

1.3 บทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

1) โครงการศึกษาปริมาณหมู่เมทิลที่ทรานโปซอน

สภาวะเหนือพันธุกรรมของจีโนมที่เกิดขึ้นโดยการเติมหมู่เมทิลในเซลล์ของมนุษย์ส่วนใหญ่พบว่าเป็นการเติมหมู่เมทิลที่ดีเอ็นเอบริเวณที่เป็นทรานโปซอนและดีเอ็นเอที่มีจำนวนชุดซ้ำๆ หลายๆ ครั้ง (ซึ่งเป็นดีเอ็นเอที่พบได้เป็นหมื่นเป็นแสนชุดในแต่ละเซลล์ในขณะที่ยื่นทั่วไปพบได้สองชุดโดยแต่ละชุดมาจากพ่อและแม่) เชื่อกันว่าเซลล์จะเติมหมู่เมทิลที่ทรานโปซอนนี้เพื่อปกป้องจีโนม ในเซลล์มะเร็งปริมาณหมู่เมทิลนี้จะลดลงและส่งผลให้เซลล์มะเร็งกลายพันธุ์เร็วขึ้นโดยไม่ทราบกลไกที่แน่นอน คณะวิจัยได้พัฒนาเทคนิคเพื่อตรวจวัดหมู่เมทิล ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบการนำการวัดหมู่เมทิลของไลน์ 1 สำหรับการวินิจฉัยมะเร็ง โดยศึกษามะเร็งปากมดลูก มะเร็งรังไข่ และ ซิรั่มของผู้ป่วยมะเร็งตับ นอกจากนี้ ได้รายงานการคงค้างของดีเอ็นเอที่ฉีกขาดที่เกิดขึ้นเองในเซลล์ เพราะมีหมู่เมทิลเกาะอยู่ รายงานการศึกษาหมู่เมทิลของดีเอ็นเอที่ฉีกขาดที่เกิดขึ้นเองนี้ ได้นำเสนอแนวทางที่สำคัญในการค้นหากลไกที่ทำให้เกิดความไม่เสถียรของจีโนมมะเร็ง เพราะมีหมู่เมทิลน้อย การศึกษานี้จึงเป็นแนวทางที่สำคัญเพื่อทำให้เกิดความเข้าใจต่อกลไกที่ทำให้เซลล์มะเร็งเกิดกลายพันธุ์ในอัตราที่เร็ว ซึ่งความรู้ดังกล่าวอาจนำไปสู่วิธีการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพในอนาคต

2) โครงการศึกษาการเติมหมู่เมทิลที่โปรโมเตอร์ของยีน

โครงการนี้เป็นแนวทางหนึ่งของการค้นหา tumor markers ตัวใหม่ ๆ ได้แก่การค้นหาที่ยีนที่มีการเติมหมู่เมทิลที่โปรโมเตอร์ของยีนนั้นๆ ในเซลล์มะเร็ง การค้นพบดังกล่าวจะบ่งบอกว่ายีนนั้นๆ น่าจะมีความสำคัญเป็นยีนต้านมะเร็งในเซลล์มะเร็งชนิดนั้นๆ ดังนั้นนอกจากจะมีประโยชน์ในการวินิจฉัยแล้ว ยังเป็นข้อมูลที่สำคัญต่อการทำวิจัยเพื่อการรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) อีกด้วย แนวทางหลักของงานวิจัยนี้ใช้ข้อมูลจากการศึกษา การแสดงออกของยีนทั้งจีโนมของเซลล์มะเร็งโพรงหลังจมูก และเลือกยีนที่มีความเป็นไปได้มาศึกษาในเซลล์ชนิดต่างๆ และพิสูจน์การเติมหมู่เมทิลและการแสดงออกของยีนในเซลล์มะเร็งโพรงหลังจมูก ในขณะที่ยกยาคศึกษาเซลล์มะเร็งโพรงหลังจมูก ได้มีการค้นพบการเติมและสูญเสียหมู่เมทิลของยีนต่าง ๆ ในเซลล์และโรคต่าง ๆ ได้แก่ *CCNA1* methylation ในมะเร็งปากมดลูก, *TTC12* methylation ในมะเร็งเม็ดเลือดแบบ ALL, และ การมีหมู่เมทิลของยีน *SHP-1* ในเซลล์เยื่อผิวและการสูญเสียในโรคผิวหนังสะเก็ดเงิน

3) โครงการสนับสนุนการศึกษาวิจัยทางอณูพันธุศาสตร์

จากการเป็นเมธีวิจัยอาวุโสของ สกว. ทำให้มีหน้าที่ช่วยเหลือนักวิจัยรุ่นใหม่และทำวิจัยทางอณูพันธุศาสตร์ร่วมกับสถาบันอื่นๆ ผลงานวิจัยเหล่านี้ได้แก่ การร่วมมือกับมหาวิทยาลัย Yale ในการศึกษาพันธุศาสตร์ของการติดยาและประชากร และ การศึกษาร่วมกับนักวิจัยไทยเพื่อศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* ในมะเร็งปอด และการถ่ายทอดโครโมโซมที่ผิดปกติจากพ่อหรือแม่เท่านั้น (uniparental disomy)

คำหลัก 5 คำ หมู่เมทิล ไลน์ 1 จีโนมไม่เสถียร โปรโมเตอร์ของยีน ดีเอ็นเอที่ฉีกขาดเอง

1) Study methylation of transposon derived elements project

Majority of DNA methylation in human genome is localized in interspersed transposon derived elements. It is generally believe that eukaryotic cell uses this mechanism to protect its genome. In cancer, these methyl groups usually decrease and consequently lead to genomic instability (faster rate of mutations). The mechanism is unknown. We developed a new technique to measure the DNA methylation level. We evaluated long interspersed nuclear element-1 (LINE-1 or L1) methylation level by our PCR technique, namely COBRALINE-1. We evaluated LINE-1 methylation levels of cervical cancer, ovarian cancer and sera of patients with hepatoma. Moreover, we reported LINE-1 methylation status of endogenous DNA double strand breaks (EDSBs) and proved that EDSB methylation levels are higher than genomes across all cell types. This finding is crucial for better understanding the global hypomethylation leading genomic instability mechanism. We also hope this will be an important clue for future cancer prevention method.

2) Gene promoter methylation project

Discovering new genes with promoter hypermethylation is another approach to discover new tumor markers. The findings, indicating the possibility of tumor suppressor genes, are not only benefit cancer diagnosis but also important for future targeted therapy. Our first approach was to screen for nasopharyngeal carcinoma (NPC) tumor suppressor genes using our previous micro array information. We hypothesized that down regulated genes that localized within loss of heterozygosity regions or known to be other cancer tumor suppressor genes should possess promoter hypermethylation in NPC. In addition to three new genes in NPC, we discovered *CCNA1* methylation in cervical cancer, *TTC12* methylation in acute lymphoblastic leukemia and also *SHP-1* methylation in normal epithelium and demethylation in psoriasis.

3) Molecular genetics support projects

We collaborated with several young Thai investigators and Yale university. With Yale University, we produced several articles in population genetics and genetics of drug addiction. We also help several young Thai investigators to report EGFR

Keywords: DNA methylation, Genomic Instability, long interspersed nuclear element-1, Promotor methylation, Endogenous DNA double strand breaks