

# Abstract

---

**Project Code :** TRG5780230

**Project Title :** IL-33: Regulation by methotrexate in psoriasis

**Investigator :** Asst. Prof. Jitlada Meehansan, MD., PhD., Division of Dermatology,  
Chulabhorn International College of Medicine, Thammasat University

**E-mail Address :** kae\_mdcu@yahoo.com

**Project Period :** 2 years

## **Abstract:**

Interleukin (IL)-33 is a newly cytokine of interleukin-1 family. It is a dual function protein that works as a nuclear factor and extracellular cytokine. IL-33 is constitutively expressed in endothelial cells and epithelial cells of tissues exposed to environment and can be secreted in response to tissue damage to immediately activate innate immunity and T helper (Th)-2 cell response. In addition, IL-33 actions as a nuclear factor that blocks inflammatory signals. Interestingly, it is strongly expressed in the nucleus of keratinocytes of psoriasis patients. Psoriasis, a common chronic inflammatory skin disease that affects 2-3% of Thai population, is considered as a Th1- and Th17-mediated inflammation. The responsibility of IL-33 in psoriasis has not been clearly identified. The ultraviolet radiation, especially UVB, is a phototherapy that has wide-ranging immunosuppressive potentials via different mechanisms. UVB has been used to treat psoriasis with satisfactory response.

In this study, we would like to compare IL-33 expression before and after treatment with narrowband UVB (n=4) and methotrexate (n=4). Four patients diagnosed with moderate to severe psoriasis were treated by NB-UVB phototherapy, and four patients were treated by methotrexate. They were received with systematic treatment until the PASI75 was achieved or up to 12 weeks of treatment. The tissue samples from lesional psoriatic skin are taken before and after treatment. The mRNA expression of IL-33 in keratinocytes was measured using quantitative droplet digital PCR.

All of patients achieved a 75% reduction in the PASI score. For group narrowband UVB (n=4), IL-33 mRNA levels of 3 patients (75%) were downregulated after treatment with NBUVB. The median mRNA level of IL-33 was reduced from baseline 13.65 copies/ $\mu$ l (IQR, 7-24.25) to 2.15 copies/ $\mu$ l (IQR, 1.05-2.95). For group methotrexate (n=4), IL-33 mRNA levels of 3 patients (75%) were downregulated after treatment with NBUVB. The median mRNA level of IL-33 was reduced from baseline 3.5 copies/ $\mu$ l (IQR, 0.65-18) to 0.32 copies/ $\mu$ l (IQR, 0-0.82). The results obtained from data analysis revealed a reduction in IL-33 expression by Wilcoxon signed-rank test ( $p = 0.144$ ). For both treatments, 6 of 8 patients (75%) achieved significant downregulated mRNA level of IL-33 ( $p = 0.049^*$ ). The median mRNA level of IL-33 was reduced after treatment compared to before treatment (9.4 copies/ $\mu$ l, 01.1-22.25 vs. 0.82 copies/ $\mu$ l, 0.2-2.15).

In conclusion, the IL-33 production seems particularly associates with inflammatory skin of psoriasis, and this cytokine may be regulated by anti-inflammatory treatment including NBUVB phototherapy and metrotrexate.

**Keywords:** interleukin-33, narrowband UVB, methotrexate, psoriasis

## บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG5780230

ชื่อโครงการ: อินเตอร์ลิวคิน 33: การควบคุมการแสดงออกโดยยาเมโทเทรกเซทในโรคสะเก็ดเงิน  
ชื่อนักวิจัยและสถาบัน: ผศ.ดร.พญ. จิตรลดา มีพันแสน

หน่วยวิจัย วิทยาลัยแพทยศาสตร์นานาชาติจุฬาภรณ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

E-mail address: kae\_mdca@yahoo.com

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี

บทคัดย่อ:

อินเตอร์ลิวคิน 33 (IL-33) เป็นสมาชิกตัวล่าสุดของกลุ่มอินเตอร์ลิวคิน 1 บทบาทหน้าที่ของอินเตอร์ลิวคิน 33 นั้นประกอบด้วย nuclear function และบทบาทของ cytokine ในสภาวะปกติ IL-33 จะถูกแสดงออกใน epithelial และ endothelial cells ซึ่งเป็นเซลล์ที่สัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายนอกในร่างกาย เซลล์เหล่านี้สามารถหลั่ง IL-33 ได้เมื่อเซลล์ดังกล่าวถูกทำลายหรือได้รับบาดเจ็บ เมื่อถูกหลั่งออกมานอกเซลล์ IL-33 ได้มีบทบาทในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันชนิด innate และ กระตุ้นการทำงานของ Th-2 cells

โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคผิวหนังเรื้อรังซึ่ง T cell ชนิด Th-1 และ Th -17 มีบทบาทสำคัญต่อกลไกการเกิดโรค อย่างไรก็ตาม กลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงินในปัจจุบันยังไม่ทราบเป็นที่แน่ชัด การรักษาพื้นฐานของโรคสะเก็ดเงินคือการกดการทำงานของภูมิคุ้มกัน ในประเทศไทยนั้น การรักษานิยมใช้แสงอัลตราไวโอเลตบี รวมถึงยาเมโทเทรกเซท ซึ่งเป็นยากดภูมิคุ้มกันในการรักษาโรคสะเก็ดเงินให้ได้ผลดี

งานวิจัยนี้นักวิจัยทำการศึกษาในคนไข้โรคสะเก็ดเงินระดับปานกลางถึงรุนแรง เพื่อเปรียบเทียบระดับ IL-33 ก่อนและหลังการรักษาด้วยแสงอัลตราไวโอเลตบี (n =4) หรือยาเมโทเทรกเซท (n=4) ผู้ป่วยทั้งหมด 8 รายได้รับการรักษา และติดตามอาการต่อเนื่อง และประเมินผลการรักษาเมื่อประเมินผลความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงิน (PASI score) ได้คะแนนดีขึ้น 75% เทียบกับก่อนรักษา หรือได้รับการรักษาติดต่อกันนานเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ การศึกษาระดับ IL-33 ทำการวัดและวิเคราะห์สารพันธุกรรม (IL-33 mRNA) จากชิ้นเนื้อบริเวณผื่นโรคสะเก็ดเงินก่อนและหลังการรักษา โดยการทำ quantitative droplet digital PCR

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งหมดในการวิจัย (n=8) ได้รับคะแนน PASI ดีขึ้น 75% กลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับการรักษาโดยการฉายแสงอัลตราไวโอเลต (n=4) 3 ราย (75%)

มีระดับ IL-33 mRNA ลดลงเมื่อเทียบกับก่อนรักษา วิเคราะห์ทางสถิติพบว่าค่า median ลดลงจากก่อนรักษา 13.65 copies/ $\mu$ l (IQR 7-24.25) เป็น 2.15 copies/ $\mu$ l (IQR 1.05-2.95) สำหรับกลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซต (n=4) 3 ราย (75%) มีระดับ IL-33 mRNA ลดลงเมื่อเทียบกับก่อนรักษา วิเคราะห์ทางสถิติพบว่าค่า median ลดลงจากก่อนรักษา 3.5 copies/ $\mu$ l (IQR 0.65-18) เป็น 0.32 copies/ $\mu$ l (IQR 0-0.82) ผลการศึกษาระดับ IL-33 mRNA ถูกวิเคราะห์โดย Wilcoxon signed-rank test ( $p=0.144$ ) เมื่อวิเคราะห์ผลรวมจากผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วย 6 ราย (75%) มีระดับ มีระดับ IL-33 mRNA ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนรักษา ( $p=0.049^*$ ) วิเคราะห์ทางสถิติพบว่าค่า median ลดลงจากก่อนรักษา 9.4 copies/ $\mu$ l (IQR 1.1-22.25) เป็น 0.82 copies/ $\mu$ l (IQR 0.2-2.15)

การแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของ IL-33 ในโรคสะเก็ดเงินน่าจะบ่งชี้ได้ว่า IL-33 มีบทบาทเกี่ยวกับการอักเสบของโรค และ cytokine ดังกล่าวสามารถควบคุมได้โดยการฉายแสงอัลตราไวโอเลตบี รวมถึงการใช้ยาเมโทเทรกเซต

**คำหลัก:** อินเตอร์ลิวคิน 33, แสงอัลตราไวโอเลตบี, เมโทเทรกเซต, โรคสะเก็ดเงิน