รายงานการวิจัย

ชื่อเรื่อง (ภาษาไทย) การศึกษาการแสดงออกของ ไมโครอาร์เอนเอในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ก่อนและหลังการรักษาด้วยการฉายแสง

ชื่อเรื่อง (ภาษาอังกฤษ) The study of expressions of microRNA in patients with psoriasis before and after treatment with phototherapy

ชื่อผู้วิจัย

รศ.ดร.พญ.จงกลนี วงศ์ปิยะบวร (ผู้วิจัยหลัก)

หน่วยงาน หน่วยภูมิคุ้มกันวิทยา ภาควิชา จุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศ.นพ.ประวิตร อัศวนนท์ (ผู้ร่วมวิจัย)

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พญ.ไอณภัค บุญทวียุวัฒน์ (ผู้ร่วมวิจัย)

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ดร.เกรียงศักดิ์ ฤชุศาศวัต (ผู้ร่วมวิจัย)

ฝ่ายไวรัสตับอักเสบบี กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

นางสาว ภัทริน ตั้งธนตระกูล (ผู้ร่วมวิจัย)

สาขาวิชา สหสาขา จุลชีววิทยาทางการแพทย์ บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นางสาว วิภาศิริ สุนทรชัย (ผู้ร่วมวิจัย)

สาขาวิชา สหสาขา จุลชีววิทยาทางการแพทย์ บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปี 2560

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประจำปีงบประมาณ 2559 ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่สนับสนุนทุนในการวิจัย ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้ป่วยที่กรุณาสละเวลาให้ตัวอย่างเพื่อนำมาทำการศึกษาวิจัย

บทคัดย่อภาษาไทย

โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคผิวหนังที่พบได้บ่อย ลักษณะอาการทางคลินิกโดยทั่วไป คือคนไข้จะมีผื่นนูนหนาสีแดงมีขอบเขตชัดเจนและปกคลุมด้วยสะเก็ดสีเงิน ซึ่งปัจจุบันจัดเป็นโรคที่มีความสำคัญทางการแพทย์และสาธารณสุขของประเทศไทย ในการศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาระดับไมโครอาร์เอนเอในชิ้นเนื้อของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินก่อนและหลังรักษา เทียบกับคนปกติ โดยวิธี quantitative real-time polymerase chain reaction โดบพบว่า มีไมโครอาร์เอนเอหลายชนิดที่มีการแสดงออกผิดปกติในผิวหนังของคนไข้โรคสะเก็ดเงินเมื่อเทียบกับคนปกติ และเป็นที่น่าสนใจว่า ไมโครอาร์เอนเอหลายชนิดมีการเปลี่ยนแปลงในชิ้นเนื้อของคนไข้โรคสะเก็ดเงินที่ได้รับการรักษาโดยการฉายแสง ดังนั้น ควรมีการเลือกไมโครอาร์เอ็นเอที่น่าสนใจมาศึกษาเพิ่มเติมในรายละเอียดของหน้าที่ของไมโครอาร์เอ็นเอ

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

Psoriasis is a common, chronic skin disease. The skin usually displays as raised, well-demarcated, erythematous oval plaques with adherent silvery scales. Currently, this disease is an importance in public health in Thailand. The objective of this study is to study the micro RNA expression levels between before and after treatment compared with healthy people using quantitative real-time polymerase chain reaction. The results demonstrated that some micro RNAs were changed the expression pattern in the psoriatic patients compared with heathy. Interestingly, several micro RNAs were changed the expression levels after treatment with NB-UVB. Therefore, the interested micro RNA should be selected to study the functions that relate to the psoriasis.

สารบัญเรื่อง

เรื่อง	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อภาษาไทย	ข
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ค
สารบัญเรื่อง	ง
สารบัญตาราง	จ
สารบัญภาพ	ฉ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในงานวิจัย	ช
บทนำ	๑
1. ทบทวนวรรณกรรม	๑
2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย	๗
3. คำถามของการวิจัย/สมมติฐาน	๘
4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected or Anticipated Benefit Gain)	๘
5. ความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นและความรับผิดชอบ (Risk and Investigator’s Responsibility)	๘
วิธีดำเนินการวิจัย	๙
1. กลุ่มประชากรที่ศึกษา	๙
2. ขนาดตัวอย่าง (sample size)	๑๐
3. การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพที่เหลือ	๑๑
4. การเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อ	๑๑
5. การศึกษาไมโครอะเร	๑๑
6. การศึกษา Taqman® Quantitative-PCR	๑๒
7. การรวบรวมข้อมูล	๑๒
8. การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (Data Analysis and Statistics)	๑๓
9. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)	๑๓
ผลการวิจัย	๑๕
อภิปรายและวิจารณ์	๑๖
สรุปและข้อเสนอแนะในการวิจัย	๑๗
บรรณานุกรม	๑๘
ประวัตินักวิจัยและคณะ	๒๑

สารบัญตาราง

ลำดับตาราง **หน้า**

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาไมโครอาร์เอนเอและโรคทางภูมิคุ้มกัน ๕

สารบัญภาพ

ลำดับรูปภาพ	หน้า
รูปที่ 1 การทำงานของ miRNA	๓
รูปที่ 2 การสร้างไมโครอาร์เอนเอภายในเซลล์	๔

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในงานวิจัย

3’UTR	ย่อมาจาก 3’Untranslated region
BBUVB	ย่อมาจาก Broadband-Ultraviolet B
hsa	ย่อมาจาก *Homo sapiens*
IFN	ย่อมาจาก interferon
IL	ย่อมาจาก interleukin
RISC	ย่อมาจาก RNA-inducing silencing complex
miR	ย่อมาจาก micro RNA
NB-UVB	ย่อมาจาก Narrowband- Ultraviolet B
TNF-α	ย่อมาจาก tumor necrosis factor-alpha

บทนำ

1. ทบทวนวรรณกรรม

โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคผิวหนังที่พบได้บ่อย ลักษณะอาการทางคลินิกโดยทั่วไปคือคนไข้จะมีผื่นนูนหนา สีแดงมีขอบเขตชัดเจนและปกคลุมด้วยสะเก็ดสีเงิน ซึ่งรอยโรคส่วนใหญ่จะปรากฏบริเวณ ข้อศอก, เข่า, ศีรษะ, หรือบริเวณลำตัว อุบัติการณ์ของโรคสะเก็ดเงินประมาณร้อยละ 1-3 ของประชากรโลก [1-3] โดยความชุกของการเกิดโรคแตกต่างกันไปตามภูมิประเทศ เชื้อชาติ และสิ่งแวดล้อม สำหรับประเทศไทย โรคสะเก็ดเงินจัดเป็นโรคผิวหนังชนิดที่ไม่ติดเชื้อที่พบได้บ่อยมาก โดยรายงานจากศูนย์ข้อมูลคอมพิวเตอร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่ามีผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินมารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกปี 2551 จำนวนทั้งสิ้น 2378 ราย เนื่องจากโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคที่ยังไม่มีวิธีการรักษาให้หายขาดได้ วิธีการรักษาในปัจจุบันให้ผลเพียงให้โรคสงบชั่วคราว (remission) รวมทั้งการรักษาใหม่ที่มีค่าใช้จ่ายสูงก็ไม่สามารถทำให้โรคหายขาดหรือมีระยะการสงบของโรคที่นานได้ และยังไม่สามารถพยากรณ์ผลการรักษาได้แน่นอน ผู้ป่วยแต่ละรายมีการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกัน โรคสะเก็ดเงินจึงจัดเป็นโรคที่มีความสำคัญทางการแพทย์และสาธารณสุขของประเทศไทยในปัจจุบัน

สาเหตุและกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงินยังไม่เป็นที่แน่ชัด เชื่อว่าปัจจัยทางพันธุกรรม ทั้ง genetics [4, 5] และ epigenetics [6] รวมถึงสิ่งแวดล้อมส่งผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยและก่อให้เกิดโรคสะเก็ดเงิน โดยผู้ป่วยแต่ละรายมีการแสดงออกของโรคและความรุนแรงของโรคที่ต่างกัน ปัจจุบันมีรายงานการศึกษาหลายรายงานที่แสดงให้เห็นว่า ไมโคร อาร์เอนเอ (microRNA) ซึ่งเป็นสารพันธุกรรมที่ไม่ใช่โปรตีน มีบทบาทในการเกิดและการดำเนินโรคมะเร็งและโรคภูมิต้านทานเนื้อเยื่อตนเอง และมีรายงานที่แสดงให้เห็นว่าไมโครอาร์เอ็นเอมีบทบาทในพยาธิกำเนิดของโรคสะเก็ดเงิน [7, 8] โดยพบว่าระดับไมโครอาร์เอนเอหลายตัวมีการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกที่เซลล์ผิวหนัง เมื่อเทียบกับคนปกติ นอกจากนี้ยังพบอีกว่า ระดับไมโครอาร์เอนเอบางตัวยังมีการเปลี่ยนแปลงภายหลังการรักษาอีกด้วย รายงานดังกล่าวยังกล่าวอีกว่า การเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของไมโครอาร์เอนเอ มีผลจำเพาะต่อคนไข้กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ดังนั้นไมโคร์อาร์เอนเออาจจะมีประโยชน์ในด้านของตัวบ่งชี้การตอบสนองของการรักษาได้

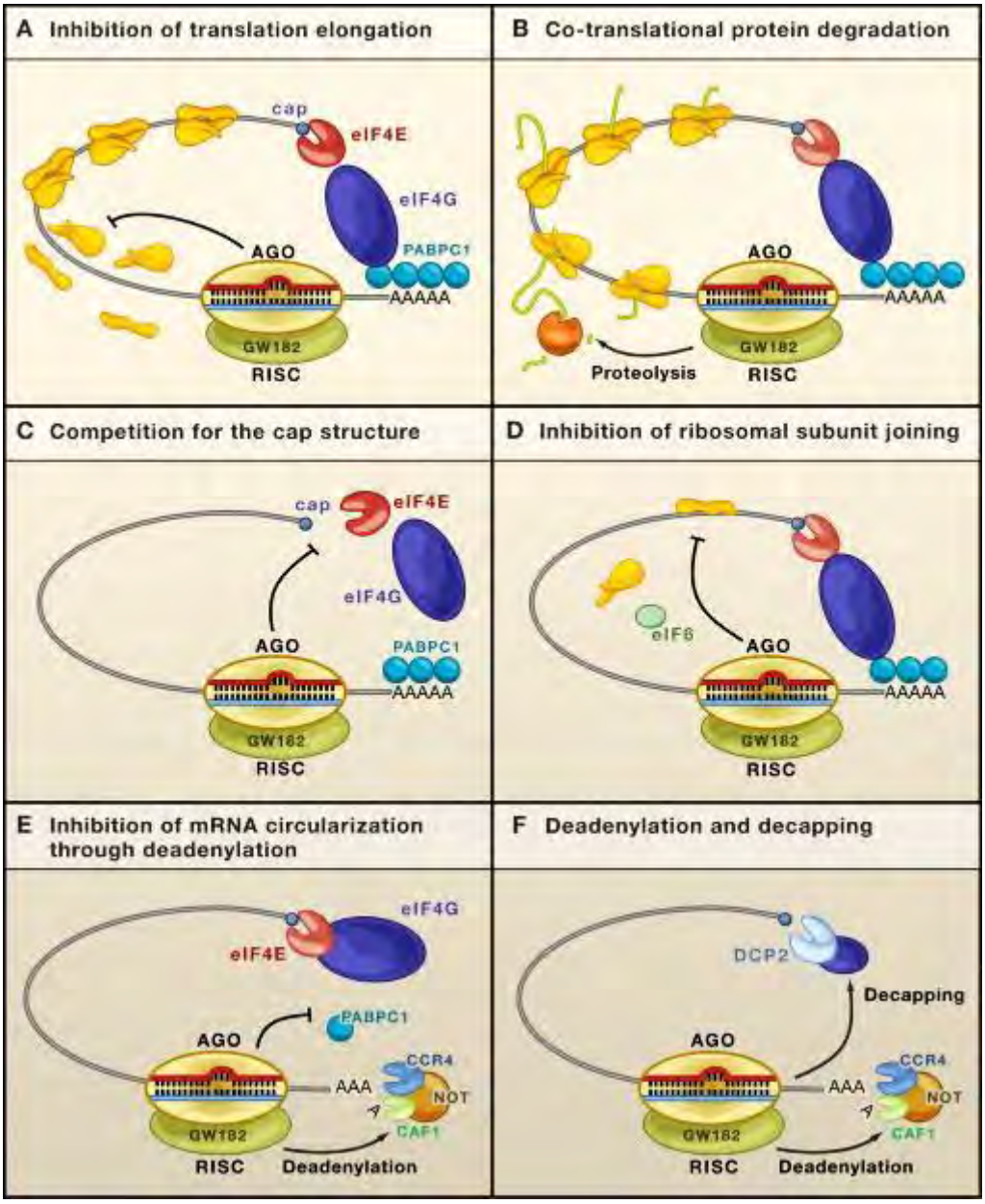
จากการศึกษาที่ผ่านมาจนถึงปัจจุบันสรุปได้ว่า โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง ซึ่งเกี่ยวข้องกับ T-lymphocyte (T-lymphocyte mediated skin autoimmune disease) [9] โดยผู้ป่วยมีพันธุกรรมที่มีแนวโน้มในการตอบสนองของภูมิคุ้มกันเป็นแบบ type 1 immune effecter functions เมื่อมีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน T cell ที่ตอบสนองจะเป็น T helper1, T helper 17 และ T cytotoxic หลั่ง cytokine ที่มีรูปแบบเด่นคือ T-helper type-1 และ T-helper type-17 cytokine ได้แก่ interferon gamma (IFN-gamma), interleukin(IL)12, IL-2, IL-23 และ IL-17 เป็นต้น [5, 10] นอกจากนี้ยังมีการหลั่ง pro-inflammatory cytokines และ chemokines ต่างๆ ทั้งหมดส่งผลให้มีการเจริญเติบโตและพัฒนาที่ผิดปกติของเซลล์ผิวหนัง มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์หลอดเลือด และเกิดการอักเสบขึ้นอย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงของโรคและกลไกการเกิดโรคที่ชัดเจน แต่เชื่อว่าปัจจัยทางพันธุกรรมเป็นส่วนประกอบที่สำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยแต่ละรายมีการแสดงออกของโรคและความรุนแรงของโรคที่ต่างกัน

มีการศึกษาหา Susceptibility regions บนตำแหน่งต่างๆ ของโครโมโซมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคสะเก็ดเงินในมนุษย์ พบว่ามียีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค และการดำเนินของโรคสะเก็ดเงินหลายตัวเช่น ยีนที่มีตำแหน่งอยู่บนโครโมโซมที่ 1q21, 3q21, 4q, 7p, 8, 11, 16q, 17q, 20p และ 6p มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค และการดำเนินของโรค [4]

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาจำนวนมากแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของ epigenetics กับการเกิดและการดำเนินของโรคสะเก็ดเงิน คณะผู้วิจัยยังรายงานการเปลี่ยนแปลง DNA methylation ของยีนหลายตัวที่เซลล์หนังกำพร้าของผู้ป่วย [6, 11] แสดงให้เห็นว่าการควบคุมในระดับ epigenetics มีผลต่อการเกิดโรคสะเก็ดเงิน นอกเหนือจากกลไกทางด้านการเปลี่ยนแปลงของระดับ DNA methylation แล้ว รายการก่อนหน้านี้ระบุว่าไมโครอาร์เอนเอ ซึ่งเป็นหนึ่งในกระบวนการ epigenetics ยังมีผลต่อพยาธิสภาพของโรคสะเก็ดเงินอีกด้วย [8]

ไมโครอาร์เอนเอ คือ สารพันธุกรรมชนิดหนึ่ง ที่ไม่มีการแสดงออกเป็นโปรตีน แต่มีหน้าที่ในการควบคุมการแสดงออกของยีนอย่างจำเพาะเจาะจง โดยทั่วไปไมโครอาร์เอนเอจะมีความยาวอยู่ที่ประมาณ 15-25 nucleotides พบครั้งแรกในหนอนสายพันธุ์ *Caenorhabditis elegans* [12] ในปี 1993 ณ ขณะนั้นนักวิทยาศาสตร์ได้เรียกไมโครอาร์เอนเอที่ค้นพบโดยบังเอิญว่า small temporal RNA โดยไมโครอาร์เอนเอที่พบครั้งแรกคือ *lin4* แสดงออกในระยะตัวอ่อนของหนอน ทำให้ลดการแสดงออกของ gene บางชนิด ส่งผลต่อการเจริญเติบโตของหนอนในระยะโตเต็มวัย จากการศึกษาดังกล่าว แสดงให้เห็นว่าไมโครอาร์เอนเอมีความสำคัญอย่างยิ่งในการควบคุมการแสดงออกของยีน ต่อมาในปี 2000 นักวิทยาศาสตร์พบว่าลำดับสารพันธุกรรมของไมโครอาร์เอนเอนั้นสามารถพบได้ใน กบ ยุง หนู ไก่ และในมนุษย์ การค้นพบในครั้งนั้น ทำให้ความเข้าใจเกี่ยวกับการแสดงออกของยีนเปลี่ยนแปลงไปโดยสิ้นเชิง [13]

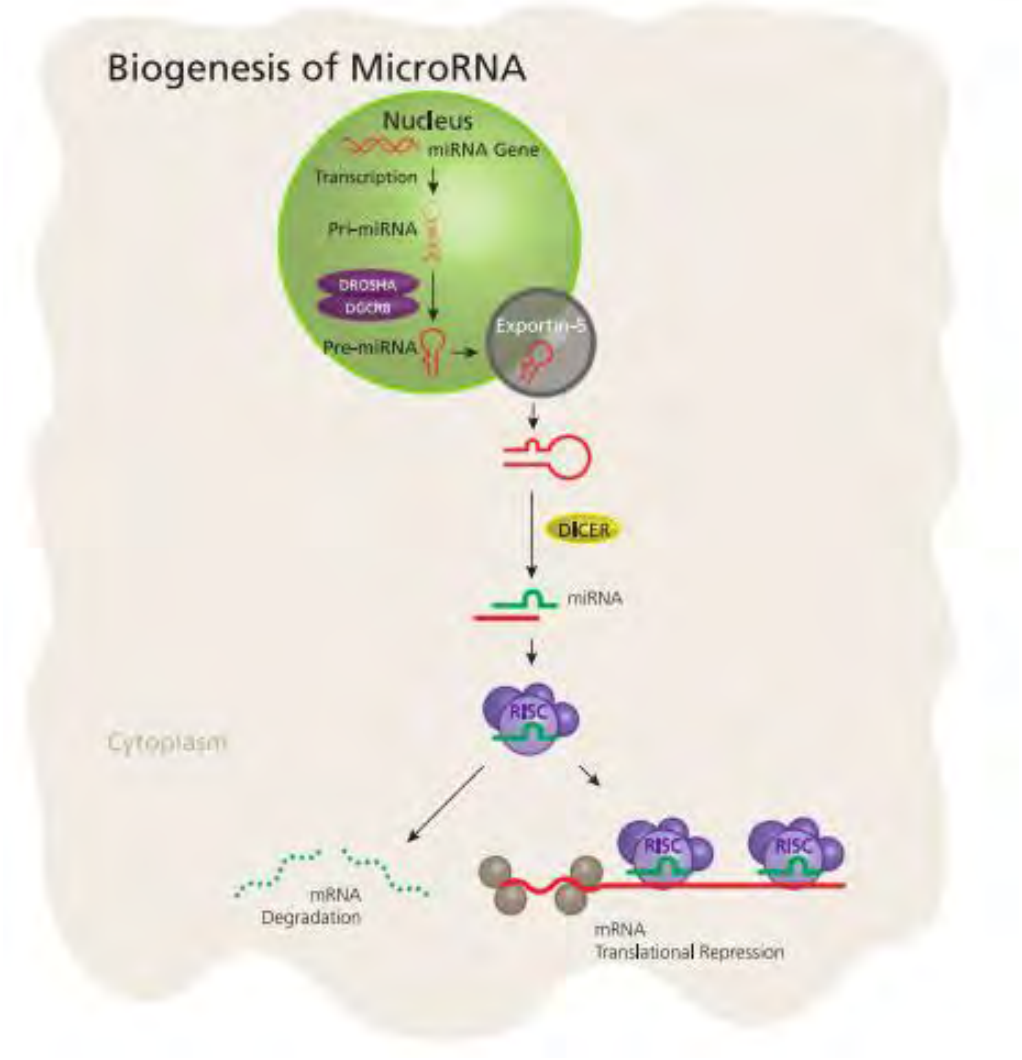
ทางด้านการทำงานของไมโครอาร์เอนเอ ช่วยในการควบคุมการแสดงออกของ mRNA โดยจับกับส่วน 3’Untranslated region (3’UTR) ของ mRNA นั้นๆ โดยการจับกันนั้นอาจเกิด mismatching ได้ 1-2 bases หลังจากนั้นไมโครอาร์เอนเอจะกระตุ้นให้ endogenous ribonuclease enzymes (RISC) เข้ามาทำงานเพื่อทำลาย mRNA หรือกดการแสดงออกของ gene โดยวิธีต่างๆ (รูปที่ 1) เช่น โดยยับยั้งให้ Ribosome หลุดออกจากการ translate ในการสร้างโปรตีน เรียกกระบวนการนี้ว่า ribosome-drop off [14] เป็นต้น



รูปที่ 1 การทำงานของ miRNA (A) ยับยั้งการ translation (B) ทำลาย co-translational protein (C) ยับยั้งการเติมหมู่ methyl ที่บริเวณ 5' methyl cap (D) ยับยั้งการจับของ Ribosome (E) ยับยั้ง Adenylation ของ mRNA ทำให้ไม่เกิดการ transfer ออกนอก nuclease (F) ยับยั้ง methylation cap และเกิด deadenylation [15]

การสร้างไมโครอาร์เอนเอ **รูปที่ 2** เริ่มจาก RNA polymerase enzymes II or III มาจับกับ genomic DNA ในส่วนที่มี miRNA gene encode อยู่ จากนั้นเกิดการ transcription ได้เป็น hairpin structure (pri-miRNA) เมื่อได้ pri-miRNA แล้ว RNA ดังกล่าวจะถูกนำส่งออกนอก nuclease และถูกโปรตีนที่เรียกว่า Dicer ซึ่งเป็น enzymes ตัดส่วน hairpin ออกเป็น double stranded miRNA โดยที่เส้น

หนึ่งจะจับกับ RNA-inducing silencing complex (RISC) ช่วยทำลาย mRNA ส่วนอีกเส้นหนึ่งจะถูกทำลายสลายไปเป็นสารตั้งต้นในการสร้างไมโครอาร์เอนเอต่อไป [16]



รูปที่ 2 การสร้างไมโครอาร์เอนเอภายในเซลล์ [17]

ข้อดีของการควบคุมการแสดงออกของไมโครอาร์เอนเอ คือ การกดการแสดงออกของ mRNA หลายๆ ชนิดพร้อมๆ กัน โดยที่ mRNA เหล่านั้นมักอยู่ใน pathway เดียวกัน ทำให้การตอบสนองของเซลล์ต่อสิ่งกระตุ้นมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีสมดุล [18] ซึ่งจากหลักการที่ได้อธิบายไปแล้วข้างต้นร่วมกับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันที่จำเป็นต้องอาศัยความสมดุลของการตอบสนองเป็นอย่างมาก ทำให้มีหลายการศึกษาระบุว่า mRNA ในระบบภูมิคุ้มกันมากกว่า 45% ถูกควบคุมผ่านทางไมโครอาร์เอนเอ [19] ดังนั้น ความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันส่วนใหญ่จึงสามารถนำมาเชื่อมโยงกับการเปลี่ยนแปลงของระดับการแสดงออกของไมโครอาร์เอนเอเป็นอย่างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาในทางภูมิคุ้ม ในปัจจุบันได้มีผู้ค้นพบไมโครอาร์เอนเอที่เกี่ยวข้องกับโรคภูมิคุ้มกันต่อตนเองมากมาย ตารางที่ 1 [16]

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาไมโครอาร์เอนเอและโรคทางภูมิคุ้มกัน

Inflammatory condition	miRNA	Cell type	Animal model	Human tissue
Multiple sclerosis	miR-155	Th1 and Th17	X	X
	miR-326	Th17	X	X
	miR-124	Myeloid	X	
Rheumatoid arthritis	miR-155	B cell and Th17	X	X
	miR-223	T cells		
	miR-182	T cells	X	X
	miR-146a	T cells and Macs		X
Systemic lupus	miR-146a	T cells	X	
	miR-182	T cells	X	
	miR-17-92	T cells	X	
	miR-21	T cells	X	X
	miR-155	B and T cells	X	
Type 1 diabetes	miR-510	Tregs		X
Type 2 diabetes	miR-146a	PBMCs		X
Sjögren's syndrome	miR-146a	Monocytes	X	X
Atopic dermatitis	miR-155	T cells		X
Allergic inflammation	let-7	T cells	X	
	miR-126	Th2	X	
Inflammatory bowel	miR-155		X	
IgA nephropathy	miR-155	Extracellular		X
	miR-146a	Extracellular		X
Endotoxemia	miR-146a	Myeloid	X	
	miR-155	Myeloid	X	
Bacterial infection	miR-155	Myeloid, B, and T cells	X	
Myeloproliferative disorders	miR-125b	HSPCs		
	miR-155	HSPCs		
	miR-146a			

การศึกษาไมโคร์อาร์เอนเอในโรคสะเก็ดเงิน เป็นที่น่าสนใจว่า มีไมโครอาร์เอนเอบางกลุ่ม เช่น hsa-miR-142-3p, hsa-miR-223, hsa-miR-106b, hsa-miR-26b และ hsa-miR-126 เป็นต้น มีการแสดงออกลดลงในกลุ่มคนไข้ที่ response ต่อการรักษาด้วย Etanercept ในขณะที่ในกลุ่มที่ไม่ response ต่อการรักษาค่าไมโครอาร์เอนเอดังกล่าวไม่มีการเปลี่ยนแปลง [7] นอกจากนี้ความแตกต่างของการแสดงออกของไมโคร์อาร์เอนเอดังกล่าวยังมีความจำเพาะต่อยา Etanercept อีกด้วย เนื่องจากยา Etanercept คือ ยากลุ่มที่กดการทำงานของ cytokine ประเภท TNF-α ซึ่งใช้รักษาคนไข้ psoriasis แต่เนื่องจากคนไข้มีการตอบสนองของยาที่แตกต่างกัน จึงทำให้การค้นพบนี้สามารถนำไมโคร์อาร์เอนเอมาใช้เป็นเครื่องหมายทางชีวภาพต่อการตอบสนองของยานั้นๆได้ นอกจากนี้ มีผู้ทำการศึกษาไมโคร์อาร์เอนเอในชิ้นเนื้อของคนไข้เทียบกับคนปกติ เมื่อได้รับการรักษาด้วย Narrow-band UVB แล้วพบว่า hsa-miR-125b และ hsa-miR-21 มีความสัมพันธ์กับการแสดงออกของ TAp63 และ p53 ซึ่งโปรตีน TAp63 และ p53 เกี่ยวข้องกับการรักษาสมดุลของชั้น epidermis [8] (epidermal homeostasis) โดยการควบคุม cell proliferation, differentiation และ cell survival เป็นต้น ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของไมโคร์อาร์เอนเอในชั้นผิวหนังของคนไข้อาจเป็นตัวอย่างที่ใช้อธิบายการตอบสนองของเซลล์ต่อ NB-UVB

เนื่องจากโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคที่ยังไม่มีวิธีการรักษาให้หายขาดได้ แนวทางการรักษาโรคในปัจจุบันหวังผลเพียงให้โรคสงบชั่วคราว (remission เป็นเวลานาน การดูแลรักษาผู้ป่วยมีหลายวิธี บางวิธีให้ผลข้างเคียงสูงและ อาจเกิดอันตราย การรักษาใหม่ๆมีค่าใช้จ่ายสูงก็ไม่สามารถทำให้โรคหายขาดหรือมีระยะการสงบของโรคที่นานได้ และยังไม่สามารถพยากรณ์ผลการรักษาได้แน่นอน ผู้ป่วยแต่ละรายมีการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกัน การรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วยการฉายแสงอาทิตย์เทียมเป็นหนึ่งในการรักษาที่มีประสิทธิภาพและ ปลอดภัยที่สุด โดยแสงอาทิตย์เทียมที่นำมาใช้ในการรักษา ประกอบด้วยรังสีอัลตราไวโอเลตเอ (Ultraviolet A: 320-400 nm) และ รังสีอัลตราไวโอเลตบี ทั้งคลื่นความยาวอัลตราไวโอเลตบีทั้งหมด (Broadband-Ultraviolet B, BBUVB: 290-320nm) และ คลื่นความยาวจำเพาะ (Narrowband-Ultraviolet B, NBUVB: 311-313nm) ซึ่งการรักษาด้วยคลื่นความยาวจำเพาะของรังสีอัลตราไวโอเลตบี (NBUVB) เป็นช่วงคลื่นความยาวที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน(20)และ มีผลข้างเคียงที่เกิดหลังการรักษาน้อยที่สุด โดยผลข้างเคียงดังกล่าวได้แก่ อาการแดงหลังการฉายแสงอาทิตย์เทียม และมะเร็งผิวหนังบางชนิด (Nonmelanoma skin cancer) [21] นอกจากนี้ยังมีการใช้ยาทาและ สารให้ความชุ่มชื้นร่วมกับการฉายแสง เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาให้ดียิ่งขึ้น ได้แก่ แอนทราลิน (Anthralin) [22], ยาทากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดี (Calciprotriol) [23], น้ำมันวาสลิน (Vaseline oil) [24], น้ำมันน้ำแร่ (Mineral oil) [25] เป็นต้น

กลไกของการรักษาด้วยการฉายแสงอาทิตย์เทียมเป็นกลไกที่ซับซ้อนและ การศึกษาเกี่ยวกับกลไกดังกล่าวจนถึงปัจจุบันยังไม่สามารถอธิบายในรายละเอียดได้ทั้งหมด กลไกหลักของการรักษาด้วยการฉายแสงอาทิตย์เทียมคือทำให้เกิดการกดภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ (local immunosuppression)และ ทั้งร่างกาย (systemic immunosuppression) โดยเกิดจากการถูกทำลายของตัวดูดซับคลื่นแสง (chromophore) ซึ่งตัวที่สำคัญได้แก่ ดีเอ็นเอ ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ใหม่ในเซลล์หลังการฉายแสง (Photoproducts) [26] โดยเฉพาะเซลล์ที่ทำหน้าที่นำเสนอสิ่งแปลกปลอม (Antigen presenting cell) มีผลทำให้เกิดฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันของร่างกาย เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงของดีเอ็นเอในเซลล์ต่างๆ รังสีอัลตราไวโอเลตยังกระตุ้นให้ tumor suppressor gene 53 ทำงานมากขึ้น [27] ทำให้วงจรของเซลล์นั้นๆ หยุดลง หรือตาย (apoptosis) [28] นอกจากดีเอ็นเอแล้ว ตัวดูดซับคลื่นแสงที่สำคัญอีกหนึ่งตัวคือ ไซโตพลาสมิค ทริปโตแฟน (Cytoplasmic

tryptophan) [29] มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของผนังเซลล์ที่มีตัวรับสารสื่อต่างๆ (clustering and internalization of cell membrane receptors) และการเปลี่ยนแปลงของไขมัน ทำให้มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันเช่นกัน นอกจากในเซลล์แล้วยังพบตัวดูดซับแสงนอกเซลล์ที่สำคัญได้แก่ กรดยูโรแคนิก (Urocanic acid) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจากทรานส์ (trans-urocanic acid) เป็นซิส-ยูโรแคนิก (cis-urocanic aicd) ซึ่งเช่นเดียวกับตัวดูดซับคลื่นแสงในเซลล์ที่มีผลทำให้เกิดการกดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงอาทิตย์เทียม

นอกจากการเปลี่ยนแปลงของตัวดูดซับแสงที่มีผลทำให้กดภูมิคุ้มกันของผู้ที่รับการรักษาแล้ว ยังมีการเปลี่ยนแปลงทางเคมีที่เป็นผลตามมา ทำเกิดการหลั่งสารสื่อต่างๆ โดยสารสื่อหลักได้แก่ protaglandinE2 ,IL-10, platelet-activating factor receptor(30), MSH และ calcitonin gene related peptide [31] โดยมีผลกับการกดภูมิคุ้มกันเช่นกัน ส่วนการเปลี่ยนแปลงทางเคมีอื่นๆ ที่มีผลแตกต่างไป โดยผลจากรังสีอัลตราไวโอเลตบี ได้แก่ nitric oxide, tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), IL-1, IL-6 และ IL-8 เป็นต้น และจากรังสีอัลตราไวโอเลตเอ ได้แก่ Reactive oxygen species (ROS)และ ฮีสตามีน (histamine) เป็นต้น ทำให้เกิดการอักเสบและ แดง [29, 32] หลังได้รับการรักษา

ล่าสุดมีการศึกษาผลของ p63 ซึ่งเป็นหนึ่งในสมาชิกของ p53 transcription factor family และ MicroRNA (miRNA)ในผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงอาทิตย์เทียม[33] โดยการตัดชิ้นเนื้อของผู้ป่วยสะเก็ดเงินทั้งก่อนและ หลังการรักษาพบว่า ระดับของ miR-21 ลดลงและ miR-125b เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังการรักษาด้วยการฉายแสงอาทิตย์เทียม โดยพบความสัมพันธ์ที่แปรผกผัน (reverse correlation) ระหว่าง miR-21และ TAp63 ซึ่งเป็นหนึ่งในvariant ของ isoforms ของ p63ชนิดที่มี N-terminal transcription activation domain แต่การเปลี่ยนแปลงในการแสดงออกของ p63ซึ่งเป็นหนึ่งในยีนส์ที่พบการแสดงออกที่ลดลงในผู้ป่วยสะเก็ดเงินอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับประชากรปกติ ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยการฉายแสงอาทิตย์เทียมยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ

จากความรู้ข้างต้น สาเหตุการเกิดโรคสะเก็ดเงิน และกลไกในการรักษาโรคยังคงไม่สามารถอธิบายในรายละเอียดได้ทั้งหมด และเนื่องจาก ยังมีผู้ทำการศึกษาเกี่ยวกับไมโคร์อาร์เอนเอในโรคสะเก็ดเงินน้อย ทางผู้วิจัยจึงเห็นว่า การศึกษานี้มีประโยชน์เพื่อใช้อธิบายการตอบสนองในระดับไมโคร์อาร์เอนเอของคนไข้ต่อการรักษาโดยการให้รังสี UVB โดยวัดระดับไมโคร์อาร์เอนเอในชิ้นเนื้อของคนไข้เทียบกับคนปกติ ซึ่งทำให้เกิดความรู้ความเข้าใจในการตอบสนองของเซลล์มากขึ้น รวมทั้งยังสามารถใช้เป็น biomarker สำหรับทำนายการรักษาโดยใช้รังสี UVB ได้อีกด้วย

2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. วัตถุประสงค์(หลัก) เพื่อศึกษาระดับไมโครอาร์เอนเอในชิ้นเนื้อของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน โดยวิธี ไมโครอะเร โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาด้วยการฉายแสงอาทิตย์เทียม

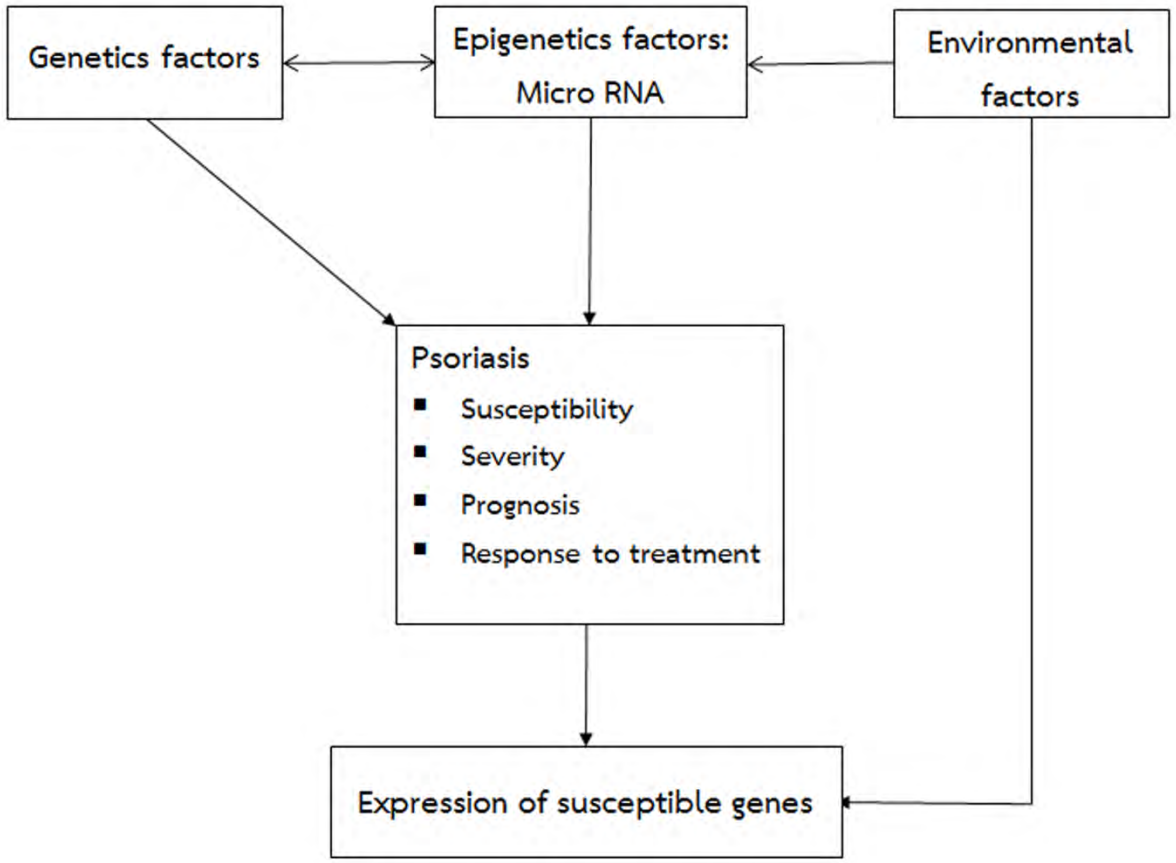
2. วัตถุประสงค์(รอง) ศึกษาความเป็นไปได้ในการใช้ ระดับของไมโครอาร์เอนเอต่างๆ มาเป็นดัชนี (biomarkers) ในการทำนาย โอกาสเกิดโรคและความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินเพื่อนำไปสู่การพัฒนาเครื่องมือการพยากรณ์โรค ผลการรักษาโรค โดยการคัดเลือก ไมโครอาร์เอนเอที่น่าสนใจมาทำการศึกษาโดยเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาโดยการฉายแสงอาทิตย์เทียม โดยวิธี quantitative real-time polymerase chain reaction

3. คำถามของการวิจัย/สมมติฐาน

1. คำถามหลัก อะไรคือผลของ epigenetics factors (microRNAs) ต่อการตอบสนองของการรักษาด้วย narrowed-band UVB irradiation ในคนไข้ psoriasis

2. คำถามรอง ความแตกต่างของการตอบสนองของ microRNAs ในคนไข้ psoriasis สามารถใช้เป็นดัชนีบ่งชี้การรักษาได้หรือไม่

<u>สมมุติฐาน</u>



4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected or Anticipated Benefit Gain)

1. คาดว่าจะสามารถเผยแพร่ในวารสารนานาชาติที่มี High Impact Factor Journal (IF >4) ไม่ต่ำกว่า 1 เรื่อง Intermediate Impact Factor Journal (IF >2) ไม่ต่ำกว่า 2 เรื่อง

2. สามารถนำความรู้ที่ได้จากงานวิจัยมาพัฒนาเป็นดัชนีชีวภาพในการพยากรณ์โรค และติดตามการรักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน

5. ความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นและความรับผิดชอบ (Risk and Investigator's Responsibility)

ความเสี่ยงที่อาจเกิดได้แก่ ความเสี่ยงของผู้ป่วยต่อผลข้างเคียงของการฉายแสง ในการวิจัยครั้งนี้คณะผู้วิจัยเป็นแพทย์เฉพาะทางที่มีความรู้ความสามารถในการรักษาโดยการฉายแสง ซึ่งสามารถดูแลรักษาผลข้างเคียงที่อาเกิดขึ้นแก่ผู้ป่วยได้

วิธีดำเนินการวิจัย

1. กลุ่มประชากรที่ศึกษา

การเลือกกลุ่มประชากรที่ศึกษา แบ่งกลุ่มประชากรที่จะศึกษาออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

<u>กลุ่มที่ 1</u> ผู้ป่วยไทยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีที่เป็นโรคสะเก็ดเงินชนิด moderate to severe chronic plaque type ที่มารับการตรวจรักษาที่คลินิกโรคผิวหนังโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย โดยมีกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษาและตัดออกจากการศึกษาดังนี้

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้หญิงหรือผู้ชายที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคสะเก็ดเงินชนิด moderate to severe chronic plaque type คือมี Psoriasis Area and Severity Index (PASI score) >10 หรือ ผื่นครอบคลุม > 10 เปอร์เซนต์ของพื้นที่ร่างกายซึ่งประเมินโดย แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทาง Dermatology

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ไม่สมัครใจยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย
2. ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับยาทาเฉพาะที่อยู่ภายใน 2 สัปดาห์ หรือ ยารับประทานรักษาโรคสะเก็ดเงินภายใน 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย
3. ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องและผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม Corticosteroid รวมถึงยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ ขณะทำการศึกษา
4. ผู้ป่วยที่มีภาวะ Autoimmune disease
5. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคมะเร็ง
6. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคในกลุ่มไวต่อแสงแดด ได้แก่ โรคลูปัส (Lupus erythematosus), Xeroderma pigmentosum เป็นต้น
7. ผู้ป่วยตั้งครรภ์

โดยผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการศึกษาโดยลงนามในใบยินยอมและบันทึกข้อมูลที่สำคัญทางคลินิกของผู้ป่วยดังนี้

- ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป (demographic data)
- ประเมินความรุนแรงของโรค โดยอาศัยจากอาการ, ใช้ Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ซึ่งเป็น clinical score มาตรฐานในการประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน

<u>กลุ่มที่ 2</u> อาสาสมัครปกติที่มีสุขภาพแข็งแรงสมบูรณ์ดี ที่มารับบริการศัลยกรรมตกแต่งที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สาเหตุที่จำเป็นต้องมีกลุ่มอาสาสมัครปกติ เนื่องจากยังไม่มีค่าอ้างอิงอย่างเป็นมาตรฐานในกลุ่มคนปกติ งานวิจัยนี้มีความจำเป็นต้องเก็บต้องอย่างจากอาสาสมัครปกติเพื่อที่จะสามารถเปรียบเทียบผลการศึกษา

ของผู้ป่วยเทียบกับคนปกติ อย่างไรก็ดีการเก็บชิ้นเนื้อจากอาสาสมัครปกติ เป็นการเก็บชิ้นเนื้อผิวหนังจากการทำศัลยกรรมตกแต่งจึงไม่มีผลกระทบใดๆต่ออาสาสมัคร

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้หญิงหรือผู้ชายที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. บุคคลที่มีอายุ เพศ ใกล้เคียงกับผู้ป่วย

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. มีประวัติครอบครัวเป็นโรคสะเก็ดเงินหรือโรคภูมิต้านทานเนื้อเยื่อตนเองอื่นๆ
2. ผู้ป่วยที่ไม่สมัครใจยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

2. ขนาดตัวอย่าง (sample size)

การคำนวณขนาดตัวอย่าง อ้างอิงจากหนังสือเรื่อง *หลักการทำวิจัยให้ประสบความสำเร็จ (ปี พ.ศ. 2555)* โดยใช้สูตรการหาขนาดตัวอย่างประเภทศึกษาความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มที่ไม่เป็นอิสระต่อกัน (two related groups)

สูตรที่ใช้ในการคำนวณ $n - pair = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{(d)^2}$

โดยอาศัยข้อมูลเบื้องต้นจากการศึกษาก่อนหน้า โดย Xiaolian Gu และคณะ[8] ได้ทำการศึกษาการแสดงออกของไมโครอาร์เอนเอชนิด miR-21 ในชิ้นเนื้อผิวหนัง epidermis ของคนไข้โรคสะเก็ดเงิน ก่อนและหลังรักษาด้วยการฉายแสงอาทิตย์เทียม Narrow Band Ultraviolet B Phototherapy (NB-UVB) จำนวนคนไข้เท่ากับ 11 คน พบว่า ภายหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีฉายแสง การแสดงออกของ miR-21 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนทำการรักษา (ค่าเฉลี่ยของผลต่างระหว่างก่อนและหลังการรักษา = 0.23 และค่าความแปรปรวนของผลต่างระหว่างก่อนและหลังรักษา = 0.197)

กำหนด α = 0.05

β = 0.10

$Z_{\alpha/2}$ = 1.96 (two tail)

Z_{β} = $Z_{0.10}$ = 1.28

d = ค่าเฉลี่ยของผลต่างระหว่างก่อนและหลังการรักษา

σ^2 = ความแปรปรวนของผลต่างระหว่างก่อนและหลังการรักษา

$$= \frac{(1.96+1.28)^2(0.197)^2}{(0.23)^2}$$

$$= \frac{10.5 \times 0.0388}{0.0529}$$

ดังนั้น N pair = 7.7 หรือประมาณ 8

คิด drop out 30% = 11 คน

ดังนั้นจำนวนอาสาสมัครอย่างน้อย 11 ราย ต่อ กลุ่ม (คนไข้โรคสะเก็ดเงิน และ คนปกติ) เพื่อทำการศึกษาผลของ UVB ต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับไมโครอาร์เอนเอในชิ้นเนื้อ

3. การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร ผู้วิจัยจะขอเก็บตัวอย่างไว้เพื่องานวิจัยในอนาคตเป็นระยะเวลา 10 ปี โดยจะเก็บรักษาในตู้เย็น -80 องศาเซลเซียส ชั้น 17 อาคาร อปร ภาควิชา จุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยข้อมูลของคนไข้จะถูกเก็บในลักษณะตัวเลขแทนชื่อ และเชื่อมโยงกับข้อมูลเดิมคนไข้ที่ระบุรหัสไว้แล้ว โดยโครงการวิจัยที่จะศึกษาในอนาคตต้องเกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยหลักที่ได้รับการรับรอง และก่อนทำวิจัยจะต้องเสนอโครงร่างให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยรับรองจึงจะดำเนินการได้

4. การเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อ

ในผู้ป่วยแต่ละรายจะทำการเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อบริเวณรอยโรค และเจาะเลือด โดยการตัดชิ้นเนื้อจะกระทำบริเวณรอยโรคบริเวณแขน ขา หรือลำตัว 1 ตำแหน่ง โดยวิธี punch biopsy โดยใช้เครื่องมือขนาดเล็กเส้นผ่าศูนย์กลาง 4 มิลลิเมตร และเย็บแผลโดยใช้ nylon ขนาด 4/0 โดยชิ้นเนื้อบางส่วนจะนำมาทำการแยกเซลล์ผิวหนังโดยเครื่อง laser capture microdissection (LCM) เพื่อนำไปสกัด DNA และ RNA ต่อไป ชิ้นเนื้อบางส่วนจะเก็บไว้ที่ -80° เพื่อทำ immunohistochemistry

5. การศึกษาไมโครอะเร

ชิ้นเนื้อ ก่อนและหลังให้รักษาด้วย UVB จะถูกนำมาสกัดเอาเฉพาะไมโครอาร์เอนเอโดยอาศัยชุดน้ำยาสำเร็จรูป (mirVana^{TM} miRNA isolation kit, Life Technology, ABI Thailand) โดยทำตามขั้นตอนของการสกัดในชุดน้ำยานั้น เมื่อได้ไมโครอาร์เอนเอจากตัวอย่างแล้ว จึงนำไมโครอาร์เอนเอที่ได้มาวัดค่าความเข้มข้น (concentration) และ ความสมบูรณ์ของไมโครอาร์เอนเอ (RNA integrity) และเก็บที่ -80 องศาเซลเซียส เพื่อใช้ในการเตรียมตัวอย่างก่อนทำการศึกษาไมโครอะเรต่อไป

ไมโครอาร์เอนเออะเร (Taqman® Array human microRNA card A V 2.0, Life Technology, ABI) จะนำมาใช้เพื่อการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของไมโครอาร์เอนเอ ขั้นตอนและวิธีการอย่างคร่าวคือ ชิ้นเนื้อจะถูกทำให้แตกโดยสาร Lysis and binding solution และนำมาผ่าน column เพื่อเลือกไมโครอาร์เอนเอตามขนาด จากนั้นไมโครอาร์เอนเอจะถูก elute โดยน้ำ RNase-free water ภายหลังที่ได้ไมโครอาร์เอนเอ ไมโครอาร์เอนเอดังกล่าวที่ได้จะนำมาเตรียม reverse transcription PCR (RT-PCR) โดยใช้ Megaplex^{TM} RT primer, human pool A ซึ่งเป็น universal primer และ pre-amplification โดยใช้ Megaplex^{TM} pre-amp primer และวิเคราะห์ผลการแสดงออกของไมโครอาร์เอนเอโดยใช้เครื่อง real-time PCR HT 7900

6. การศึกษา Taqman® Quantitative-PCR

ไมโครอาร์เอนเอที่ได้จากตัวอยจะนำมาเตรียม RT-PCR โดยใช้น้ำยาสำเร็จรูป (Taqman® microRNA assay) โดยใช้เครื่อง real-time ABI 7500 HT

7. การรวบรวมข้อมูล

1. วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant)

เป็นผู้ป่วยในความดูแลของแพทย์ผู้วิจัยหรือติดต่อแพทย์เจ้าของผู้ป่วยในการแนะนำตัวผู้วิจัยให้แก่อาสาสมัครทั้งในกลุ่มผู้ป่วยและในกลุ่มคนของคนปกติ

2. กระบวนการขอความยินยอม (Informed consent process) แพทย์ผู้ทำวิจัยอธิบายข้อมูลให้กับอาสาสมัครทั้งในกลุ่มผู้ป่วยและคนปกติ โดยการแจกเอกสารข้อมูลและแบบขอความยินยอมให้อาสาสมัครนำกลับไปพิจารณาก่อนตัดสินใจ หรือแพทย์ผู้ทำวิจัยอธิบายให้ข้อมูลแล้วให้ผู้ช่วยเป็นผู้แจกเอกสารให้อาสาสมัครนำกลับไปพิจารณาก่อนตัดสินใจ ภายหลังจากนั้นผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการนัดหมายเพื่อมารับฟัง ซักถาม ในรายละเอียดโครงการวิจัย รวมถึงได้รับเอกสารชี้แจงเกี่ยวกับการวิจัยโดยละเอียด เมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยตัดสินเข้าร่วมวิจัยและลงนามเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับคำแนะนำและ แผ่นพับเกี่ยวกับการปฏิบัติตนทั้งก่อน ระหว่าง และหลังรับการรักษาด้วยการฉายแสงอาทิตย์เทียม รวมถึงข้อควรระวัง อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้และวิธีแก้ไข หรือบรรเทาปัญหาเบื้องต้นก่อนมาพบแพทย์

3. ขั้นตอนการเก็บตัวอย่าง

3.1 อาสาสมัครกลุ่มคนปกติ

อาสาสมัครจะได้รับการนัดหมายเพื่อมารับฟัง ซักถาม ในรายละเอียดโครงการวิจัย รวมถึงได้รับเอกสารชี้แจงเกี่ยวกับการวิจัยโดยละเอียด เมื่ออาสาสมัครตัดสินเข้าร่วมวิจัยและลงนามในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะทำการเก็บตัวอย่างของอาสาสมัคร โดยเก็บส่วนผิวหนังชั้นนอกที่จำเป็นต้องนำออก ขนาดและขั้นตอนการตัดชิ้นเนื้อจะขึ้นอยู่กับแพทย์ผู้ทำการผ่าตัดทำศัลยกรรมนั้นซึ่งผ่านการฝึกฝนมาเป็นอย่างดี (ผ่านการอบรม GCP)

3.2 อาสาสมัครกลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน

3.2.1 อาสาสมัครจะได้รับการนัดหมายเพื่อมารับฟัง ซักถาม ในรายละเอียดโครงการวิจัย รวมถึงได้รับเอกสารชี้แจงเกี่ยวกับการวิจัยโดยละเอียด เมื่ออาสาสมัครตัดสินใจเข้าร่วมวิจัยและลงนามในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ผู้วิจัยจะให้คำแนะนำและแผ่นพับเกี่ยวกับการปฏิบัติตนทั้งก่อน ระหว่าง และหลังรับการรักษาด้วยการฉายแสงอาทิตย์เทียม เช่น การทาน้ำมันก่อนเข้ารับการรักษาทุกครั้ง เป็นต้น รวมถึงข้อควรระวัง อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้และ วิธีแก้ไข หรือบรรเทาปัญหาเบื้องต้นก่อนมาพบแพทย์ อาสาสมัครมีสิทธิ์ในการปฏิเสธการเข้าร่วมวิจัยไม่ว่าในกรณีใดๆ

3.2.2 ก่อนการรักษา ผู้วิจัยจะเก็บผิวหนังส่วนบนบริเวณรอยโรค บริเวณแขน ขา หรือลำตัวหนึ่ง ตำแหน่งโดยวิธี punch biopsy โดยใช้เครื่องมือขนาดเล็กเส้นผ่าศูนย์กลาง 4 มิลลิเมตร และเย็บแผลโดยใช้ nylon ขนาด 4/0 วิธีการทั้งหมดกระทำโดยแพทย์ผู้มีความเชี่ยวชาญผ่านการอบรม GCP training มาเป็นอย่างดี

3.2.3 อาสาสมัครจะได้รับการประเมินความทนได้ของผิวต่อแสงอาทิตย์เทียมชนิดอัลตร้าไวโอเลตบีคลื่นความยาวจำเพาะ (NBUVB) โดยการวัดปริมาณของแสงที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ผิวหนังแดง (Minimal erythema dose: MED) ชุดขนาดแสงที่ใช้วัดจะขึ้นอยู่กับระดับสีผิว

3.2.4 เมื่อได้ค่า MED แล้ว อาสาสมัครจะได้เริ่มการรักษาด้วยแสงอาทิตย์เทียมชนิดอัลตร้าไวโอเลตบีคลื่นความยาวจำเพาะ (NBUVB) ทั้งตัวในเครื่อง Waldman UV 5002 โดยเริ่มที่ปริมาณแสงที่ 70 เปอร์เซ็นต์ของค่า MED ของอาสาสมัครแต่ละคน จากนั้นจะได้รับการเพิ่มแสงเป็นปริมาณมาตรฐานที่ใช้ในปัจจุบัน กล่าวคือ

-20 เปอร์เซ็นต์ของขนาดแสงครั้งสุดท้ายที่รับการรักษา เมื่อไม่มีอาการแดง หรือแสบก่อนเริ่มฉายในครั้งนั้นๆ

-10 เปอร์เซ็นต์ของขนาดแสงครั้งสุดท้ายที่รับการรักษา เมื่อมีอาการแดงเพียงเล็กน้อยก่อนเริ่มฉายในครั้งนั้นๆ

-ไม่เพิ่มขนาดแสงจากครั้งสุดท้ายที่รับการรักษา เมื่อมีอาการแดงเกิน 24ชั่วโมงหลังรับการรักษาครั้งสุดท้าย

โดยขนาดแสงจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนผื่นดีขึ้นคิดเป็น 75 เปอร์เซ็นต์ของค่า PASI score ก่อนเริ่มรับการรักษา ภายหลังการรักษาด้วย NBUVB แล้ว อาสาสมัครจะถูกเก็บชิ้นเนื้อบริเวณรอยโรคโดยวิธีการดังกล่าวข้างต้น โดยเก็บชิ้นเนื้อบริเวณเดิมกับที่เริ่มเก็บในตอนแรก

3.2.5 การประเมินและติดตามการรักษาโดยวิธี NBUVB

อาสาสมัครจะได้รับการประเมินดังนี้ จากระยะเวลาตรวจติดตามทั้งสิ้น3 เดือน ประเมินความรุนแรงของโรค (Psoriasis Area and Severity Index (PASI score)) โดยแพทย์ผิวหนัง 2 ท่าน* ก่อนเริ่มให้การรักษาตามโครงการวิจัยและ สัปดาห์ที่ 4 ของการรักษาด้วยการฉายแสงอาทิตย์เทียมจากนั้น ทุก 2 สัปดาห์ในระหว่างรับการรักษาด้วยการฉายแสงอาทิตย์เทียมจนกว่าค่า PASI score จะลดลงคิดเป็น 75 เปอร์เซ็นต์ของค่า PASI score ก่อนเริ่มรับการรักษา หรือครบการรักษาครั้งที่ 36

8. การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (Data Analysis and Statistics)

ข้อมูลที่ได้จะนำมาวิเคราะห์โดยโปรแกรม R statistic และใช้ one-way ANOVA ในการวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป ไมโครอาร์เอนเอที่มี Fold change ที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงอย่างมีนัยสำคัญและมี abundance รวมทั้งมีความเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของโรคสะเก็ดเงิน จึงจะนำมาทำการ validate ผลโดยใช้ Taqman small RNA quantitative real-time PCR และคำนวณความแตกต่างของการแสดงออกของไมโครอาร์เอนเอโดยใช้สถิติ Students' *t*-test โดยที่ *p*-value = 0.05

9. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

ตามหลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) อาสาสมัครจะได้รับการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วน จนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัยดังที่ได้เขียนไว้ในวิธีข้างต้น

หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโรคโดยวิธีมาตรฐานและไม่เป็นอันตรายใดๆ ผู้ป่วยอาจได้ประโยชน์ในการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด และ การรักษาความลับของผู้ป่วยโดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มี identifier ที่จะระบุถึงตัวผู้ป่วย

หลักความยุติธรรม (Justice) คือ อาสาสมัครจะมีเกณฑ์การคัดเข้าและออกอย่างชัดเจน ตามที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน โดยวิธีสุ่มเข้ากลุ่มศึกษา เนื่องจากยังไม่มีค่าอ้างอิงอย่างเป็นมาตรฐานในกลุ่มคนปกติ งานวิจัยนี้มีความจำเป็นต้องเก็บต้องอย่างจากอาสาสมัครปกติเพื่อสามารถเปรียบเทียบผลการศึกษาของผู้ป่วยเทียบกับคนปกติ อย่างไรก็ดีการเก็บชิ้นเนื้อจากอาสาสมัครปกติ เป็นการเก็บชิ้นเนื้อผิวหนังจากการทำศัลยกรรมตกแต่งจึงไม่มีผลกระทบใดๆต่ออาสาสมัคร

ผลการวิจัย

จากผลการทดลอง ผู้วิจัยพบว่า มีไมโครอาร์เอนเอหลายชนิดที่มีการแสดงออกผิดปกติในผิวหนังของคนไข้โรคสะเก็ดเงินเมื่อเทียบกับคนปกติ ยกตัวอย่าง เช่น miR-146a, miR-155, miR-125b, miR-135b, miR-106b, miR-203 และ miR-31 เป็นต้น เป็นที่น่าสนใจว่า ไมโครอาร์เอนเอหลายชนิดมีการเปลี่ยนแปลงในชิ้นเนื้อของคนไข้โรคสะเก็ดเงินที่ได้รับการรักษาโดยการฉายแสง เช่น miR-21, miR-146a, miR-155, miR-221, miR-135b, miR-106b, miR-378, miR-203, miR-31 เป็นต้น การแสดงออกของไมโครอาร์เอนในคนไข้โรคผิวหนังอักเสบ (Atopic Dermatitis) พบว่ามีไมโครอาร์เอนเอที่แสดงออกแตกต่างกับคนปกติ คือ miR-106b, miR-146a, miR-206, miR-21 และ miR-155 โดยพบว่าการแสดงออกของไมโครอาร์เอนเอมีลักษณะแตกต่างกันในคนไข้โรคสะเก็ดเงิน

จากแผนดำเนินการขั้นต่อมาผู้วิจัยทำการคัดเลือกไมโครอาร์เอนเอที่แสดงออกแตกต่างกันระหว่างคนปกติและคนไข้โรคสะเก็ดเงิน เพื่อนำมาศึกษาความสัมพันธ์กับยีนที่มีความสำคัญในโรคสะเก็ดเงิน และที่มีการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกแตกต่างกันระหว่างคนไข้สะเก็ดเงินก่อนและหลังการรักษาด้วยการฉายแสง เช่น Jarid 2, SOSC-1, GATA3 เป็นต้น โดยในการศึกษาครั้งนี้ได้ใช้เซลล์ผิวหนังเป็นโมเดลในการศึกษา และทำการศึกษาการแสดงออกของไมโครอาร์เอนเอในตัวอย่างซีรั่มของคนไข้โรคสะเก็ดเงินและคนไข้โรคผิวหนังอักเสบ (Atopic Dermatitis) โดยเก็บตัวอย่างจากคนไข้ก่อนและหลังการรักษาด้วยการฉายแสง ทั้งนี้การศึกษาดังกล่าวอาจเป็นประโยชน์ในแง่ของการติดตามการรักษาด้วยการฉายแสง เพื่อบ่งชี้สภาวะการตอบสนองของการรักษาด้วยการฉายแสง

จากการทดลองผู้วิจัยพบปัญหาในการ normalization ค่าการแสดงออกของไมโครอาร์เอนเอในชิ้นเนื้อของคนไข้โรคสะเก็ดเงิน เนื่องจากอาร์เอนเอที่นำมาเป็น house-keeping genes มีการแสดงออกแตกต่างกันในแต่ละคนไข้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกไมโครอาร์เอนเอชนิดใหม่ (hsa-let-7a) ซึ่งมีการแสดงออกที่เท่ากันในชิ้นเนื้อของคนปกติและคนไข้โรคสะเก็ดเงินเพื่อใช้ในการ normalization ผลการทดลอง

อภิปรายและวิจารณ์

จากผลการทดลอง ผู้วิจัยพบว่า ไมโครอาร์เอนเอหลายชนิดมีการเปลี่ยนแปลงในชิ้นเนื้อของคนไข้โรคสะเก็ดเงินที่ได้รับการรักษาโดยการฉายแสง เช่น miR-21, miR-146a, miR-155, miR-221, miR-135b, miR-106b, miR-378, miR-203, miR-31 เป็นต้น ซึ่งมีความคล้ายคลึงการงานวิจัยที่ผ่านมา ที่พบว่า ระดับของ miR-21 ลดลงและ miR-125b เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังการรักษาด้วยการฉายแสงอาทิตย์เทียม และพบความสัมพันธ์ที่แปรผกผัน (reverse correlation) ระหว่าง miR-21และ TAp63 ซึ่งเป็นหนึ่งใน variant ของ isoforms ของ p63ชนิดที่มี N-terminal transcription activation domain แต่การเปลี่ยนแปลงในการแสดงออกของ p63 ซึ่งเป็นหนึ่งในยีนส์ที่พบการแสดงออกที่ลดลงในผู้ป่วยสะเก็ดเงินอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับประชากรปกติ ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยการฉายแสงอาทิตย์เทียมยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่พบว่า ระดับของ miR-31 มีปริมาณเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินเมื่อเทียบกับคนปกติ ซึ่ง miR-31 มีส่วนในการยับยั้งการแสดงออก serine/threonine kinase 40 ซึ่งเป็น negative regulator ของ NF-κB signaling ซึ่งจะพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์ TGF-β1 มีผลทำให้มีการเพิ่มขึ้นของการแสดงออกของ miR-31 ในส่วนคีราติโนไซต์ของผิวหนัง ดังนั้น miR-31 มีผลต่อการอักเสบของบริเวณผิวหนังในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน[34]

การแสดงออกของไมโครอาร์เอนในคนไข้โรคผิวหนังอักเสบ (Atopic Dermatitis) พบว่ามีไมโครอาร์เอนเอที่แสดงออกแตกต่างกับคนปกติ คือ miR-106b, miR-146a, miR-206, miR-21 และ miR-155 ซึ่งมีความคล้ายคลึงการงานวิจัยที่ผ่านมา ที่พบว่า miR-155 มีการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคผิวหนังอักเสบอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับคนปกติ ซึ่ง miR-155 มีส่วนในการยับยั้งการแสดงออก CTLA-4 ซึ่งเป็น negative regulator ของ Treg ใน T cell[35]

สรุปและข้อเสนอแนะในการวิจัย

จากผลการทดลอง ผู้วิจัยพบว่า มีไมโครอาร์เอนเอหลายชนิดที่มีการแสดงออกผิดปกติในผิวหนังของคนไข้โรคสะเก็ดเงินเมื่อเทียบกับคนปกติ และไมโครอาร์เอนเอหลายชนิดมีการเปลี่ยนแปลงในชิ้นเนื้อของคนไข้โรคสะเก็ดเงินที่ได้รับการรักษาโดยการฉายแสง

นอกจากนี้ จากการทดลองผู้วิจัยพบปัญหาในการ normalization ค่าการแสดงออกของไมโครอาร์เอนเอในชิ้นเนื้อของคนไข้โรคสะเก็ดเงิน เนื่องจากอาร์เอนเอที่นำมาเป็น house-keeping genes มีการแสดงออกแตกต่างกันในแต่ละคนไข้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกไมโครอาร์เอนเอชนิดใหม่ (hsa-let-7a) ซึ่งมีการแสดงออกที่เท่ากันในชิ้นเนื้อของคนปกติและคนไข้โรคสะเก็ดเงินเพื่อใช้ในการ normalization ผลการทดลอง

บรรณานุกรม

1. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. Clinical and experimental dermatology. 2001;26(4):314-20.
2. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. The Journal of clinical investigation. 2004;113(12):1664-75.
3. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2001;15(1):16-7.
4. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. Clinical and experimental dermatology. 2001;26(4):321-5.
5. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. The New England journal of medicine. 2005;352(18):1899-912.
6. Ruchusatsawat K, Wongpiyabovorn J, Shuangshoti S, Hirankarn N, Mutirangura A. SHP-1 promoter 2 methylation in normal epithelial tissues and demethylation in psoriasis. Journal of molecular medicine. 2006;84(2):175-82.
7. Pivarcsi A, Meisgen F, Xu N, Stahle M, Sonkoly E. Changes in the level of serum microRNAs in patients with psoriasis after antitumour necrosis factor-alpha therapy. The British journal of dermatology. 2013;169(3):563-70.
8. Gu X, Nylander E, Coates PJ, Nylander K. Effect of narrow-band ultraviolet B phototherapy on p63 and microRNA (miR-21 and miR-125b) expression in psoriatic epidermis. Acta dermato-venereologica. 2011;91(4):392-7.
9. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. Nature reviews Immunology. 2005;5(9):699-711.
10. Nickoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. Archives of dermatology. 1999;135(9):1104-10.
11. Kanwar SS, Roy KR, Nehru B, Reddanna P, Sanyal SN. Na(+)-stimulated Na+/H+ exchange and an unfavorable Ca2+ homeostasis initiate the cycloxygenase-2 inhibitors-induced apoptotic signals in colonic epithelial cells during the early stage of colon carcinogenesis. Oncol Res. 2009;18(5-6):243-57.
12. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell. 1993;75(5):843-54.
13. Eddy SR. Non-coding RNA genes and the modern RNA world. Nature reviews Genetics. 2001;2(12):919-29.
14. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell. 2004;116(2):281-97.
15. Griffiths-Jones S, Saini HK, van Dongen S, Enright AJ. miRBase: tools for microRNA genomics. Nucleic acids research. 2008;36(Database issue):D154-8.

16. O'Connell RM, Rao DS, Baltimore D. microRNA regulation of inflammatory responses. Annual review of immunology. 2012;30:295-312.
17. Li JY, Yong TY, Michael MZ, Gleadle JM. Review: The role of microRNAs in kidney disease. Nephrology. 2010;15(6):599-608.
18. Shen N, Liang D, Tang Y, de Vries N, Tak PP. MicroRNAs--novel regulators of systemic lupus erythematosus pathogenesis. Nature reviews Rheumatology. 2012;8(12):701-9.
19. Asirvatham AJ, Gregorie CJ, Hu Z, Magner WJ, Tomasi TB. MicroRNA targets in immune genes and the Dicer/Argonaute and ARE machinery components. Molecular immunology. 2008;45(7):1995-2006.
20. Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. J Invest Dermatol. 1981;76(5):359-62.
21. Jennifer A. Cafardi BPP, Craig A. Elmets. Phototherapy Lowell A. Goldsmith SIK, Barbara A. Gilchrest et al, editor. New York: McGraw-Hill; 2008. 2844 p.
22. Ingram J. The significance and management of psoriasis. Br Med J. 1954;2:823-8.
23. Hecker D, Lebwohl M. Topical calcipotriene in combination with UVB phototherapy for psoriasis. Int J Dermatol. 1997;36(4):302-3.
24. Penven K, Leroy D, Verneuil L, Faguer K, Dompmartin A. Evaluation of vaseline oil applied prior to UVB TL01 phototherapy in the treatment of psoriasis. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2005;21(3):138-41.
25. Jain VK, Bansal A, Aggarwal K, Jain K. Enhanced response of childhood psoriasis to narrow-band UV-B phototherapy with preirradiation use of mineral oil. Pediatr Dermatol. 2008;25(5):559-64.
26. van Weelden H, De La Faille HB, Young E, van der Leun JC. A new development in UVB phototherapy of psoriasis. The British journal of dermatology. 1988;119(1):11-9.
27. Jasim ZF, Lioe TF, McKenna KE, Robson T, Ouhtit A. The effect of ultra violet B (TL-01) phototherapy on epidermal expression of p53 protein in psoriatic plaques. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2006;22(1):12-7.
28. Herbert Honigsmann Ts. Ultraviolet therapy. Jeffry PC LC, Warren RH et al, editor: Elsevier Suanders; 2012. 2219 p.
29. Muthusamy V, Piva TJ. The UV response of the skin: a review of the MAPK, NFkappaB and TNFalpha signal transduction pathways. Arch Dermatol Res.302(1):5-17.
30. Zhang Q, Yao Y, Konger RL, Sinn AL, Cai S, Pollok KE, et al. UVB radiation-mediated inhibition of contact hypersensitivity reactions is dependent on the platelet-activating factor system. J Invest Dermatol. 2008;128(7):1780-7.
31. Seiffert K, Granstein RD. Neuropeptides and neuroendocrine hormones in ultraviolet radiation-induced immunosuppression. Methods. 2002;28(1):97-103.

32. Van Laethem A, Garmyn M, Agostinis P. Starting and propagating apoptotic signals in UVB irradiated keratinocytes. Photochem Photobiol Sci. 2009;8(3):299-308.

33. Gu X, Nylander E, Coates PJ, Nylander K. Effect of narrow-band ultraviolet B phototherapy on p63 and microRNA (miR-21 and miR-125b) expression in psoriatic epidermis. Acta Derm Venereol.91(4):392-7.

34. Xu N, Meisgen F, Butler ML, Han G, Wang XJ, Söderberg-Nauclér C, Ståhle M, Pivarcsi A and Sonkoly E. MicroRNA-31 is overexpressed in psoriasis and modulates inflammatory cytokine and chemokine production in keratinocytes via targeting serine/threonine kinase 40. J Immunol. 2013; 190 (2) 678-688.

35. Sonkoly E, Janson P, Majuri ML, Savinko T, Fyhrquist N, Eidsmo L, Xu N, Meisgen F, Wei T, Bradley M, Stenvang J, PhD, Kauppinen S, Alenius H, Lauerma A, Homey B, Winqvist O, Ståhle M, Pivarcsi A. MiR-155 is overexpressed in patients with atopic dermatitis and modulates T-cell proliferative responses by targeting cytotoxic T lymphocyte–associated antigen 4. AAAAI. 2010; 126 (3) 158-189.

ประวัตินักวิจัยและคณะ

<u>หัวหน้าโครงการวิจัย</u>

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) พญ. จงกลนี วงศ์ปิยะบวร
   ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Ms. Jongkonnee Wongpiyabovorn
2. เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน 3-1014-03586-35-1
3. ตำแหน่งปัจจุบัน รองศาสตราจารย์
4. หน่วยงานและสถานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก
   ภาควิชา จุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
   โทรศัพท์ 02-2564132 ต่อ 627
   โทรสาร 02-2525952
   E-mail: jongkonnee.w@chula.ac.th
5. ประวัติการศึกษา

<u>คุณวุฒิ</u>		<u>ปี พ.ศ.ที่จบ</u>	<u>ชื่อสถานศึกษาและประเทศ</u>
1	แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยม)	2536	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประเทศไทย
2	Diploma in Dermatology (Dermatology)	2538	สถาบันโรคผิวหนังแห่งประเทศไทย ประเทศไทย
3	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาอายุรศาสตร์	2541	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประเทศไทย
4	หนังสืออนุมัติบัตรแสดงความรู้ความชำนาญ ในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาตจวิทยา	2543	แพทยสภา/จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประเทศไทย
5	Doctor of Medical Science (Ph.D.)	2546	Juntendo University, JAPAN
6	Certificate in Dermatology	2549	Harvard Medical School, USA

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ ภูมิคุ้มกันวิทยาผิวหนัง
7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละผลงานวิจัย

7.1 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

1. **Wongpiyabovorn J**, Suto H, Ushio H, Izuhara K, Nakao A, Okumura K, Ogawa H. Up- regulation of interleukin-13 receptor α 1 on human keratinocyte in the skin of psoriasis and atopic dermatitis . *J Dermatol science* 2003;33:31-40
2. **Wongpiyabovorn J.** Psoriasis(review). 2004. *Thai J Dermatol* 2004. January-March:10-25
3. Netsawang J, Tangwattana M, Hirankarn N**, Wongpiyabovorn J** . The distribution of IL-10 Promoter Polymorphism in Thais. *J Med Assoc Thai.*2004; 87(Suppl.2):S117-22
4. Ruchusatsawat K, **Wongpiyabovorn J,** Hirankarn N, Mutirangura A. SHP-1 promoter 2 methylation in normal epithelial tissues and demethylation in psoriasis. *J Mol Med*. 2006 Feb;84(2):175-82. Epub 2005 Dec 31.
5. **Wongpiyabovorn J**, Puvabanditsin P. Result of standard patch test in patients suspected having allergic contact dermatitis. *J Med Assoc Thai.* 2005 Sep;88 Suppl 4:S177-83.
6. Avihingsanon Y, Phumesin P, Benjachat T, Akkasilpa S, Kittikowit V, Praditpornsilpa K, **Wongpiyabovorn J**, Eiam-Ong S, Hemachudha T, Tungsanga K, Hirankarn N. Measurement of urinary chemokine and growth factor messenger RNAs: a noninvasive monitoring in lupus nephritis. *Kidney int.*_2006 Feb;69(4):747-53
7. Hirankarn N **, Wongpiyabovorn J**, Hanvivatvong O, Netsawang J, Akkasilpa S, Wongchinsri J, Hanvivadhanakul P, Korkit W, Avihingsanon Y. The synergistic effect of FC gamma receptor IIa and interleukin-10 genes on the risk to develop systemic lupus erythematosus in Thai population. Tissue Antigens. 2006 Nov;68(5):399-406
8. Tangwattanachuleeporn M, Sodsai P, Avihingsanon Y, **Wongpiyabovorn J**, Wongchinsri J, Hirankarn N. Association of interferon-gamma gene polymorphism (+874A) with arthritis manifestation in SLE. Clin Rheumatol. 2007 Nov;26(11):1921-4
9. Hirankarn N, Avihingsanon Y, **Wongpiyabovorn J.** Genetic susceptibility to SLE is associated with TNF-alpha gene polymorphism -863, but not -308 and -238, in Thai population. Int J Immunogenet. 2007 Dec;34(6):425-30.

10. **Wongpiyabovorn J**, Hirankarn N, Ruchusatsawat K, Yooyongsatit S, Asawanonda P, Poovorawan Y. Association of the interleukin-10 distal promoter (-2763A/C) polymorphism with late-onset psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2008 Mar;33(2):186-9.
11. Hirankarn N, Tangwattanachuleeporn M, **Wongpiyabovorn J**, Wongchinsri J, Avihingsanon Y. Genetic association of interferon-alpha subtypes 1, 2 and 5 in systemic lupus erythematosus. Tissue Antigens. 2008 Dec;72(6):588-92. Epub 2008 Oct 18.
12. **Wongpiyabovorn J**, Yooyongsatit S, Ruchusatsawat K, Avihingsanon Y, Hirankarn N. Association of the CTG (-2578/-460/+405) haplotype within the vascular endothelial growth factor gene with early-onset psoriasis. Tissue Antigens. 2008 Nov;72(5):458-63.
13. Hirankarn N, Tangwattanachuleeporn M, **Wongpiyabovorn J**, Wongchinsri J, Avihingsanon Y. Association of IL-18 gene polymorphism (-137C) with arthritis manifestations in SLE: combined effect with IFN gamma gene polymorphism (+874A). Clin Rheumatol. 2009 Feb;28(2):219-23. Epub 2008 Nov 25.
14. Ronpirin C, Tencomnao T, **Wongpiyabovorn J**. Association between the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene and late-onset psoriasis in a Thai population. Genet Mol Res. 2010 Feb 2;9(1):208-14.
15. Ronpirin C, Achariyakul M, Tencomnao T, **Wongpiyabovorn J**, Chaicumpa W. Up-regulation of Id1 in peripheral blood of psoriatic patients. Genet Mol Res. 2010 Nov 16;9(4):2239-47.
16. Puwipirom H, Hirankarn N, Sodsai P, Avihingsanon Y, **Wongpiyabovorn J**, Palaga T. Increased interleukin-23 receptor(+) T cells in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2010;12(6):R215. Epub 2010 Nov 29.
17. Tencomnao T, **Wongpiyabovorn J**. An investigation of the relationship between serotonin transporter gene promoter polymorphism and psoriasis susceptibility in a Thai population. Genet Mol Res. 2010 Nov 23;9(4):2275-82.
18. **Wongpiyabovorn J**, Hirankarn N, Ruchusatsawat K, Yooyongsatit S, Benjachat T, Avihingsanon Y. The association of single nucleotide polymorphism within vascular endothelial growth factor gene with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Int J Immunogenet. 2011 Feb;38(1):63-7
19. Meephansan J, Ruchusatsawat K, Sindhupak W, Thorner PS, **Wongpiyabovorn J**. Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. Eur J Dermatol. 2011 Jul-Aug;21(4):501-49.

20. Ruchusatsawat K[1], **Wongpiyabovorn J**[1], Protjaroen P, Chaipipat M, Shuangshoti S, Thorner PS, Mutirangura A. Parakeratosis in skin is associated with loss of inhibitor of differentiation 4 via promoter methylation. Hum Pathol. 2011 Jun 8. [Epub ahead of print]
[1]This author contributed equally to this work

21. **Wongpiyabovorn J**, Ruchusatsawat K, Onganantapong Y, Sintupak W, Hirankarn N, Interferon alpha mRNA level and subtype in lesion and non-lesion from discoid lupus erythematosus patients without systemic lupus erythematosus, Asian Biomed 2011, Oct 5; 643-647

22. Yooyongsatit S, Ruchusatsawat K, Supiyaphun P, Noppakun N, Mutirangura A, **Wongpiyabovorn J**. Alterations in the LINE-1 methylation pattern in patients with lichen simplex chronicus. Asian Pac J Allergy Immunol. 2013 Mar;31(1):51-7.

23. Suratannon N, Ngamphaiboon J, **Wongpiyabovorn J**, Puripokai P, Chatchatee P. Pediatr Allergy Immunol. 2014 Mar;25(2):204. Component-resolved diagnostics for the evaluation of peanut allergy in a low-prevalence area.

24. Pulsawat P, Theeraapisakkun M, Nony E, Le Mignon M, Jain K, Buaklin A,**Wongpiyabovorn J**, Ruxrungtham K, Jacquet A. Protein Expr Purif. 2014 Sep;101:8-13. Characterization of the house dust mite allergen Der p 21 produced in Pichia pastoris.

ผู้ร่วมวิจัยคนที่ 1 ศ.นพ.ประวิตร อัศวนนท์

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) ศ. นพ. ประวิตร อัศวนนท์

   ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Pravit Asawanonda

2. เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน 3-1012-02295-16-2

3. ตำแหน่งปัจจุบัน ศาสตราจารย์

4. หน่วยงานและสถานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก

   หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

   โทรศัพท์ 02-2564253

   โทรสาร 02-2525952

   E-mail: pravit@adsl.loxinfo.com

5. ประวัติการศึกษา

คุณวุฒิ		ปี พ.ศ.ที่จบ	ชื่อสถานศึกษาและประเทศ
1	แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับสอง)	2531	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประเทศไทย
2	M.Sc. in Dermatology	2533	ภาควิชาตจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
3	Clinical Fellow in Photobiology	2537	ภาควิชาตจวิทยา โรงพยาบาล รามาธิบดี
4	Doctor of Science in Dermatology	2541	Boston University, Boston, Massachusetts
5	Clinical Fellowship in Phototherapy and Lasers Massachusetts General Hospital	2541	Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ ภูมิคุ้มกันวิทยาผิวหนัง

7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละผลงานวิจัย

7.1 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

1. Asawanonda P, Khoo LSW, Fitzpatrick TB, Taylor CR., UV-A1 for Keloid. Arch Dermatol 1999;135:348-349 (vignette)
2. Asawanonda P and Taylor CR. Narrowband (TL-01) UVB Phototherapy beyond Psoriasis. J Dermatol Treat 1999;10:53-57
3. Khoo LSW, Asawanonda P, Grevelink S, Taylor CR. Narrow-band UVB associated blisters in pityriasis rubra pilaris. J Am Acad Dermatol 1999; 41:803-804.
4. Asawanonda P, Taylor CR. Wood's light in Dermatology. Int J Dermatol 1999;38:801-807
5. Asawanonda P, Ortel B, Taylor CR. Temperatures reached inside stand-up ultraviolet treatment boxes. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1999;15:179-182

6. Asawanonda P, Oberlender S, Taylor CR. The use of dihydroxyacetone for the photoprotection in variegate porphyria. Int J Dermatol 1999;38: 916-918
7. Asawanonda P, Taylor CR, Anderson RR. Pendulaser carbon dioxide resurfacing laser versus electrodesiccation with curettage in the treatment of isolated, recalcitrant psoriatic plaques. J Am Acad Dermatol 2000; 42(4):660-6.
8. Wessagowit P Asawanonda P, Noppakun N. Papular perniosis mimicking erythema multiforme: the first case report in Thailand. Int J Dermatol 2000;39(7):527-529
9. Asawanonda P, Anderson RR, Chang Y, Taylor CR 308-nm Excimer Laser for the Treatment of Psoriasis: A Dose-Response Study. Arch Dermatol 2000; 136(5):619-624
10. Asawanonda P. Narrowband UVB Phototherapy: A Review. Thai J Dermatol 2000;16:36-41
11. Asawanonda P, Anderson RR, Taylor CR. 308-nm Excimer Laser Therapy for Psoriasis. Arch Dermatol 2001. 137(1):95-96
12. Khlgatian MK, Hadshiew IM, Asawanonda P, Yaar M, Eller MS, Fujita M, Norris DA, Gilchrest BA. Tyrosinase Gene Expression is regulated by p53. J Invest Dermatol 2002;118(1):126-32
13. Puavilai S. Krisadaphong P. Leenutaphong V. Asawanonda P. Akaraphan R. Ploysangham T. Ruangkarnchanasetr S. Noppakun N. Charuwichitratana S. Kulthanan K. Huiprasert P. Tresukosol P. Ophaswongse S. Comparative study of the efficacy of topical corticosteroid: five locally made and one brand name creams. J Med Assoc Thailand Jul 2002.85(7):789-799
14. จารุ วรรณ ปวิ ตรปก, ประวิ ตร อัศวานนท์. โรคสะเก็ดเงิ น. จุ ฬาอายุรศาสตร์ May-June 2003 16(3):91-106
15. กนกพรรณ สุ ขเจริ ญนุ กูล, ประวิตร อัศวานนท์. Chronic Urticaria. จุฬาอายุรศาสตร์ Sep-Oct 2003 16(5):163-174
16. Asawanonda P. Chronic actinic dermatitis developing during narrowband UVB phototherapy for psoriasis Photodermatol Photoimmunol Photomed Feb 2004. 20 (1):66-67
17. Asawanonda P, Noppakun N, Huiprasert P. Seborrheic Keratosis-like Porokeratosis: a case report. Dermatol Online J;11 (1):18
18. Petcharapirat P, Rerknimitr R, Asawanonda P. Digestive endoscopic corner. Thai J Gastroenterol Sep-Dec 2005;6(3):178181
19. Puavilai S, Noppakun N, Sitakalin C, Leenutaphong V, Wattanakrai P, Nakakes A, Kulthanan K, Asawanonda P, Akaraphan R, Tresukosol P, Suthipinittharm P, Somburanasin P, Charuwichitratana S, Rajatanavin N. Drug eruptions at five institutes in Bangkok. J Med Assoc Thai Nov 2005;88(11):16421650

20. Asawanonda P, Chingchai A, Torranin P. Targeted UV-B Phototherapy for plaque-type psoriasis. Arch Dermatol Dec 2005;141(12):1542-1546
21. Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus Narrowband UV-B Phototherapy vs. Narrowband UV-B Phototherapy Alone in the Treatment of Plaque-Type Psoriasis: A randomized, placebo-controlled study J Am Acad Dermatol June 2006;54 (6):1013-1018
22. Asawanonda P, Charoenlap M, Korkij W. Treatment of Localized Vitiligo with Targeted UV-B Phototherapy: a pilot study. Photodermatol Photoimmunol Photomed June 2006; 22(3): 133136
23. Kampitak T, Asawanonda P. The Efficacy of Combination Treatment with Narrowband UVB (TL-01) and Acitretin vs Narrowband UVB Alone in Plaque-Type Psoriasis: a Retrospective Study. J Med Assoc Thai 2006;89 (Suppl 3): S20-24
24. ขชลศรี ยายาง และ ประวิตร อัศวานนท์. การรักษาทางเลือกสำหรับโรคสะเก็ดเงิน. จุฬาอายุรศาสตร์ Jul-Sep 2006;19(3):63-70
25. Amornpinyokeit N, Asawanonda P. 8-Methoxypsoralen cream plus targeted narrowband ultraviolet B for psoriasis. Photodermatol Photoimmunol Photomed Dec 2006; 22(6): 285289
26. Asawanonda P, Amornpinyokeit N, Nimnuan C. Topical 8-Methoxypsoralen Enhances the Therapeutic Results of Targeted Narrowband Ultraviolet B Phototherapy for Plaque-Type Psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol Jan 2008; 22(1):50-55
27. Klinubol P, Asawanonda P, Wanichweacharungruang SP Transdermal Penetration of UV Filters. Skin Pharmacol Physiol 2008; 21(1):23-29
28. Monhaphol T, Yibchok-anun S, Banlunara W, Wittayasuporn M, Palaga T, Asawanonda P, Wanichweacharungruang SP Cytotoxicity, acute oral toxicity and skin irritation of 2-ethylhexyl2,4,5-trimethoxycinnamate and di(2-ethylhexyl)-2,4,5trimethoxybenzalmalonate Drug Chem Toxicol 2008;31(2):289301
29. Wongpiyabovorn J, Hirankarn N, Ruchusatsawat K, Yooyongsatit S, Asawanonda P, Poovorawan Y. Association of the interleukin-10 distal promoter (-2763A/C) polymorphism with late-onset psoriasis. Clin Exp Dermatol. 33(2):186-9, 2008 Mar
30. Asawanonda P, Kijluakiat J, Korkij W, Sindhupak W. Targeted Broadband UVB Phototherapy produces similar responses to Targeted Narrowband UVB for vitiligo: a randomized, double-blind study. Acta Derm Venereol July 2008; 88 (4): 376-381
31. Schwartz JR, Rocchetta H, Asawanonda P, Luo F, Thomas JH. Does tachyphylaxis occur in long-term management of scalp seborrheic dermatitis with pyrithione zinc-based treatments? Int J Dermatol 2009;48:79-85

32. Pootongkam S and Asawanonda P. Purpura-free Treatment of Lentigines using Long-Pulsed 595 nm Pulsed Dye Laser with Compression Handpiece: a randomized, controlled study. J Drugs Dermatol 2009 Nov;8 (11 Suppl):s18-s24
33. Klahan S and Asawanonda P. Topical Tacrolimus Enhances the Repigmentation Capacity of Targeted Narrowband UVB Phototherapy in the Treatment of Vitiligo. Clin Exp Dermatol 2009;34(8):e1029-e1030
34. Asawanonda P, Sutthipong T, Prejawai N. Pimecrolimus for Idiopathic Guttate Hypomelanosis. J Drugs Dermatol 2010 Mar 2010; 9 (3): 238-9
35. Wittayasuporn M, Rengpipat S, Palaga T, Asawanonda P, Anumansirikul N, Wanichwecharungruang SP. Chitosan derivative nanocarrier: Safety evaluation, antibacterial property and ascorbyl palmitate encapsulation. J Microencapsul 2010 May;27(3):218-25
36. Chairerg P, Kongkabpan M, Suwanwalaikorn S, Asawanonda P, Taungjaruwinai WM. The use of sulfasalazine in severe types of alopecia areata (submitted for publication)
37. ภาวะที่พบร่วมกับโรคสะเก็ดเงิน. ธัญญ์ สุวัฒนวิโรจน์, ประวิตร อัศวานนท์ จุฬาอายุรศาสตร์ Jul-Sep 2010;23(3):143-55
38. Asawanonda P and Klahan S. Tetrahydrocurcuminoid Cream plus Targeted Narrowband UVB Phototherapy for Vitiligo: a preliminary, randomized, controlled study, Photomed Lasers Surg 2010; 28(5):679-84
39. Panlop Chakkavittumrong, Pravit Asawanonda. Does Metal or Fracture Prevent Psoriasis? submitted for publication
40. Ratchathorn Panchaprateep, Wiwat Korkij, Pravit Asawanonda, Brain-derived nerve factor and neurotrophins in androgenetic alopecia. Br J Dermatol 2011; 165 (5): 997-1002
41. Arjinpathana N, Asawanonda P. Oral glutathione as an oral whitening agent: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Dermatolog Treat 2012;23(2):97-102
42. Ganniga Pumthong, Pravit Asawanonda, Supenya Varothai, Vorapicha Jariyasethavong, Daranporn Triwongwaranat, Puan Suthipinittharm, Kornkanok Ingkaninan, Pimporn Leelapornpisit, Neti Waranuch. .Curcuma Aeruginosa, a Novel Botanically-Derived 5-Reductase Inhibitor in the Treatment of Male-Pattern Baldness, a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study. J Dermatolog Treat 2012;23(5):385-92
43. Pichai Saelim, Marisa Pongprutthipan, Suwimon Pootongkam, Vorapicha Jariyasethavong, Pravit Asawanonda. Long-Pulsed 1064-nm Nd:YAG Laser Significantly

Improves Keratosis Pilaris; a Randomized, Evaluator-Blind Study. J Dermatolog Treat (accepted for publication)

44. Frez ML, Asawanonda P, C G, Koh C, Loo SK, Oon HB, Thai VH, Tsai TF, Youn SW. ecommendations for a patient-centered approach to the assessment and treatment of scalp psoriasis: a consensus statement from the Asia Scalp Psoriasis Study Group. . J Dermatolog Treat. 2014 Feb;25(1):38-45
45. Piyanuch Chairerg, Saran Tantavisut, Wirach Tuangjaruwinai, Punchaprateep R, Asawanonda P. Cast Application of Four Weeks' Duration Significantly Affects Hair Length, Diameter and Density. J Dermatolog Treat. 2014 Apr;25(2):178-81
46. Panchaprateep R, Asawanonda P. Insulin-like growth factor-1: roles in androgenetic alopecia. Exp Dermatol 2014 Mar;23(3):2168

7.2 งานวิจัยที่กำลังทำ : ชื่อข้อเสนอการวิจัย แหล่งทุน และสถานภาพในการทำวิจัยว่าได้ทำการวิจัยลุล่วงแล้วประมาณร้อยละเท่าใด

ผู้ร่วมวิจัยคนที่ 2 พญ.ไอณภัค บุญทวียุวัฒน์

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) พญ. ไอณภัค บุญทวียุวัฒน์

ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Einapak Boontaveeyuwat

2. เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน 3-1014-00558-61-5

3. ตำแหน่งปัจจุบัน M.D. ว.ว. ผู้เชี่ยวชาญโรคผิวหนัง

4. หน่วยงานและสถานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ 02-2564253

โทรสาร 02-2563242

E-mail: bathpuva@gmail.com

5. ประวัติการศึกษา

คุณวุฒิ		ปี พ.ศ.ที่จบ	ชื่อสถานศึกษาและประเทศ
1	แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับสอง)	2548	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประเทศไทย
2	Diploma in Dermatology (Dermatology)	2556	ภาควิชาตจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล
3	Clinical Fellowship in Phototherapy	กำลังศึกษา	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประเทศไทย

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ การรักษาคนโดยวิธีการฉายแสง (phototherapy)

7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละผลงานวิจัย

7.1 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

1. Manuskiatti W, Boontaveeyuwat E, Varothai S. Treatment of striae distensae with a TriPollar radiofrequency device: a pilot study. J Dermatol Treat. 2009; 20(6):359-64.

2. Tuchinda P, Chularojamontri L, Boontaveeyuwat E, Kiewjoy N. Lupus Erythematosus Panniculitis: Clinical manifestation and Direct immunofluorescence study and Natural course. Thai J Dermatol 2009; 25:109-117.

3. Boontaveeyuwat E, Silpa-Archa N, Kulthanan K. Toxic epidermal necrolysis -like acute cutaneous lupus erythematosus (TEN-like ACLE) in SLE patients: A report of two cases. Asian Pac J Allergy Immunol, 2012; 30(1):83-7.

PUBLISHED ABSTARCTS

4. Boontaveeyuwat E, Silpa-Archa N, Wongpraparut C. Comparison of efficacy and safety of Intralesional triamcinolone injection and clobetasol propionate ointment for psoriatic nails. (Submitted for poster presentation at World congress of dermatology 2015)

<u>ผู้ร่วมวิจัยคนที่ 3</u> ดร.เกรียงศักดิ์ ฤชุศาศวัต

1. ชื่อ – นามสกุล (ไทย) ดร. เกรียงศักดิ์ ฤชุศาศวัต

   ชื่อ – นามสกุล (อังกฤษ) Dr. Kriangsak Ruchusatsawat

2. เลขบัตรประจำตัวประชาชน 3-5299-00312-01-5

3. ตำแหน่ง นักเทคนิคการแพทย์ 8 วช

4. หน่วยงานที่ติดต่อได้

   ฝ่ายไวรัสตับอักเสบ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข

   กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข นนทบุรี

   โทรศัพท์ 02-9510000 ต่อ 99313 โทรสาร 02-5915449

   E-mail: ruchusatsawat@yahoo.com

5. ประวัติการศึกษา

ปี	หลักสูตร	สถาบัน	ประเทศ
1983-1986	B.Sc (Medical Technology)	Chiang Mai University	Thailand
1996-2000	M.Sc (Immunology)	Mahidol University	Thailand
2003- 2006	Ph.D (Biomedical Sciences)	Chulalongkorn University	Thailand

6. สาขาวิชาที่ชำนาญ ไวรัสวิทยา, ภูมิคุ้มกันวิทยา, ดีเอ็นเอ เมทิลเลชั่น

7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละผลงานวิจัย

7.1 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

1. Ruchusatsawat K., Molita K., Tanaka M., Vongcheree S., et al. 1994. Daily Observation of Antibody Levels among Dengue Patients Detected by Enzyme Linked Immunosorbent assay (ELISA), Jpn. J. Trop. Med. Hyp; 22(1): 9-12.

2. Wichakchida P., Vachatimanont P., Ruchusatsawat K. and Wattanasri N. 2000. Anti-HAV antibody of Children patient in Chainat Hospital. Bull Dept Med Sci., 43(2); 128-33.

3. Ruchusatsawat K., Beuthong A., Ajawatanawong P. and Wattanasri N. 2002. Genotypic Analysis of hepatitis G (GBV-C/HGV) Virus among Intravenous Drug Users at Thanyarak Hospital, Thailand 1999-2000. Bull Dept. Med Sci; 43(4): 5-9.

4. Wattanasri N., Ruchusatsawat K. and Wattanasri S. 2005. Phylogenetic analysis of hepatitis A virus in Thailand. J Med Virol; 75: 1-7. (Impact factor 2.7)

5. Ruchusatsawat K, Wongpiyabovorn J, Shuangshoti S, Hirankarn N, Mutirangura A.SHP-1 promoter 2 methylation in normal epithelial tissues and demethylation in psoriasis. J Mol Med. 2006 Feb; 84(2):175-82. (Impact factor 5.1)

6. Zerbini LF, Czibere A, Wang Y, Correa RG, Otu H, Joseph M, Takayasu Y, Silver M, Gu X, Ruchusatsawat K, Li L, Sarkar D, Zhou JR, Fisher PB, Libermann TA. 2006 . A Novel Pathway Involving Melanoma Differentiation Associated Gene-7/Interleukin-24 Mediates Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-Induced Apoptosis and Growth Arrest of Cancer Cells. Cancer Res; 66 (24): 11922-11931 (Impact factor 7.1)

7. Ruchusatsawat K, Lukboua A, Thiemsing L, Sawanpanyalert P. 2007 Analysis of Hepatitis B Virus Genotypes among Children at Remand Home of Observation and Protection Centers in Nakonsawan Province, Thailand . Bull Dept. Med Sci; 49 (4). 10-7.

8. Ruchusatsawat K, Thiemsing L, Siripanee J, Sawanpanyalert P. Genotypes of Hepatitis A Virus in Thailand 2002-2006. 2007. (J Health Sci; 16 (6): 934-42) .

9. Jongkonnee Wongpiyabovorn, Surasak Yooyongsatit, Kriangsak Ruchusatsawat, Yingyos Avihingsanon, Nattiya Hirankarn.Association of the CTG (-2578/-460/+405) haplotype within the vascular endothelial growth factor gene with early-onset psoriasis. Tissue Antigens. 2008 Nov;72(5):458-63. (Impact factor 2.1)

10. Wongpiyabovorn J, Hirankarn N, Ruchusatsawat K, Yooyongsatit S, Asawanonda P, Poovorawan Y Association of the interleukin-10 distal promoter (-2763A/C) polymorphism with late-onset psoriasis Clin Exp Dermatol. 2008 Mar;33(2):186-9. (Impact factor 1.2)

11. Wongpiyabovorn J, Hirankarn N, Ruchusatsawat K, Yooyongsatit S, Benjachat T, Avihingsanon Y. The association of single nucleotide polymorphism within vascular endothelial growth factor gene with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Int J Immunogenet. 2010 Jul 28. (Impact factor 1.2)

12.Ruchusatsawat K, Protjaroen P, Shuangshoti S, Mutirangura A. Wongpiyabovorn J. Promoter methylation of Inhibitor of DNA binding/Inhibitor of differentiation 4 (ID4) is associated with abnormal keratinocyte differentiation in Psoriasis (submitted in Human pathology). (Impact factor 2.95)

13. Ruchusatsawat K, Wongpiyabovorn J, Theingsing L, Sawanpanyalert L, Areechokcha D, Takeda N. An outbreak of hepatitis A due to drinking water in Thailand in 2008-2010. (manuscript in prep)

Poster presentation

1. Saguanwongse S., Wattanasri N., Ruchusatsawat K., Buethong A. and Pathomyotin P. The Detection of Hepatitis C Virus antibody by using Enzyme Immunosorbent assay (ELISA) and Immunoblot assay. Medical Sciences Forum Richmond Hotel, Bangkok, Thailand, June 1995.

2. Saguanwongse S, Ruchusatsawat K. Buethong A., Pathomyotin P. and Wattanasri N, et al. The infection of Hepatitis B, C, D virus of Intravenous Drug User in Positive and Negative Anti HIV antibody. National Congress on Virology, Khosa Hotel, Khon Khen, Thailand, June 1996.

3. Ruchusatsawat K., Buethong A. and Wattanasri N. The Detection of Hepatitis C Virus RNA by using RT-PCR. Medical Sciences Forum, Radison Hotel, Bangkok Thailand, May 12-13, 2001.

4. Ajawatanawong P., Ruchusatsawat K., Buethong A. and Wattanasri N. Genotypes of HAV in Thailand during 1989-2001. Health Sciences for All Forum, Miracle Grand Hotel, Bangkok, Thailand, May 1-2, 2002.

5. Ruchusatsawat K., Wongpiyabovorn J., Hirankarn N. and Mutirangura. Tissue specific methylation in promoter region of SHP-1 gene. The 5th Princess Chulabhorn International Science Congress, Shangri-la Hotel, Bangkok, Thailand, August 16-20, 2004,

6. Ruchusatsawat K, Thiemsing L, Siripanee J, Sawanpanyalert P. Genotypes of Hepatitis A Virus in Thailand 2002-2006. Karsuankaew Chiangmai, Ministry of Public Healh, Aug 29-31. 2007.

7. Ruchusatsawat K, Lukboua A, Thiemsing L, Sawanpanyalert P. (2007)Analysis of Hepatitis B Virus Genotypes among Children at Remand Home of Observation and Protection Centers in Nakonsawan Province, Thailand . Impact Muangthong Tani, Bangkok, Aug 27-29, 2007.

8. Wongpiyabovorn J, Ruchusatsawat K Youngsathi S, Protjaroen P, Hirankarn N, Mutirangura A. LINE-1 methylation status in Psoriasis. การประชุมวิชานักวิจัยรุ่นใหม่พบเมธีวิจัยอาวุโส (การประชุมของสกว) . 16-18 ตุลาคม 2551. ณ โรงแรมชะอำ รีสอร์ท บีช

9. Phantipa Protjaroen, Kriangsak Ruchusatsawat, and Jongkonnee Wongpiyabovorn MD. The promoter methylation of cyclooxygenase-2 gene in psoriasis. The 12 th National Graduate Research Conference 12-13 กุมภาพันธ์ 2552 ณ คณะวิศวะกรรม มหาวิทยาลัย ขอนแก่น.

10. Kriangsak Ruchusatsawat, Phantipa Protjaroen, and Jongkonnee Wongpiyabovorn MD. The promoter methylation of cyclooxygenase-2 gene and ID4 in psoriasis. The 4 Asian Autoimmunity Congress Singapore, September 11-13, 2009

11. Ruchusatsawat, K., Protjaroen, P., Shuangshoti, S., Mutirangura, A., Wongpiyabovorn, J.* Inhibitor of DNA binding/Inhibitor of differentiation 4 (ID4) Promoter methylation associated with abnormal differentiation in Psoriasis การประชุมวิชานักวิจัยรุ่นใหม่พบเมธีวิจัยอาวุโส (การประชุมของสกว). 15-17 ตุลาคม 2552. ณ โรงแรมชะอำ รีสอร์ท บีช

12. เกรียงศักดิ์ ฤชุศาศวัต1, ลัดดาวัลย์ เทียมสิงห์1, ชลธิชา กาวิดำ1, ปฐม สวรรค์ปัญญาเลิศ1 และ จงกลนี วงศ์ปิยะบวร สายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบเอที่พบในน้ำดื่มและพลาสมาผู้ป่วยในปี 2551-2553. การประชุมวิชาการ เรื่อง วิทยาศาสตร์การแพทย์ก้าวหน้า นวัตกรรมก้าวไกล เครือข่ายยั่งยืน วันที่ 24-26 สิงหาคม 255. ณใ โรงแรมแชงกรี-ล่า กรุงเทพฯ

ผู้ร่วมวิจัยคนที่ 4 นางสาว ภัทริน ตั้งธนตระกูล

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) ภัทริน ตั้งธนตระกูล
   ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Ms. PATTARIN TANGTANATAKUL

2. เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน 1100400322967
3. ตำแหน่งปัจจุบัน -

4. หน่วยงาน
   ภาควิชา จุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

   โทรศัพท์ 02-2564132 ต่อ 627

   โทรสาร 02-2525952

   E-mail: medical.microbiology.chula@gmail.com

5. ประวัติการศึกษา

คุณวุฒิ	ปี พ.ศ.ที่จบ	ชื่อสถานศึกษาและประเทศ
วิทยาศาสตร์บัณฑิต	2553	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
(เกียรตินิยมอันดับสอง)		ประเทศไทย

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ ภูมิคุ้มกันวิทยา

7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละผลงานวิจัย

   7.1 งานวิจัยที่กำลังทำ:

โครงการวิจัยอื่นๆที่กำลังดำเนินการ

ที่	ผู้วิจัยหลัก	หัวข้อเรื่อง	แหล่งทุน	ปีที่ได้	ปีที่เสร็จ	สถานภาพทำวิจัย
1.	ภัทริน ตั้งธนตระกูล	ผลของแอนติบอดีที่จำเพาะต่อดีเอนเอที่มาจากคนไข้ไตอักเสบลูปัสกับการแสดงออกของโปรตีนในมีแซงเจียลเซลล์	งบประมาณแผ่นดิน	2557	2558	50%

<u>ผู้ร่วมวิจัยคนที่ 5</u> นางสาว วิภาศิริ สุนทรชัย

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) วิภาศิริ สุนทรชัย
   ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Ms. Wipasiri Soonthornchai

2. เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน 3430100608761
3. ตำแหน่งปัจจุบัน นักวิจัยหลังปริญญาเอก
4. หน่วยงาน
   ภาควิชา จุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ 02-2564132 ต่อ 627

โทรสาร 02-2525952

E-mail: wipasiri39@gmail.com

5. ประวัติการศึกษา

คุณวุฒิ	ปี พ.ศ.ที่จบ	ชื่อสถานศึกษาและประเทศ
วิทยาศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง)	2549	มหาวิทยาลัยขอนแก่น
วิทยาศาสตร์บัณฑิต	2552	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
วิทยาศาสตร์บัณฑิต	2559	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ ภูมิคุ้มกันวิทยา

7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละผลงานวิจัย

7.1 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

Publications:

1. Soonthornchai, W*, Chaiyapechara, S., Klinbunga, S., Thongda, W., Tangphatsornruang, S., Yoocha, T., Jarayabhand, P*. and Jiravanichpaisal, P. 2016. Differentially expressed transcripts in stomach of Penaeus monodon in response to AHPND infection. Developmental & Comparative Immunology 65: 53-63.

2. Soonthornchai, W, Chaiyapechara, S.*, Jarayabhand, P., Söderhäll, K. and Jiravanichpaisal, P. 2015. Interaction of Vibrio spp. with the inner surface of the digestive tract of Penaeus monodon. PLoS ONE 10(8): e0135783.

3. Soonthornchai, W., Rungrassamee, W., Karoonuthaisiri, N., Jarayabhand, P., Klinbunga, S., Söderhäll, K. and Jiravanichpaisal, P.* 2010. Expression of immune-related genes in the digestive organ of shrimp, Penaeus monodon, after an oral infection by Vibrio harveyi. Developmental & Comparative Immunology 34: 19-28. (IF = 3.62)

Proceeding:

1. Soonthornchai, W., Klinbunga, S., Jarayabhand, P. and Jiravanichpaisal, P. 2009. Expression of immune-related genes in intestine of black tiger shrimp (Penaeus monodon) in response

to bath-challenged by Vibrio harveyi. Proceedings of the 4th Conference on Science and Technology for Youth; 2009, Bangkok, Thailand, 20-21 March 2009.

Other:

1. Soonthornchai, W., Chaiyapechara, S., Angthong, P, Wongsrirattanakul, O. and Jiravanichpaisal, P. 2014. Inside a shrimp's gut: its bacterial community, pathogenesis and immunity. Research Abstracts of the 9th Symposium on Diseases in Asian Aquaculture (DAA9), Ho Chi Minh City, Vietnam, 24-28 November 2014. (poster)
2. Soonthornchai, W. and Sanoamuang, L. Species Diversity of Rotifers in Rayong and Chanthaburi Provinces. Research Abstracts of the Conference on Science and Technologyc"Science for Youth" , Bangkok, Thailand, 14-15 March 2006. (poster and oral presentation)
3. Soonthornchai, W. and Sanoamuang, L. Species Diversity of Rotifers in Rayong and Chanthaburi Provinces. Senior Project Conference at Department of Biology, Faculty of Science, Khon Kaen University, Khon Kean, Thailand, March 2006. (poster and oral presentation)