

出國報告(出國類別：參加國際學術會議)

美國癌症學會 2008 年年會

服務機關：三軍總醫院婦產部
姓名職稱：賴鴻政 中校軍醫官
派赴國家：美國
報告日期：97.6.6
出國時間：97.4.11-97.4.21

出國開會心得報告摘要

AACR (American Association of Cancer Research)(美國癌症研究學會)的年會堪稱癌症研究最大的年會，希望藉著這次的會議，汲取癌症表基因與癌症幹細胞領域新的觀念與技術。AACR 2008 於 2008 年 4 月 12 至 16 日，於美國西岸的聖地牙哥的會議中心舉行。我們所發表有關卵巢癌幹細胞的幹細胞訊息傳導的研究論文海報，獲得高度重視。對於利用 DNA methylation 作為子宮頸癌篩檢的生物標記的潛力，MD Anderson Cancer Center 很有興趣，目前正討論進一步的合作計畫。會議中對癌幹細胞的新的分離方式、幹細胞訊息路徑、EMT 的觀念、microRNA 與癌症轉移及 Epigenetics 的新進展等，都對本研究團隊有很好的啟發。建議本院在既有的基礎下，建立各種癌症的表基因生物標記開發團隊與癌症幹細胞研究團隊。前者著重診斷試劑的開發，後者著重新藥研發，給予研究團隊穩定且較充裕的研究經費，不僅會有很好的研究報告，也會有具有經濟價值的智慧財產產生。同時應積極鼓勵與院外學術單位或產業界合作，導入院外的研究能量為本院的研究加分。

(參加2008年美國癌症學會年會會議)

目 錄

	頁 碼
壹、參加目的.....	4
貳、會議過程.....	4
參、會議心得.....	5-6
肆、建議事項.....	6
伍、附錄.....	接受函(含論文摘要)

目的：

本研究室目前的研究主軸為附基因 (Epigenetics) 與癌幹細胞 (Cancer Stem Cells)，這兩個領域，都是目前最受重視的新興領域，在過去幾年來，本研究室以建立附基因的研究平台與實驗品質控管，並由個別基因的研究，走向附基因體的整體分析，在此技術成熟之際，後續的生物資訊分析與更具宏觀的視野，亟需國際級會議的刺激與相關專家的互動，來提升研究水準。癌症幹細胞，目前本研究室，已領先全台分離出第一例卵巢癌幹細胞，在全球的研究中，也屬領先研究群，國際上，投入的研究資源相當的大，如何在激烈的國際競爭中，尋求關鍵的核心價值，值得在台灣的研究環境中著力深耕，更需要不斷的在國際級的場合思考淬練。AACR (American Association of Cancer Research)(美國癌症研究學會)的年會堪稱癌症研究最大的年會，希望藉著這次的會議，汲取新的觀念與技術。

過程：

AACR 2008 於 2008 年 4 月 12 至 16 日，於美國西岸的聖地牙哥的會議中心舉行。職於 4 月 11 日啟程赴美，由於班機延誤，4 月 12 日凌晨方才抵達聖地牙哥。參加完會議後，順道應德州大學 MD Anderson 癌症中心病理部的邀請，飛往休士頓進行演講與參訪。於 4 月 20 日清晨返台。會議期間，不僅對癌症幹細胞與附基因的最新進展大有斬獲，我們自己所發表有關卵巢癌幹細胞的幹細胞訊息傳導的研究論文海報，更獲得高度重視，整整半天的時段，詢問的人絡繹不絕，包括 Harvard university, Johns Hopkins University, Washington university, U. Texas MD Anderson Cancer Center …等名校的研究人員，還有 Amgen, Novartis, Pfizer 等國際籍的大藥廠，都表示高度的興趣。於 MD Anderson cancer center 的演講，也獲得很好的迴響，對於利用 DNA methylation 作為子宮頸癌篩檢的生物標記的潛力，MD Anderson Cancer Center 很有興趣，目前正討論進一步的合作計畫。

心得：

1. 乳癌幹細胞的新的分離方式：密西根大學於 2003 年首度發表分離乳癌幹細胞，但是，今年同樣的一個研究團隊，利用 ALDH1 分離出新的乳癌幹細胞，這類細胞，具有癌幹細胞的特性，但與先前用 CD44 + /CD24- 標記分離出來的癌幹細胞，重疊性並不高，顯示，目前所分離的癌幹細胞，都可能仍是 heterogenous 的。我們自己已經分離出卵巢癌幹細胞，用的是 CD44/CD117，可以嘗試用 ALDH1 的方式，來分離卵巢癌細胞，是否也具有癌幹細胞的特性。
2. 幹細胞訊息路徑：很意外的，這次大會中討論的很多的三個幹細胞訊息傳遞路徑，Hedgehog, Notch, and Wnt，與本研究室目前的方向非常的契合。目前已有嘗試利用 cyclopamine 或 Hh 的抗體，來抑制 hedgehog signaling 用來治療，初步在動物實驗，獲得成功。同時，Notch signaling inhibitor, gamma-secretase inhibitor (GSI), 也已經進入血癌的臨床試驗。本實驗室，也正進行抑制這些幹細胞訊息，是否能破壞卵巢癌幹細胞的抗藥性的階段。顯示，我們的想法很可能是對的，研究的進展也不落人後。新的資訊，有助於將目前的研究做得更嚴謹。
3. EMT 的觀念：由大師 R Weinberg 所提出的 Epithelium-Mesenchymal Transition (EMT) 是癌症轉移的很重要的觀念。會中的報告顯示，細胞所處的環境，對細胞是否產生 EMT 的改變佔有重要角色。這些的觀念，對目前實驗室正進行與癌症轉移相關的研究，非常有幫助。
4. microRNA 與癌症轉移：這個新的領域，會中 Dr. Phillip A Sharp 提出了一些 microRNA 可能會促進癌症轉移 (miR-10b/373/520c) 有些會抑制癌症轉移 (miR126/335) 這些結果與本研究室最新的結果相比，有些吻合，有些不同，本研究室的結果還有些與眾不同的發現，在這個部分，若能加緊腳步，應該能獲得很好的成果。
5. Epigenetics: Baylin 利用 Illumina 的方法估計出產生大腸癌的過程中，約有 300 個基因會產生甲基化，14 個基因會產生突變。並提出了，正常幹細胞因為甲基化後，進行增生，是為癌症產生的前兆。Peter Jones 提出了口服去甲基化藥物 Zalburin 在臨床治療結果上，男女有別，並舉出例子，認為有些基因的 silencing 是藉由 H3K27 上的 methylation 而非 DNA methylation，這樣的情形，de-methylation 的藥物，就沒有用。西班牙的 Mannel Esteller 也提出的一些證據，說明 epigenetics 的三個面向，DNA methylation, histone modifications and microRNA，藉由操縱這三個面向，有可能有機會治療許多疾病。這些的概念，對我們研究室而言，溫故的部分居多，新的部分較少，但是還是提供了一些更宏

觀的視野。

建議事項：

1. 建立三軍總醫院的研究團隊：在癌症表基因研究與癌症幹細胞的研究領域，本院個別研究已建立相當基礎。宜考慮整合現有人力、物力與經費，建立各種癌症的表基因生物標記開發團隊與癌症幹細胞研究團隊。前者著重診斷試劑的開發，後者著重新藥研發，給予研究團隊穩定且較充裕的研究經費，2-3 年的時間，應該會有很不錯的結果。不僅會有很好的研究報告，也會有具有經濟價值的智慧財產產生。參與研究的臨床醫師，也應有相當的鼓勵與保障，才能專心致力於研究。
2. 積極與院外學術單位或產業界合作：許多的研究設備，在其他研究單位或民間公司已經具有，若要等自己添購研究設備後再進行實驗，不僅經費不允許，時間也要很久，這對競爭性日增的研究領域而言，都是很大的阻礙。應積極鼓勵本院研究團隊與其他研究單位或產業界合作，導入院外的研究能量為本院的研究加分。可補助貴重儀器設備的使用，而不用自己買設備。對於產業界的合作應當抱持歡迎的態度且有具體支持得作法，如給予相對的研究經費等。這樣才能擴大本院的研究能量並能與時俱進。
3. 能放寬出國開會的出國時間限制：現行規定只能在開會前一天抵達，但在美國開會因為時差的關係，常常前 3 天下午根本無法好好參加開會，等時差調好了，會也差不多結束了。建議，可放寬至美洲開會的人員，提前 2 天到達。



 [Print this Page for Your Records](#)

[Close Window](#)

Control/Tracking Number: 08-AB-4641-AACR

Activity: Abstract Submission

Current Date/Time: 11/27/2007 11:10:34 PM

Differential stem cell signaling in side populations of ovarian cancer cells with highly tumorigenic, chemoresistant and metastatic phenotypes

Short Title:

side populations of ovarian cancer

Author Block: *Hung-Cheng Lai, Ya-Wen Lin, Hsin-Yi Lee, Po-Hsuan Su, Michael WY Chan, Cheng-Chang Chang, Mu-Hsien Yu.* Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan, Department of Microbiology and Immunology, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan, Graduate Institute of Medical Sciences, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan, Department of Life Science, National Chung Cheng University, Chia-Yi, Taiwan

Abstract:

Introduction:

The present study was to isolate side populations of ovarian cancer cells with self-renewal and differentiation properties from human ovarian cancer cell lines and cancer tissues, and to test the differential stem cell signaling in side populations and differentiated cancer cells.

Materials and Methods:

Side populations of ovarian cancer cell lines, A2780 and CP70, were obtained using Hoechst 33342 dye exclusion by Flow cytometry (FACS Aria, BD), followed by culturing in low attachment plate and medium containing growth factors such as EGF, bFGF and insulin until the formation of spheres. Tumor tissues from cancer patients are mechanically dissected, enzymatically digested and cultured in the low attachment plate with medium to grow spheres. Markers representing stemness such as OCT4, NANOG, NESTIN, CD34, CD133 were tested using immunofluorescence staining. Xenografting and serial transplantation of spheres from cell lines and cancer tissues using SCID mice were used to confirm self-renewal and differentiation properties. Chemoresistance was tested using MTS proliferation assay. Differential signaling between side populations and differentiated cancer cells were tested using RT Profiler PCR SuperArrays (Human Stem Cell and Human WNT signaling pathway).

Results:

Side populations from ovarian cancer cell lines and cancer tissues with spheres formation were successfully isolated. These spheres were positive for OCT4, NANOG, NESTIN, which were silenced while undergoing differentiation. Intraperitoneal injection of as low as 200 cells of spheres from CP70 metastasized and formed tumors in the mediastinum (3/3). The parental cell lines formed tumors in the peritoneal cavity with ascites by injecting 5×10^4 cells or more. The high tumorigenicity was also confirmed by using spheres from cancer tissues (3/3). The IC₅₀ of cisplatin in side populations is 4 folds of the cisplatin-resistant CP70 and 60 folds of the original cisplatin-sensitive A2780. Differential stem cell signaling analysis using SuperArray disclosed marked elevation of WNT1, NOTCH2, DHH, NCAM1, COL1A1 and COL2A1 in side populations. Further analysis of the WNT signaling pathway uncovered dramatic increase of WNT3A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT10A, WNT11, SFRP1, SFRP2 and SFRP4 in side populations.

Conclusions

We have successfully isolated side populations of ovarian cancer cells with differential stem cell signaling, which are highly tumorigenic, chemoresistant and metastatic.

:

Author Disclosure Information: H. Lai, None; Y. Lin, None; H. Lee, None; P. Su, None; M.W. Chan, None; C. Chang, None; M. Yu, None.

Category and Subclass (Complete): TB02-05 Cancer stem cells

Primary Organ Site (Complete):

Organ Site Classification: Applicable. My abstract does refer to a specific primary organ site/tumor type as indicated below.

Primary Organ Site: Gynecological cancers: ovarian

Chemical Structure Disclosure (Complete):

Choose Chemical Structure Disclosure: NO.

Please explain (maximum 250 characters with spaces): : NA

Research Type (Complete): Translational research

Keywords/ Indexing (Complete): Gynecological cancers: ovarian ; Stem cells ; Signaling pathways ; Wnt pathway

Sponsor (Complete):

2008 Travel Awards (Complete):

Payment (Complete): Your credit card order has been processed on Tuesday 27 November 2007 at 10:41 PM.

Status: Complete

*****To log out, simply close your browser window. All information will be saved if you have hit the Continue button after each step.**

If you have any questions or experience any problems with the 2008 AACR Abstract Submitter, please contact Customer Service at support@abstractsonline.com, or call (217) 398-1792 .

Powered by [OASIS](#), The Online Abstract Submission and Invitation System SM

© 1996 - 2007 [Coe-Truman Technologies, Inc.](#) All rights reserved.