) 大量累積在內質網中，因而造成內質網壓力 (endoplasmic reticulum stress, ER stress)，進而去影響到細胞正常的運作，過度嚴重的內質網壓力甚至可以威脅細胞的存活 [3, 4]。最近研究也發現在一些生理或疾病狀態下也被證實和內質網壓力有相關，例如 B cells 分化成 plasma cells、第二型糖尿病、病毒感染、腫瘤、缺氧、肥胖及退化性神經疾病。[7,8,9,10,11]。在先前的研究顯示 NF- κ B 在內質網壓力下扮演一個重要角色，尤其在內質網壓力訊息傳遞第二期及第三期。NF- κ B 為一群核內的 transcription factors 所組成，它可以被相當多的訊息傳遞或刺激所活化，並且在生理疾病過程如免疫、發炎、不同組織發育過程及腫瘤中扮演一個非常重要的角色。

APE1 是一種普遍存在細胞內的蛋白質，APE1 主要的功能為當細胞內 DNA 受到內在或外在因子如 alkylators 或氧化壓力的影響而導致 DNA 受損時可以被 base excision repair 系統有效率的修復，而 APE1 在 base excision repair 系統裡是其中之一的主要酵素。除此之外，APE1 也扮演著氧化還原的角色，在 oxidative stress 下可以被活化及對細胞的存活扮演重要角色 [20, 22]。另外，在一些的研究也發現，在一些腫瘤細胞中也常可觀察到 APE1 表現量增加

的現象，當腫瘤細胞過量表現 APE1 時跟抗藥性有直接相關性，當利用 siRNA 技術把腫瘤細胞內的 APE1 表現量降低後，發現可以誘導腫瘤細胞死亡及增強腫瘤細胞對放射線或化學治療藥物的敏感度 [22, 23, 24, 25]。同時當把老鼠 APE1 基因剔除後發現老鼠在懷孕第 6-8 周時就會造成死胎的情形，這結果建議 APE1 對於細胞的生存非常的重要 [26,27]。所以綜合這些研究可推論出 APE1 在正常或有壓力情況下會扮演重要角色來保護細胞，而在面臨如內質網壓力或化學藥物所誘導的內質網壓力中 APE1 可能會扮演重要的功能。所以這部份我們將探討內質網壓力下 NF- κ B 對 p53 表現的影響及 APE1 是否也參予其中。

研究目標

在本計畫中我們將利用內質網壓力誘導劑 tunicamycin 及 brefeldin A 來讓細胞內產生內質網壓力的環境，這兩種誘導劑在先前其他實驗室及我們過去幾年的研究已經大量及廣泛的使用來探討內質網壓力，這些內質網壓力誘導劑所誘導基因的表現基本上在有內質網壓力的腫瘤組織中也觀察類似的現象。另一方面，在過去的研究顯示在腫瘤常常可以觀察到 APE1 有過度表現的情況，初步的結果也顯示在內質網壓力下可以誘導 APE1 的表現，所以本實驗想進一步的去探討在內質網壓力下 APE1 如何被調控以及 APE1 跟一些內質網壓力下會被活化的蛋白質之間的關係如 NF- κ B 及 p53。所以接下來我們的研究將分下列幾個方向進行：

- (1) 內質網壓力下對 APE1 mRNA 及蛋白質表現情形及在細胞內之分佈情況。在先前研究指出 APE1 可以被 ATF4 所誘導增加其表現量，而當在內質網壓力下可以透過 PERK-eIF2 α 路徑來促進 ATF4 的表現及活化，所以我們將進一步分析內質網壓力下是否會透過 PERK-eIF2 α -ATF4 路徑來調節 APE1 的表現。
- (2) 內質網壓力下 APE1 功能之區別。因為 APE1 同時具有 DNA 修補功能及氧化還原能力，所以我們將接著以 APE1 抑制劑 (Methoxyamine) 來把 APE1 的 base excision repair 功能抑制後來觀察對下游 transcription factors activity 如 NF- κ B 及 p53。
- (3) 降低 APE1 的表現量進一步觀察在內質網壓力下對細胞存亡的影響。

結果

1. APE1 與內質網壓力之關係

最近我們利用 TM 或 BFA 來處理 HepG2 及 Huh-7 細胞，經分析後我們發現內質網壓力可以明顯的誘導 APE1 蛋白質的表現。另一方面，我們也同時分析在內質網壓力下 APE1 蛋白質表現的情形，我們以 2.5 $\mu\text{g/ml}$ tunicamycin 來處理 Huh-7 及 HepG2，經過 0、3、6、12 及 24 小時的處理後分析 APE1 蛋白質的表現量，結果顯示在兩株細胞我們都可觀察到內質網壓力可增加 APE1 蛋白質的含量 [Figure 1]。更進一步的我們利用 APE1 shRNA 的方式來探討當 APE1 表現量下降時對細胞的影響，當我們以 APE1 shRNA 送入 HepG2 及 Huh-7 細胞後培養 48 小時，之後收集蛋白質並分析 APE1 的表現量。結果顯示 APE1 shRNA 可以明顯的降低 APE1 的表現量，更進一步的發現內質網壓力可降低 APE1 表現量下降的細胞的存活率 [Fig. 2 a, b]

內質網壓力與 NF- κ B 之間的關係

接下來我們要先去確認內質網壓力 NF- κ B 活化的情形，我們以 tunicamycin 來處理 MCF-7 細胞，經 0、6、12 及 24 小時處理後收集蛋白質分析 NF- κ B 磷酸化的情形，結果顯示 tunicamycin 可以誘導 NF- κ B [Figure 3a、b]。

內質網壓力下 NF- κ B 跟 p53 表現之關係

當我們利用內質網壓力誘導劑 BFA 來處理 MFC-7 細胞，以 RT-PCR 來分析 p53 mRNA 表現的情形，結果顯示在 dose-dependent manner 中顯示 0.025 $\mu\text{g/ml}$ BFA 可明顯誘導 p53 mRNA 及蛋白質的表現 [Figure 4a、b]。

文獻

1. Schroder, M., Kaufman, R.J. ER stress and the unfolded protein response. *Mutat. Res.* 2005 569:29-63.
2. Kleizen, B., Braakman, I. Protein folding and quality control in the endoplasmic reticulum. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2004 16: 343-349.
3. Ron, D. Translational control in the endoplasmic reticulum stress response. *J. Clin. Invest.* 2002

110: 1383-1388.

4. Tardif, K. D., Mori, K., Siddiqui, A. Hepatitis C virus subgenomic replicons induce endoplasmic reticulum stress activating an intracellular signaling pathway. *J. Virol.* 2002 76: 7453-7459.
5. Olga Balague, O., Mozos, A., Martinez, D., Hernandez, L., Colomo, L., Mate, J.L., Teruya-Feldstein, J., Lin O., Campo, E., Lopez-Guillermo A., Martinez, A. Activation of the Endoplasmic Reticulum Stress-Associated Transcription Factor X Box-Binding Protein-1 Occurs in a Subset of Normal Germinal-Center B Cells and in Aggressive B-Cell Lymphomas with Prognostic Implications *Am J Pathol.* 2009 174: 2337-2346.
6. Özcan,U., Cao, Q., Yilmaz, E., Lee, A.H., Iwakoshi, N.H., Özdelen, E., Tuncman, G., Görgün, C., Glimcher, L.H., Hotamisligil, G.S., Endoplasmic Reticulum Stress Links Obesity, Insulin Action, and Type 2 Diabetes. *Science* 2004 306: 457-461.
7. Dimcheff, D.E., Askovic, S., Baker, A.H., Johnson-Fowler, C., and Portis J.L. Endoplasmic reticulum stress is a determinant of retrovirus-induced spongiform neurodegeneration, *J.Virol.* 77: 12617–12629, 2003.
8. Wang, H.C., Wu, H.C., Chen, C.F., Fausto, N., Lei, H.Y., Su, I.J. Different Types of Ground Glass Hepatocytes in Chronic Hepatitis B Virus Infection Contain Specific Pre-S Mutants that May Induce Endoplasmic Reticulum Stress. *Am J Pathol.* 2003 163: 2441-2449.
9. Watowich, S.S., Morimoto, R.I., and Lamb, R.A. Flux of the paramyxovirus hemagglutinin-neuraminidase glycoprotein through the endoplasmic reticulum activates transcription of the GRP78-BiP gene, *J. Virol.* 65: 3590–3597, 1991.
10. Ramana, C.V., Boldogh, I., Izumi, T., Mitra, S. Activation of apurinic/aprimidinic endonuclease in human cells by reactive oxygen species and its correlation with their adaptive response to genotoxicity of free radicals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 95: 5061-5066.
- with the induction of apoptosis in differentiating myeloid leukemia cells. *Cell Growth Differ.* 1997 8: 443-449.
11. Wang D, Luo M, Kelley MR. Human apurinic endonuclease 1 (APE1) expression and prognostic

significance in osteosarcoma: enhanced sensitivity of osteosarcoma to DNA damaging agents using silencing RNA APE1 expression inhibition. *Mol Cancer Ther.* 2004 3: 679-86.

12. Fung, H., Demple, B. A vital role for Ape1/Ref1 protein in repairing spontaneous DNA damage in human cells. *Mol Cell.* 2005 17: 463-470.

13. Izumi, T., Brown, D.B., Naidu, C.V., Bhakat, K.K., Macinnes, M.A., Saito, H., Chen, D.J., Mitra, S. Two essential but distinct functions of the mammalian apurinic endonuclease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 102: 5739-5743.

14. Xanthoudakis, S., Smeyne, R.J., Wallace, J. D., Curran, T., The redox/DNA repair protein, Ref-1, is essential for early embryonic development in mice. *Proc. Natl. Sci. USA* 1996 93: 8919-8923.

15. Demple, B., Sung, J.S. Molecular and biological roles of Ape1 protein in mammalian base excision repair. *DNA Repair (Amst).* 2005 4: 1442-1449.

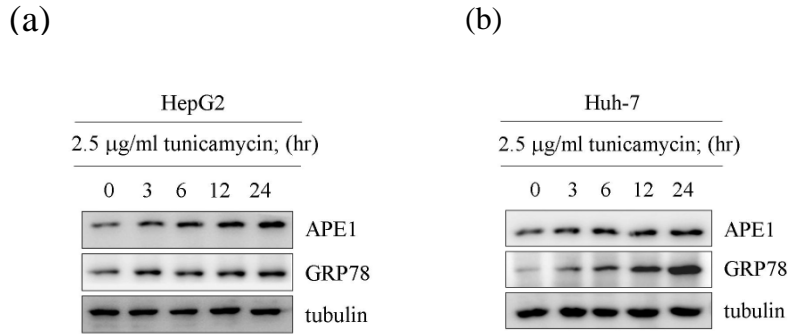


Figure 1. 內質網壓力對 APE1 蛋白質表現的影響。(a, b) 以 TM (tunicamycin) 來處理 HepG2 及 Huh-7 細胞，經過 0、3、6、12 及 24 小時後收集其 cell lysate 並以西方墨點法來分析 APE1、GRP78 及 tubulin protein 的表現量。

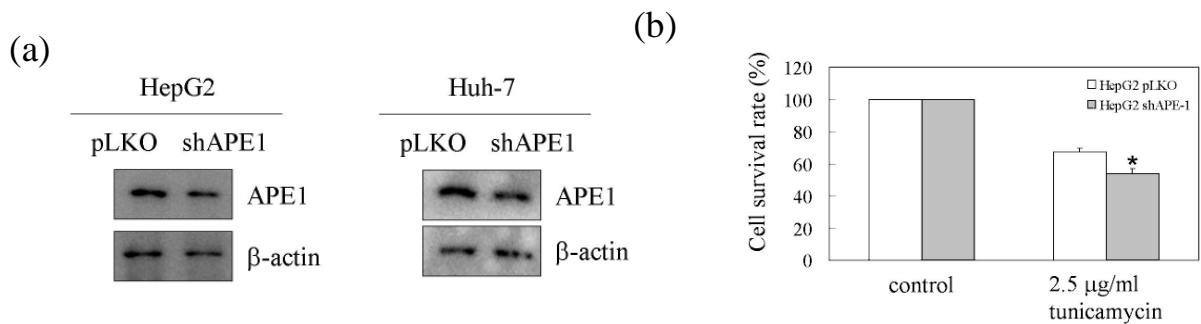


Figure 2. 以 APE1 shRNA 來探討 APE1 和內質網壓力對細胞的影響。(a) 首先以 APE1 shRNA plasmid 送入到 HepG2 及 Huh-7 細胞裡，經過 48 小時培養後收集蛋白質並以西方點墨法來分析 APE1 及 β-actin 表現量。(b) 同時我們也將這些轉殖有 APE1 的細胞給予 TM (tunicamycin) 經過 48 小時後以 MTT 來測量細胞存活率。 $n=3$, bars, SD (*, $P < 0.05$, Student's t test)。

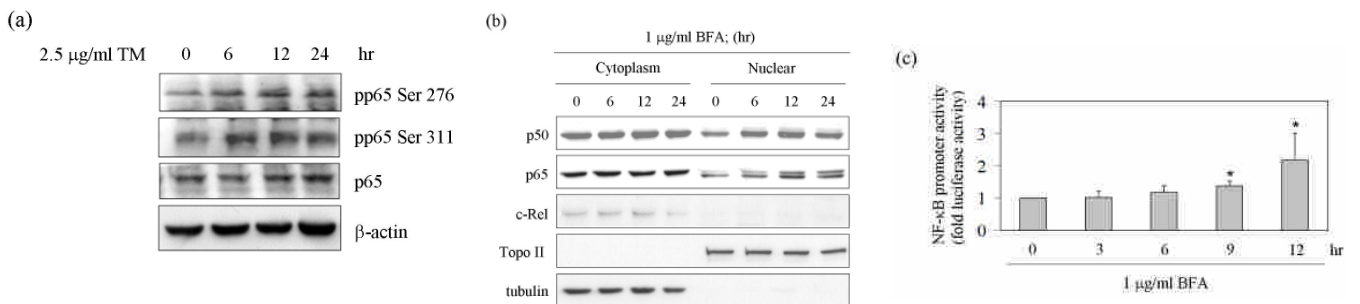


Figure 3. 內質網壓力誘導 NF-κB 的活化。以 TM 或 BFA 處理 MFCF-7 細胞 0、6、12 及 24 小時後分析 NF-κB p65 磷酸化的情形 (a) 及 NF-κB 入核的情況 (b)。進一步的將 pNF-κB Luciferase plasmid 送入細胞後在以 BFA 處理 0、3、6、9 及 12 小時，收集細胞後分析 luciferase activity (c)。

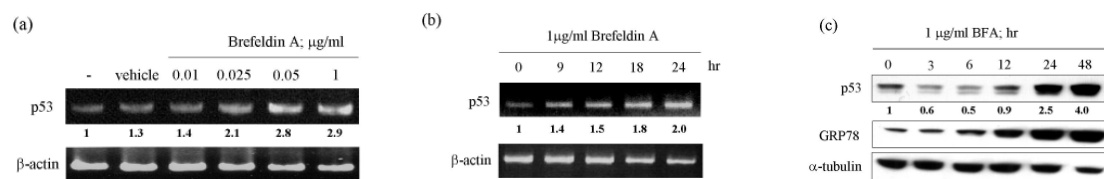


Figure 4. 內質網壓力誘導 p53 的表現。(a)及(b)利用 BFA 以 dose-dependent manner 及 time-dependent manner 以 RT-PCR 來分析 p53 mRNA 在內質網壓力下表表現的情形。(c) 進一步我們使用 BFA 來處理 MCF-7 細胞 0、3、6、12 及 24 小時，收集細胞蛋白質後以 p53、GRP78 及 α-tubulin 抗體來分析之。

國科會補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2011/10/27

國科會補助計畫	計畫名稱: 在內質網壓力下APE1對NF-kappaB活性及NF-kappaB所調控基因表現之影響
	計畫主持人: 洪瑞祥
	計畫編號: 99-2320-B-041-001- 學門領域: 醫學之生化及分子生物
無研發成果推廣資料	

99 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：洪瑞祥		計畫編號：99-2320-B-041-001-					
計畫名稱：在內質網壓力下 APE1 對 NF-kappaB 活性及 NF-kappaB 所調控基因表現之影響							
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	1	0	100%		
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	2	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		
國外	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	1	0	100%		
		專書	0	0	100%		章/本
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		

<p>其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	<p>本計畫參與的研究生在校內論文競賽獲得第一名</p>
--	------------------------------

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

該論文已完成撰稿並已投稿，目前在 revised 中。

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

本計畫對於癌症學術研究具有相當高的價值性，APE1 在腫瘤中常發現有過度表現的情況，而這些 APE1 過度表現的腫瘤細胞容易導致抗藥性，因此造成化學治療效果不佳的情形。另一方面，腫瘤組織也常觀察到有內質網壓力的現象，在本計畫中我們觀察到內質網壓力可以誘導 APE1 及 p53 的表現，內質網壓力可以誘導 APE1 的表現對於在藥物治療時有相當的重要性，因有伊些化學治療藥物在誘導細胞死亡時也同時也會引起內質網壓力這對於會來在使用藥物治療時要避免引起過度的內質網壓力進而誘導 APE1 的產生使得治療效果變差。另一部分，內質網壓力誘導 p53 的表現部分，我們利用乳癌細胞株 MCF-7 來探討發現內質網壓力下所誘導的 p53 過度表現對於細胞的存亡扮演很大的重要性，當我們把 p53 利用 siRNA 去降低其表現時發可以明顯的降低細胞死亡情況，這也顯示在未來我們可以利用誘導內質網壓力的方式來增加 p53 的表現進而增加腫瘤細胞對於化學治療藥物的敏感度，增加治療的效果。