

บทคัดย่อ ภาษาไทย

โครงการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ ๒ ข้อได้แก่ การศึกษาชีววิทยาของจีโนมมะเร็ง และการพัฒนา
หัตถิยารุ่นเยาว์ ในการศึกษาจีโนมเราพบว่า สภาวะเหนือพันธุกรรมของไลน์๑ (long interspersed
nuclear element-1s) มีการเปลี่ยนแปลงตั้งแต่ในระยะแรกของการเกิดมะเร็ง โดยพบว่าเซลล์มะเร็งจะมีระดับ
เมทิลเลชั่นที่ต่ำกว่าเซลล์ปกติ และระดับเมทิลเลชั่นที่ต่ำลงสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคที่เพิ่มขึ้น
การศึกษาในอดีตจึงให้ความสนใจในการวัดเมทิลเลชั่นระดับต่ำของไลน์๑ เพื่อใช้ตรวจคัดกรองและประเมิน
ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง บอกระยะและการพยากรณ์โรค พบว่าการลดระดับเมทิลเลชั่นโดยทั่วไปของจีโนม
ทำให้ไลน์๑ มีระดับเมทิลเลชั่นต่ำลงด้วย แต่การเปลี่ยนแปลงระดับเมทิลเลชั่นของไลน์๑ บางตัวขึ้นกับ
ตำแหน่งในจีโนม การที่ไลน์๑ มีเมทิลเลชั่นระดับต่ำทำให้จีโนมไม่เสถียรและเปลี่ยนการแสดงออกของยีน มี
หลายกลไกที่ทำให้เกิดผลเหล่านี้จากการเปลี่ยนแปลงบนดีเอ็นเอเส้นเดียวกัน ดังนั้นระดับเมทิลเลชั่นของไลน์๑
แต่ละชุดอาจแสดงฟีโนไทป์บางลักษณะและอาจบอกถึงกระบวนการเปลี่ยนเป็นมะเร็งของเซลล์นั้นๆ รูปแบบ
ไลน์ 1 เมทิลเลชั่นแบ่งตามจำนวนเมทิลเลชั่นบนเบสซีพีจี ได้ ๓ แบบ คือ เมทิลเลชั่นระดับต่ำ, เมทิลเลชั่น
บางส่วน และเมทิลเลชั่นระดับสูง จำนวนของไลน์๑ เมทิลเลชั่นระดับสูงและเมทิลเลชั่นบางส่วนพบต่างกัน
ในเซลล์ปกติแต่ละชนิด ดังนั้นจำนวนเมทิลเลชั่นระดับต่ำน่าจะใช้ตรวจหามะเร็งได้ดีกว่าระดับเมทิลเลชั่นของไลน์
๑ ทั้งจีโนม การศึกษาเพื่อหาวิธีวัดเมทิลเลชั่นของไลน์๑ ในแต่ละตำแหน่ง จึงอาจเพิ่มประสิทธิภาพในการใช้
เทคนิคพีซีอาร์ ทั้งทางด้านความไวและความจำเพาะของการตรวจหามะเร็ง หรืออาจนำไปใช้เพื่อวิเคราะห์
ลักษณะบางอย่างของมะเร็งได้

There are two roles of this project first is to explore epigenomic biology of cancer and second is to assist and advise several young investigators. For the first objective we found that changes in long interspersed nuclear element-1s (LINE-1s or L1s) occur early during the process of carcinogenesis. A lower methylation level (hypomethylation) of LINE-1 is common in most cancers, and the methylation level is further decreased in more advanced cancers. Consequently, several previous studies have suggested the use of LINE-1 hypomethylation levels in cancer screening, risk assessment, tumor staging and prognostic prediction. Epigenomic changes are complex, and global hypomethylation influences LINE-1s in a generalized fashion. However, the methylation levels of some loci are dependent on their locations. The consequences of LINE-1 hypomethylation are genomic instability and alteration of gene expression. There are several mechanisms that promote both of these consequences in cis. Therefore, the methylation levels of different sets of LINE-1s may represent certain phenotypes. Furthermore, the methylation levels of specific sets of LINE-1s may indicate carcinogenesis-dependent hypomethylation. LINE-1 methylation pattern analysis can classify LINE-1s into one of three classes based on the number of methylated CpG dinucleotides. These classes include hypermethylation, partial methylation and hypomethylation. The number of partial and hypermethylated loci but not hypomethylated LINE-1s is different among normal cell types. Consequently, the number of hypomethylated loci is a more promising marker than methylation level in the detection of cancer DNA. Further genome-wide studies to measure the methylation level of each LINE-1 locus may improve PCR-based methylation analysis to allow for a more specific and sensitive detection of cancer DNA or for an analysis of certain cancer phenotypes.