

รูปแบบ Abstract (ภาษาอังกฤษ)

Project Code : TRG5180001

Project Title : The effect of DNA demethylation/methylation to candidate genes in Psoriasis

Investigator : Dr. Kriangsak Ruchusatsawat

Thai-National Institute of Health, Department of Medical Sciences, Ministry of
Public Health 88/7 Soi Bumrajnaradura Tivanon Rd. Muang Distric. Nontaburi
11000. Tel 02-5899850-8 ext 99313. Fax 02-5915449

E-mail Address : kriangsak.r@dmshc.mail.go.th, ruchusatsawat@yahoo.com

Project Period : 2 Years (May 1, 2008- April 30, 2010)

Abnormal proliferation and differentiation of keratinocytes occur in many skin diseases. Parakeratosis is an abnormal maturation of the keratinocytes in which keratinization of epithelial cells is incomplete and abnormal retention of keratinocyte nucleuses in stratum corneum. It occurs in malignant, inflammatory as well as autoimmune skin diseases as in eczema, squamous cell carcinoma (SCC) and psoriasis. Down-regulation of ID4 protein in epidermis has been described in associated with psoriasis. The gene encoded ID4 is located within psoriasis susceptibility 1 (PSORS1). Moreover, promoter hypermethylation of *ID4* has been described in several cancers. Here, we report a previously undescribed methylated pattern of the *ID4* promoter in lesional psoriatic skin. We investigated 11 cell lines, peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and micro-dissected epithelium of skin from normal subjects and lesional skin from psoriatic patients. All normal cells were unmethylated. *ID4* promoter methylation was detected in psoriasis. The *ID4* promoters of cells from the upper and lower part of psoriatic epidermis were hypermethylated and unmethylated, respectively. By immunohistochemistry, the parakeratotic keratinocytes in the upper layer of psoriasis, chronic eczema and SCC lacked ID4 protein, whereas the keratinocytes in the lower layer were densely stained. Normal epidermal keratinocytes consistently expressed ID4 protein. The lack of ID4 expression in psoriatic keratinocytes, chronic eczema and SCC may be epigenetically controlled. This finding is a novel example of a link between gene-specific promoter hypermethylation and abnormal cellular differentiation in the skin diseases. In addition, *ID4* methylation is a candidate marker for abnormal terminal differentiation of keratinocyte, particularly parakeratosis.

Keywords : ID4, DNA Methylation, Psoriasis, Parakeratosis, Immunohistochemistry

รูปแบบ บทคัดย่อ (ภาษาไทย)

รหัสโครงการ: TRG5180001

ชื่อโครงการ: การเกิดดีเอ็นเอดีเมทิลเลชัน/เมทิลเลชันที่มีผลต่อยีนที่คาดว่าจะมีผลต่อโรคสะเก็ดเงิน

ชื่อนักวิจัย: ดร. เกรียงศักดิ์ ฤชสาธิต

สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

88/7 ซ. รพ. บำราชนราทร ถ. ทิวาพันธ์ จังหวัด นนทบุรี รหัสไปรษณีย์ 11000

โทรศัพท์ 02-5899850-8 ต่อ 99313 โทรศัพท์มือถือ 085-9170044 โทรสาร 02-5915449

E-mail Address : kriangsak.r@dmsc.mail.go.th, ruchusatsawat@yahoo.com

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี (วันที่ 1 พฤษภาคม 2551 ถึงวันที่ 30 เมษายน 2553)

บทคัดย่อ

โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคที่มีความผิดปกติของการเจริญเติบโตและการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ผิวหนังซึ่งรวมถึงการเกิดพาราเคอราโตซิสซึ่งเป็นขบวนการหนึ่งที่สำคัญของการแสดงความผิดปกติของการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในชั้นของคอร์เนียม ยีน ไอดีสี่ I(Inhibitor of DNA binding/Inhibitor of differentiation 4, ID4) ที่พบว่ามียีนของ เอ็มอาร์เอ็นเอ ลดลงในโรคสะเก็ดเงิน นอกจากนี้ยังเป็นยีนที่ยับยั้งการเกิดมะเร็งซึ่งถูกควบคุมโดยขบวนการ ดีเอ็นเอเมทิลเลชัน การศึกษาวิจัยครั้งนี้เราได้ศึกษาใน 1) เซลล์สายทั้งหมดจำนวน 11 ชนิด 2) เซลล์เม็ดเลือดขาว และ 3) ชิ้นเนื้อ แบบแยกชนิดเซลล์ผิวหนังโดยใช้เครื่องเลเซอร์ (Laser capture microdissection) จากตัวอย่างคนปกติ ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน (Psoriasis) ผู้ป่วยผิวหนังอักเสบ (eczema) และ ผู้ป่วยโรคมะเร็งผิวหนัง (Squamous cell carcinoma, SCC) และตรวจหาโดยวิธี MSP, DNA cloning, Sequencing, RT-PCR และ Immuno histochemistry ซึ่งพบว่า พบว่า ในเซลล์สาย 1) กลุ่ม Hematopoietic cell lines (5 ชนิด) เช่น Jurket, Daudi, Molt4 , HL-60เป็น methylated promoterขณะที่ K562 เป็น mixed (met/unmet) promoter PBMC เป็น unmethylated promoter 2) กลุ่ม Epithelial cell lines (6 ชนิด) เช่น Hela, HEp2, RKO, SiHA, , เป็น methylated DNA SW480 เป็น mixed (met/unmet) promoter และ HaCaT เป็น unmethylated promoter และ พบ DNA methylation ของ ยีน ID4 ในชิ้นเนื้อ ตัวอย่างจากคนปกติ ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ผู้ป่วยผิวหนังอักเสบ และ ผู้ป่วยโรคมะเร็งผิวหนัง คิดเป็น ร้อยละ 0 , 66.6 , 14.3 และ 42.8 ตามลำดับ ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่า ปริมาณของการเกิด DNA methylation คิดเป็น ร้อยละ 0, 34.81, 6.47 และ 21.84 ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ระหว่าง คนปกติ กับ ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ($p < 0.005$) และ ผู้ป่วย eczema กับ ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ($p < 0.05$) นอกจากนี้ ยังพบว่า การเกิด ดีเอ็นเอเมทิลเลชัน มีความสัมพันธ์กันกับการแสดงออกโดยโปรตีน ID4 ลดลงใน ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน และ ผู้ป่วยโรคมะเร็งผิวหนัง เมื่อเปรียบเทียบกับ คนปกติ ในชั้นของ คอร์เนียม ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิด พาราเคอราโตซิส และนับว่าเป็นการค้นพบครั้งแรกที่มีการรายงาน แต่อย่างไรก็ตาม กลไกการเกิด DNA methylation ของ ยีนนี้ และ หน้าที่ของ ยีนนี้ ในโรคสะเก็ดเงินจึงเป็นเรื่องที่น่าจะมีความศึกษาต่อไป

คำหลัก : โรคสะเก็ดเงิน ดีเอ็นเอเมทิลเลชัน ยีนไอดีสี่ พาราเคอราโตซิส