จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายงานวิจัย

ความสัมพันธ์ระหว่างยีนที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน กับการเกิดโรคสะเก็ดเงินในประชากรไทย

โดย

จงกลนี วงศ์ปิยะบวร

ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์

ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์

เทวิน เทนคำเนาว์

ยง ภู่วรวรรณ

เกรียงศักดิ์ ฤชุศาศวัต

สุรศักดิ์ อยู่ยงสะถิต

พรรณทิพา พรตเจริญ

เงินอุดหนุนการวิจัยจากเงินงบประมาณแผ่นดิน

ปีงบประมาณ 2549

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ ทุนงบประมาณแผ่นดิน ประจำปี 2549

เรื่อง

(ไทย) ความสัมพันธ์ระหว่างยีนที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันกับการเกิดโรคสะเก็ดเงินในประชากรไทย

(อังกฤษ) The Association between Immunogenetics and Genetic Susceptibility of Psoriasis in Thai Population

โดย

ผศ.พญ.ดร.จงกลนี วงศ์ปิยะบวร

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รศ.พญ.ดร.ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผศ.นพ.ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผศ.ดร.เทวิน เทนคำเนาว์

ภาควิชาเคมีคลินิก คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศ.นพ.ยง ภู่วรวรรณ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ดร.เกรียงศักดิ์ ฤชุศาศวัต

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

นายสุรศักดิ์ อยู่ยงสะถิต

สหสาขาวิชาจุลชีววิทยาทางการแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นส.พรรณทิพา พรตเจริญ

สหสาขาวิชาจุลชีววิทยาทางการแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Title

The Association between Immunogenetics and Genetic Susceptibility of Psoriasis in Thai Population

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Acknowledgements

We wished to express my thankfulness to all those who participated in the success of this research. I would like to thank to Mrs. Ratchada Inwattana for her kindness in guidance throughout the laboratories and providing the beneficial instrument for this study. I am indebted to Miss.Ingorn Kimkong and Mr. Jeerawat Nakkuntod for helping in laboratories. This work would not be accomplished without their help and support. Furthermore, I would like to thank the **Thai Government** Research Fund.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

โรคสะเก็ดเงินจัดเป็นโรคภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองชนิด T-cell ปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมมีผลต่อพยาธิกำเนิดของโรค โดยโรคนี้จัดเป็นโรคผิวหนังเรื้อรังซึ่งเซลล์ผิวหนังบริเวณผื่นโรคมีการเจริญและพัฒนาที่ผิดปกติไป มีการสร้างหลอดเลือดใหม่เพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติ นอกจากนั้นยังพบเม็ดเลือดขาวแทรกตัวเข้ามาในบริเวณนี้มากขึ้น vascular endothelial growth factor (VEGF) มีบทบาทสำคัญในพยาธิสภาพของโรคที่มีพื้นฐานเกี่ยวกับกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ เช่นมะเร็งเต้านมและภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองรวมทั้งโรคสะเก็ดเงินด้วย มีการศึกษาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของความหลากหลายทางพันธุกรรมในยีน VEGF ทั้งใน Caucasian และ non-Caucasian ซึ่งรายงานส่วนใหญ่มุ่งเน้นความสำคัญของ single nucleotide polymorphisms (SNPs) กับโรคภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองโดยเฉพาะโรคสะเก็ดเงิน ถึงแม้ว่าสาเหตุของโรคยังไม่เป็นที่แน่ชัด พบว่าความเครียด (stress) มีอิทธิพลต่อการเกิดโรค โดยระบบ serotonergic เป็นที่รู้กันว่าขึ้นอยู่กับ serotonin transporter (5-HTT) ซึ่งน่าจะมีบทบาทในโรคสะเก็ดเงิน ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ serotonin transporter-linked promoter region (5-HTTLPR polymorphism) เกิดขึ้นโดย insertion/deletion เป็นปรากฏการณ์ที่ส่งผลให้เกิดรูปแบบ allele ที่ความยาวแตกต่างกัน 3 รูปแบบ ได้แก่ S, L alleles ซึ่งพบเป็นส่วนใหญ่ และ XL ซึ่งพบได้น้อย ทั้ง 3 allele มี repetitive DNA sequences 14, 16 และ 18 หรือ 20 ตามลำดับ อีกทั้งยังแสดงให้เห็นว่าสัมพันธ์กับโรค neuropsychiatric แม้ว่าบทบาทของ serotonin และ serotonin receptors ในโรคสะเก็ดเงินได้มีการศึกษามาแล้ว แต่ 5-HTTLPR กับโรคสะเก็ดเงินนั้นยังไม่มีรายงานการศึกษา ดังนั้น 5-HTTLPR polymorphism จึงถูกนำมาศึกษากับโรคสะเก็ดเงิน ยิ่งไปกว่านี้หลังจากที่พบความสัมพันธ์ระหว่าง oxidative stress และโรคสะเก็ดเงิน จึงได้มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ G82S ในยีน receptor for advanced glycation end products (RAGE) กับโรคสะเก็ดเงิน วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน VEGF, RAGE และ 5-HTTLPR และความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสะเก็ดเงินในคนไทย โดยเราวิเคราะห์ SNPs ในยีน VEGF(-1557(C/A), -460(C/T) and +405(C/G)), G82S RAGE และ 5-HTTLPR (S, L และ XL) วิธีศึกษาแบบ population-based case-control สำหรับยีน VEGF จากผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินจำนวน 154 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยที่เกิดโรคก่อนอายุ 40 ปี (early-onset) จำนวน 102 คน และผู้ป่วยที่เกิดโรคเมื่ออายุ 40 ปี หรือมากกว่า (late-onset) จำนวน 52 คน เปรียบเทียบกับกลุ่มคนปกติจำนวน 234 คน, สำหรับยีน RAGE แบ่งเป็นผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินจำนวน 134 คน และกลุ่มคนปกติจำนวน 178 คน และสำหรับยีน 5-HTTLPR แบ่งเป็นผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินจำนวน 142 คน และกลุ่มคนปกติจำนวน 127 คน ใช้วิธี polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) และ PCR-sequence specific primer (PCR-SSP) ในการ genotyping ผลการศึกษาพบว่ารูปแบบของ -460TT หรือ -460TC VEGF มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสะเก็ดเงินในช่วงอายุน้อยกว่า 40 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.0450, odds ratio (OR) =4.67, 95% confidence interval (CI) =1.03-29.52) นอกจากนี้เป็นที่น่าสนใจว่า เมื่อวิเคราะห์รูปแบบ haplotype ของยีน VEGF พบว่า CTG haplotype มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสะเก็ดเงิน และการเกิดโรคในช่วงอายุน้อยกว่า 40 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.0460, OR=1.37, 95%CI=1.00-1.87, p=0.0163, OR=1.54, 95%CI=1.08-2.18) นอกจากนี้ไม่พบความแตกต่างของระดับ VEGF ใน plasma ของผู้ป่วยระหว่างกลุ่ม haplotypes ที่แตกต่างกัน ในการศึกษายีน RAGE เราพบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 82A G82S RAGE allele กับการ

เกิดโรคสะเก็ดเงิน (*P*=0.001, OR= 0.52, 95% CI= 0.35-0.78) แต่เราไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน 5-HTTLPR กับการเกิดโรคสะเก็ดเงิน (P=0.531, OR= 1.15, 95% CI= 0.78-1.70) ดังนั้น จากผลการศึกษานี้ สรุปได้ว่า CTG haplotype และ -460C/T polymorphism อาจสามารถใช้เป็นเครื่องหมายของยีนในการกำหนดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสะเก็ดเงินในช่วงอายุน้อยกว่า 40 ปีในประชากรไทย แต่การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน 5-HTTLPR กับโรคสะเก็ดเงินในประชากรไทย นอกจากนั้น G82S RAGE พบความสัมพันธ์กับการเกิดโรคสะเก็ดเงินในประชากรไทย งานวิจัยต่อไปควรศึกษาลงไปในกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงินในระดับ molecular mechanism

Abstract

Psoriasis is T-cell-mediated skin autoimmunity, required environmental triggers and genetic susceptibility factors to become manifested. Psoriasis is a chronic skin disease characterized by the abnormal hyperproliferation and differentiation of the epidermis, elongated and prominent blood vessels and a thick perivascular lymphocytic infiltrate. Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene play important role in pathogenesis of various diseases with angiogenic basis such as breast cancer and autoimmune disease including psoriasis. Many studies analyzed the association of VEGF gene polymorphism in many positions in Caucasian and non-Caucasian. Most reports in some position that really point to important about single nucleotide polymorphism (SNP) with several autoimmune diseases including psoriasis. Although the precise causes of this auto-immune disease remain elusive, it appears to be influenced by stress. The serotonergic system known to depend primarily on the serotonin transporter (5-HTT) may have a role in psoriasis. The serotonin transporter-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism occurred by insertion/deletion is evident to result in three different length alleles namely S, L as predominant variant alleles and XL as a rare one. These three alleles have 14, 16 and 18 or 20 repetitive DNA sequences, respectively and have been shown to associate with certain neuropsychiatric diseases. Although roles of serotonin and serotonin receptors in psoriasis were investigated, the impact of 5-HTTLPR on psoriasis has not been studied. Therefore, the 5-HTTLPR polymorphism was analyzed to assess whether these variants are associated with psoriasis. Furthermore, having recognized the relationship between oxidative stress and psoriasis, the association between G82S polymorphism in the gene encoding the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and psoriasis was investigated. The aims of study, we determine the distribution of VEGF, RAGE and 5-HTTLPR polymorphism in Thai psoriasis patients. We analyzed SNPs within the VEGF (-1557(C/A), -460(C/T) and +405(C/G)), G82S RAGE and 5-HTTLPR (S, L and XL) gene polymorphism. In population-based case-control study, allele and genotype frequencies of each marker were compared between 234 unrelated healthy volunteers and 154 chronic plaque psoriasis patients (102 early-onset and 52 late-onset psoriasis) for VEGF gene, one hundred seventy eight healthy donors and 134 psoriasis patients for RAGE gene and one

hundred twenty seven healthy controls and 142 psoriasis patients for 5-HTTLPR gene. Genotyping was performed by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and PCR-sequence specific primer (PCR-SSP) methods. The results, The -460 TT or CT compared to CC VEGF genotype were found to be significantly risk associated with early-onset psoriasis patients compared with healthy controls (p=0.0450, odds ratio (OR) =4.67, 95% confidence interval (CI) =1.03-29.52). Interestingly, haplotype analysis revealed that the CTG haplotype was found to be significantly associated with susceptibility to psoriasis and early-onset psoriasis compared with healthy controls (p=0.0460, OR=1.37, 95%CI=1.00-1.87, p=0.0163, OR=1.54, 95%CI=1.08-2.18, respectively). Moreover, VEGF plasma concentration was not significantly different between groups of haplotype in psoriasis patients. A significantly greater 82A G82S RAGE allele frequency was observed in psoriatic patients than in control subjects (P=0.001, OR= 0.52, 95% CI= 0.35-0.78). Finally, the 5-HTTLPR polymorphism was no significant change in the allelic frequencies between psoriatic and control subjects (P=0.531, OR=1.15, 95% CI= 0.78-1.70).Thus, The result demonstrated that the CTG haplotype and -460 C/T VEGF polymorphism may be used as a genetic marker for early-onset psoriasis in Thais but the 5-HTTLPR was not associated with psoriasis in Thai population. Furthermore, the G82S RAGE polymorphism was associated with psoriasis, and further investigations should be carried out to gain insights into its molecular mechanism in psoriasis.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Table of Contents

Page

ACKNOWLEDGEMENTS.....3

THAI ABSTRACT.....4

ENGLISH ABSTRACT.....5

CONTENTS.....7

LIST OF TABLES.....8

LIST OF ILLUSTRATION.....9

ABBREVATIONS.....10

INTRODUCTION.....12

MATERIALS AND METHODS.....18

RESULTS.....21

DISCUSSION.....29

CONCLUSION.....32

REFERENCES.....34

APPENDIX.....40

BIOGRAPHY.....41

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Tables

Table Page

1. Distribution of VEGF genotype frequencies (-1557, -460 and +405).....24
2. Haplotype frequencies of VEGF gene (-1557, -460 and +405).....25
3. Observed genotype distributions and allelic frequencies of G82S polymorphism in the RAGE gene in psoriatic and control subjects.....27
4. Observed genotype distributions and allelic frequencies of 5-HTTLPR in psoriatic and control subjects.....28

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Illustration

Figure Page

1. The graph showed VEGF concentration in different groups of haplotype (Classified group by haplotype containing +405G or +405C).....22
2. The representative of PCR-SSP results from samples with -1557 (C/A) VEGF specific primers amplification.....23
3. The representative of PCR-RFLP results from samples with homozygous of –460C, homozygous of –460T and heterozygous –460C/T.....23
4. The representative of PCR-RFLP results from samples with homozygous of +405C, homozygous of +405G and heterozygous +405C/G.....24
5. Genotype analysis of the G82S variants. PCR-RFLP products were subjected to 3% agarose gel electrophoresis.....26
6. Genotype analysis of the 5-HTTLPR variants. PCR products were subjected to 3% agarose gel electrophoresis.....28

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Abbreviations

bp	base pair
95% CI	95% Confidence Interval
°C	degree Celsius
CTL	Cytotoxic T Lymphocyte
et al	*et alii*
IL	Interleukin
IFN	Interferon
kDa	Kilodalton
HLA	Human Leukocyte Antigen
µl	microliter
µg	microgram
ml	milliliter
mM	millimolar
ng	nanogram
NK	Natural Killer
OR	Odd Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
RFLP	restriction fragment-length polymorphism
SSP	sequence specific primer
SDS	Sodium Dodecyl sulfate
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TNF	Tumor necrosis factor
U	Unit
SCID	Severe Combine Immunodeficiency Mice
PSORS	Psoriasis Susceptibility loci
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Kb	Kilo Base Pair
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
NKT	Natural Killer T Cell

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

KC	Keratinocyte
MHC	Major Histocompatibility Complex
CDSN	Corneodesmosin
HCR	Coiled-coilα-Helical Rod protein
cM	Centi-Morgan
EDTA	Ethylene-Diamine-Tetra-acetic Acid
TF	Transcription Factor
RAGE	Receptor for advanced glycation end products
AGEs	Advanced glycation end products
5-HTT	Serotonin transporter
5-HTTLPR	Serotonin transporter-linked promoter region
5-HT	5-hydroxytryptamine

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Introduction

Psoriasis is a common chronic inflammatory skin disorder affecting approximately 2-4% of the population worldwide, males and females equally, with prevalence varying in accordance with race and geographic distribution (Greaves and Weinstein 1995; Nickoloff and Nestle 2004; Campalani and Barker 2005). Clinically, psoriasis is characterized by sharply demarcated erythematous plaques and covered by a silvery scale. The pathology of chronic plaque psoriasis is distinguished by altered keratinocyte hyperproliferation and differentiation of the epidermis and inflammation of both the epidermis and dermis (Bowcock and Krueger 2005). Patients with early-onset psoriasis are younger; they have strong family histories and more forceful disease. On the contrary, those with late-onset psoriasis are older; they have more stable disease (Greaves and Weinstein 1995). Previous data were suggested that psoriasis was a primary T-lymphocyte-based. The cytokine production by activated T cells is a Type-1 inflammatory profile for instance interferon gamma (IFN-γ), tumor necrosis factor (TNF-α) and interleukin (IL) 12 (Nickoloff 1999; Lew, Bowcock et al. 2004). Strongly supported of T-cell immune-mediated pathogenesis by functional study of T cells infiltration isolated and cloned from the psoriatic lesion revealed that they was capable of stimulating keratinocyte proliferation by secreted mediators. In keratinocyte stem cells from psoriasis patients, T-cell-derived mediators could only induced a proliferative response but not happen in those from healthy donors. Furthermore, the apply of human skin grafts transplanted onto severe combine immunodeficiency mice (SCID mice) were injected with activated T cells from psoriasis patients, they develop a typical psoriatic phenotype. (Prinz 1999). Nowadays, psoriasis is defined a T-cell-mediated autoimmune disease (Bos and De Rie 1999; Luba and Stulberg 2006).

Cumulative studies suggest that interaction of multiple genes and environmental factors are contributed to psoriasis susceptibility (Raychaudhuri and Farber 2001). A strong genetic component associates with chronic plaque psoriasis. Especially, twins studies show the concordance rate of psoriasis in monozygotic twins is approximately greater than in dizygotic twins, being around 72% and 23%, respectively. Moreover, The evidence of genetic predisposition to psoriasis in several family studies have demonstrated that as various as half of siblings of persons with psoriasis develops the

sickness when both parents are involved, but prevalence cascades to 16% when only one parent has psoriasis and falls to 8% when neither parent is involved (Bowcock and Krueger 2005; Schon and Boehncke 2005). Many genetic studies by linkage analysis and association studies implicated that a variety of genes are related to psoriasis. Numerous genome-wide scans and linkage analysis have identified to at least 19 psoriasis-susceptibility loci show significant evidence of linkage to psoriasis. Among the identified linkage is nine "Significant linkage" or "Major loci" to psoriasis (Bowcock and Krueger 2005; Campalani and Barker 2005). These linkage results are encouraging, considering that confirmation of significant linkage of a locus offers the strongest evidence for existence of putative susceptibility genes. In candidate gene analysis an allele or haplotype, or any DNA polymorphisms, is directly evaluated. A difference in frequency of an allele is demonstrated between affected patients and appropriate controls. Several candidate genes have been studied and found to be associated with psoriasis such as, MHC class I, *HCR*, *CDSN* (Bowcock and Krueger 2005). Psoriasis susceptibility 1 (*PSORS1*, 6p21), is regarded the most important susceptibility locus. *PSORS1* is associated with up to 50% of psoriasis cases (Schon and Boehncke 2005). Many genes encoding proteins with regulatory and adaptive functions or induced vascularization in the immune system have been considered as candidates. One in many that interesting is vascular endothelial growth factor (VEGF) gene. This gene is located on chromosome 6 at 6p21.3 (Pages and Pouyssegur 2005). Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene is proposed to play important roles in pathogenesis of various diseases with angiogenesis basis and autoimmune disease including psoriasis. The common isoforms of VEGF has at least 5 different isoforms from 9 subtypes due to the single gene alternative splicing (Byrne, Bouchier-Hayes et al. 2005; Takahashi and Shibuya 2005). The human keratinocytes revealed mRNA of 3 major splice forms of VEGF such as, $VEGF_{121}$, $VEGF_{165}$ and $VEGF_{189}$ (Ballaun, Weninger et al. 1995). VEGF can promote chemotaxis of monocytes. Bone marrow-derived cells can be effect by them (Ferrara, Gerber et al. 2003). Evidence indicates that psoriasis is angiogenesis-dependent. Since, psoriasis has many dermal microvascular developments in lesion (Creamer, Sullivan et al. 2002). Moreover, VEGF expression level

were significantly enhanced in lesion of psoriatic skin as compared with healthy control skin (Detmar, Brown et al. 1994; Bhushan, McLaughlin et al. 1999).

Many studies analyzed the association of VEGF gene polymorphism in various positions in Caucasian and non-Caucasian. Most reports in some position that really point to important about SNP with several autoimmune diseases including psoriasis. But nowadays, no any reported SNPs of VEGF gene including function of SNPs with psoriasis in non-Caucasian. We are interested in the role of VEGF gene polymorphisms and genetics susceptibility of psoriasis in Thai population due to both roles in psoriasis pathogenesis and its gene position which lie in these positions. For that reason, we accordingly chose VEGF as the candidate gene. Thus the aim of this study, Population-based case-control studies were used to investigate the polymorphism of VEGF gene in patients with chronic plaque psoriasis compare with control group and determine the association with chronic plaque psoriasis in Thai population. We are interested in the polymorphisms of VEGF gene that might influence disease susceptibility and severity, and operate as marker for the disease. Furthermore,

VEGF concentration in plasma of psoriasis patients was determined by Quantitative sandwich enzyme immunoassay technique (Sandwich-ELISA) and the correlation between genetic polymorphisms of VEGF gene and VEGF protein production in plasma of chronic plaque psoriasis patients were investigated. We select VEGF SNPs in Thai population by searching from SNPper database. We chose 3 SNPs in order to represent the SNP within promoter and exon region of VEGF gene by considering the suitable SNP distribution and frequencies (greater than 5%). Additionally, we chose appropriate SNP based on functional and previous studies reports. Moreover, many study report that -1557 C/A polymorphism was associated with VEGF production and it might be also associated with severe diseases and disease progression (Shahbazi, Fryer et al. 2002; Papazoglou, Galazios et al. 2004; Szeto, Chow et al. 2004; Breunis, Biezeveld et al. 2006). The -460C/T and +405C/G were found to be correlated with VEGF protein production and putative angiogenic basis in many diseases (Young, Summers et al. 2006). Furthermore, in Caucasian the +405CC genotype and C allele were found significantly more often in early-onset and severe psoriasis (Young, Summers et al. 2004). However, there have not been any studies in Asian population. Interestingly, the

reporter assay showed that one haplotype, carrying -2578A/-460C/+405G polymorphisms is also associated with increased production of VEGF *in vitro* both resting and inducing reporter activity (Jacobs, Feigelson et al. 2006). The genotyping method for VEGF gene polymorphisms were done by PCR-specific sequence priming (PCR-SSP) and PCR-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP), respectively. After that, genotypes, allele and haplotype frequencies were compared between chronic plaque psoriasis patient and control subjects.

We hypothesized that the specific polymorphism of VEGF gene that determine risk for development and severity of psoriasis in Thai population will be found. This study assist contribute to the identification of psoriasis susceptible gene and might lead to development of new prognostic markers based on these genotypes, with the aim of the better understanding of mechanism of psoriasis and development of new treatment and prevention. In addition, it will provide the frequency of VEGF gene polymorphism in Thai population which it basic knowledge for study these markers in other diseases in the future.

Psoriasis is further characterized by increased antioxidant activity as detected by an increase in the carbonylation of macromolecules in the dermis of psoriatic skin compared to the dermis of normal skin (Dimon-Gadal et al., 2000). Oxidative stress in keratinocytes is considered a factor in an aetiopathogenic concept which considers psoriasis as a typical inflammatory process characterized by increased antioxidant activity and overexpression of apoptotic receptors (Shilov and Sergienko, 2000). Oxidative stress is subsequently emphasized to associate with psoriasis (Relhan et al., 2002; Rocha-Pereira et al., 2004).

The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a multiligand member of the immunoglobulin superfamily of cell surface molecules (Hudson and Schmidt, 2004) and engages diverse ligands, including advanced glycation endproducts (AGEs), amyloid fibrils, S100/calgranulins and amphoterin, relevant to distinct pathologic processes (Yan et al., 2003). The biology of RAGE is dictated by the accumulation of these ligands at pathologic sites, leading to upregulation of the receptor and sustained RAGE-dependent cell activation eventuating in cellular dysfunction. Although RAGE is not central to the initial pathogenesis of disorders in which it ultimately

appears to be involved, such as diabetes, amyloidoses, inflammatory conditions and tumors (each of these conditions leading to accumulation of RAGE ligands), the receptor functions as a progression factor driving cellular dysfunction and exaggerating the host response towards tissue destruction, rather than restitution of homeostasis (Stern et al., 2002). Thus, the involvement of RAGE in causing oxidative stress has been undoubtedly demonstrated.

Because of supposed relationship between oxidative stress and psoriasis, association of the polymorphisms in the gene coding for the RAGE in psoriatic and control subjects should be investigated. Polymorphisms in RAGE may also alter AGE processing in tissues or reactions after the binding of AGEs to RAGE. The gene encoding RAGE is located on chromosome 6 in the major histocompatibility complex, a region of the genome containing a number of inflammatory genes (Hudson and Schmidt, 2004). The RAGE gene contains 11 exons and a 3′ untranslated region. Within the exons, a common variant +557G>A (Gly82Ser [G82S]) and 3 rare changes (Thr18Pro, Gly329Ala, Ala389Gln) have been identified. In fact, the association between four polymorphisms in the RAGE gene (G82S, 1704G/T, 2184A/G and 2245A/G) and psoriasis was investigated in a case-control study of 272 Czech Republic's subjects (130 patients with plaque psoriasis and 142 healthy control subjects) (Vasku et al., 2002). However, association between psoriasis and any RAGE gene polymorphism has never been studied in Thai population. The present study focuses on the RAGE G82S polymorphism because of its location in the ligand-binding V domain of RAGE (Hofmann et al., 2002). Based on the recent observation that cells expressing the S82 isoform of RAGE displayed enhanced ligand-binding affinity and increased generation of inflammatory mediators (Hofmann et al., 2002), we tested for a possible association between the RAGE G82S polymorphism and psoriasis in Thai population.

Because psoriasis occurs in connection with stress or mood disorders (Peters et al., 2000; Griffiths and Richards, 2001) and occasionally has been reported to be induced in patients after treatment with antidepressants (Barth and Baker, 1986; Osborne et al., 2002), the pathophysiological role of serotonin or 5-hydroxytryptamine (5-HT), a monoamine acting as a neuromediator in the central and peripheral nervous systems (Azmitia, 1999; Kema et a., 2000) should be focused. Serotonin is also a

vasoactive amine, which is stored in the blood by platelets and released at sites of inflammation. Stress and stress-related hormones increase serotonin synthesis (Azmitia and McEwen, 1969; Azmitia et al., 1993). The wide variety of behavioural and physiological functions, e.g., in stress and mood, mediated by serotonin is reflected in at least 15 receptor subtypes (Glennon RA, 2003), and these have been classified according to structural, transductional and functional criteria (Barnes and Sharp, 1999; Verge and Calas, 2000). The serotonergic system which consists of serotonin molecules, serotonin receptors and serotonin transporters (5-HTT) may have a role in psoriasis. Immunohistochemical techniques showed that expression of serotonin was significantly stronger in the prickle cells, sweat gland cells, sebaceous gland cells, and hair roots of the lesions in the progressive stage of psoriasis than in the static stage, while there was no expression of serotonin occurred in the specimens of normal skin (Huang et al., 2004). Using immunohistochemistry and antibodies to 5-HT1A, 5-HT2A and 5-HT3 receptors, distribution of these serotonin receptors was found significantly different as investigated in involved and noninvolved skin in patients with psoriasis and compared to normal skin (Nordlind et al., 2006). Although the roles of both serotonin and its receptors were studied in psoriasis, the involvement of serotonin transporter has never been elucidated.

Serotonin transporter, a member of the Na^+/Cl^- -dependent membrane transporter family, modulates serotoninergic neurotransmission by active reuptaking of 5-HT from synaptic cleft into presynaptic nerves (Amara and Pacholczyk, 1991), and it has also been shown that transporters expressed in serotoninergic neurons and platelets bear sequence identity (Lesch et al., 1993). The serotonin transporter gene, which has the official gene symbol SLC6A4 (solute carrier family 6 [neuro-transmitter transporter, serotonin], member 4) spanning 37.8 kb region on chromosome 17q11.1–12, comprises 14 exons and codes for a protein of 630 amino acids with 12 putative transmembrane domains (Ramamoorthy et al., 1993). Several variants of SLC6A4 are known, but the extensively studied one, especially in relation to susceptibility towards the development of numerous neuropsychiatric disorders (Murphy et al., 2004), is 44-bp insertion/deletion polymorphism of 22 bp repetitive element in the 5-HTT linked polymorphic region (5-HTTLPR) (Heils et al., 1996). Two common allele types of

5HTTLPR encompass 14 (short or S allele) and 16 (long or L allele) almost identical repeat units of 20–23 bp, with rare alleles of 18-20 (extra long or XL allele) repeat units occurring occasionally in some populations (Gelernter et al., 1997; 1999; Heils et al., 1996; Nakamura et al., 2000). The transcriptional activity of the 5-HTT gene is differentially modulated by the number of repeat units, with L allele showing three fold enhancement over that of S allele (Heils et al., 1996). Nonetheless, various reports indicate global variations in the allelic frequency among European, European American, African American, Japanese, native Americans, Chinese, and African populations (Gelernter et al., 1997; 1999). So far, there is no report of genotypic and allelic distribution of 5-HTTLPR in the Thai population. Therefore, this study deals with the genotypic and allelic distribution of 5-HTTLPR in the Thai population to examine the possible association 5-HTTLPR with psoriasis.

Methods

Patients and controls

For VEGF gene, one hundred and fifty-four Thai patients with chronic plaque type psoriasis average age about 45 years (male= 90 and female= 64) and healthy subjects group contained two hundred and thirty-four subjects average age about 26 years (male= 64 and female= 170) who has the same ethnic and geographic area as psoriasis patients were enrolled in this study. After written inform consent approved by the Ethical Committee of King Chulalongkorn University, blood samples were collected from all individual. Each psoriasis patients was classified according to onset of disease. Early onset means disease occurred before age 40 and late onset means disease occurred at or after age 40. The severity of each psoriasis patient was classified according to Psoariasis Area and Severity Index (PASI). Mild severity means PASI less than 10; moderate severity means PASI 10-15; severe severity means PASI more than 15.

For RAGE gene, the study group (n=134) were patients with psoriasis diagnosed by an experienced dermatologist. The control group (n=178) consisted of healthy subjects without an individual history of psoriasis.

For 5-HTTLPR gene, the study group (n=142) were patients with psoriasis diagnosed by an experienced dermatologist. The control group (n=127) consisted of healthy subjects without an individual history of psoriasis. The Committee for Ethics of Medical Experiments on Human Subjects (Faculty of Medicine, Chulalongkorn University) approved the study. Informed consent was obtained from each participant prior to inclusion in the study.

DNA extraction

DNA was isolated from buffy coat collected with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) as anticoagulant, using a salting out method (Miller, Dykes et al. 1988). For the genomic DNA extraction, 1 ml of red cell lysis buffer (RCLB) was added to 0.5 ml of buffy coat, vortex for 30 seconds. This solution was centrifuged at 10,000-12,000 rpm for 30 seconds, and the supernatant was discarded to obtain the pellet. The pellet remaining should be white to pink. This step might be repeated if necessary. To this pellet, 200 µl nuclei lysis buffer (NLB) and 50 µl 10% SDS were added. Pellet was broken up with pipette tip and vortex to get powdery, tiny flakes. The solution, 150 µl of NLB and 10 µl of proteinase K (10 mg/ml in H_2O stored frozen) were added, followed by incubation at 65°C for 2 hours. Precipitation of proteins was obtained by adding 175 µl of 5.3 M NaCl. This solution was centrifuged at 10,000-12,000 rpm for 15 minutes in microfuge. After centrifugation, the DNA in the supernatant was precipitated in 1 ml of cold absolute ethanol. Upon inverting 6-10 times to precipitate DNA, it would appear as a white to translucent stringy mass. This solution was centrifuged at 10,000-12,000 rpm for 10 minutes and the supernatant was discarded to obtain the pellet. This pellet was resuspend in 1 ml of cold 70% ethanol (break pellet by tapping), followed by centrifugation 1-2 minutes at 10,000-12,000 rpm and the supernatant was discarded to obtain the pellet. After removal of the ethanol, the pellet was dried at 37°C with the cap open to evaporate the ethanol. This pellet was dissolved the in 200 µl of sterile distilled water, followed by incubation at 65°C for 15 minutes. To resuspend the pellet, gentle vortexing was performed. If clumps of undissolved DNA were present, it would be incubated at 65°C until completely resuspended.

Genotyping

DNA was isolated from buffy coat collected with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) as anticoagulant, using a salting out method (Miller, Dykes et al. 1988). The genomic DNA were analyzed by Polymerase Chain Reaction-Restriction fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) method for genotyping the polymorphism of VEGF at position -460(C/T) and +405(C/G) as previously described (Watson, Webb et al. 2000; Lin, Wu et al. 2003; Bhanoori, Arvind Babu et al. 2005). We performed the polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Primer (PCR-SSP) analysis of -1557(C/A) VEGF as previously described (Papazoglou, Galazios et al. 2004). The PCR reactions were amplified for -1557, -460 and +405 under specific PCR condition. The PCR products of -460(C/T) and +405(C/G) were digested by specific restriction endonuclease. The amplified and digested products were separated on agarose gel electrophoresis as previously described (Watson, Webb et al. 2000; Lin, Wu et al. 2003; Papazoglou, Galazios et al. 2004; Bhanoori, Arvind Babu et al. 2005).

Genotyping of the G82S polymorphism was performed using polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) as previously described (Kankova et al., 1999), digestion with AluI (New England Biolabs, Beverley, Mass.)

Genotyping of the 5-HTTLPR was performed by polymerase chain reaction (PCR) using specific primers as described previously (Heils et al., 1996) with minor modifications.

Quantitative sandwich enzyme immunoassay technique (Sandwich-ELISA)

Commercial quantitative enzyme immunoassay kit was used to perform the expression of vascular endothelial growth factor in plasma of chronic plaque psoriasis patients associated with genetic polymorphisms. This assay occupies the quantitative sandwich enzyme immunoassay technique. VEGF plasma levels were assessed in 27 psoriasis patients. Patients had stopped systemic treatments at least 1 month before plasma collection. Plasma of psoriasis patients were classified using the genotype of haplotype including haplotype containing +405G and haplotype containing +405C. Results were expressed as picograms per millititer and VEGF was measured in all

samples in a single run. The sensitivity of the assay was <9.0 pg/ml. Samples were analyzed in duplicate.

Statistical Analysis

The statistical significance of the allele and genotype frequencies were tested by chi-square (χ^2) method. Fisher's exact tests were applied if the expected frequency was less than 5. A *P* value of < 0.05 was considered to be significant. Odd ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) were calculated using the statistical program Epi Info version 6 (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 1994). The genotype frequencies were checked by consistency among normal controls with those expected from Hardy-Weinberg equilibrium. The goodness of fit to Hardy-Weinberg equilibrium, calculating the expected frequencies of each genotype and comparing them with the observed values, was performed using a Pearson's chi-square goodness-of-fit test. Estimated haplotype frequencies from genotypic data were analyzed by PHASE calculation software (Stephens and Donnelly 2003). The pairwise linkage disequilibrium (r, r^2, D and abs (D)) of each SNP pair were determined using LDplotter Tool (Hill 1974).

The statistical significance of the difference of VEGF concentration in each groups were tested by 2 independent samples tests (Wilcoxon Mann-Whitney test). SPSS program was applied. A *P* value of < 0.05 was considered to be significant.

The results of VEGF polymorphism

The association of VEGF haplotype with susceptibility to psoriasis

Genotype distribution of VEGF polymorphisms at position -1557(C/A), -460(C/T) and +405(C/G) of psoriasis patients and normal controls were presented in Table 1. The genotype distributions of the control group were consistent with the assumption of Hardy-Weinberg equilibrium (data no shown). There were no significant differences in allele frequencies and genotype distributions of any three polymorphisms of VEGF gene between psoriasis patients and healthy controls. Some degree of linkage disequilibrium was observed between -1557 and -460 (r^2 = 0.8780; D' = 0.9468).

There were 8 extended haplotypes predicted by genotyping data; however, only 3 main haplotypes with frequencies more than 3 % were included in the analysis. The CTG haplotype was significantly increased in psoriasis patients compared with healthy controls (p=0.0460, OR=1.37, 95%CI=1.00-1.87). (Table 2)

The association of VEGF gene polymorphism with early-onset psoriasis

Psoriasis patients were classified by onset of disease. By analysis of mode of inheritance, -460 TT or CT compared to CC genotype frequencies were significantly increased in early-onset psoriasis patients compared with healthy controls which represented the autosomal dominance mode of inheritance effect of -460T (p=0.0450, OR=4.67, 95% CI=1.03-29.52) (Table 1).

Table 2 represents the haplotype frequencies of VEGF polymorphisms at position -1557(C/A), -460(C/T) and +405(C/G) of early-onset, late-onset psoriasis patients and healthy controls. The CTG haplotype was significantly increased in early-onset compared with healthy controls (p=0.0163, OR=1.54, 95%CI=1.08-2.18).

No significant relationship between two different haplotype groups

Plasma samples were classified from 27 psoriasis patients into 2 different haplotype groups including haplotype containing +405C and +405G. Wilcoxon Mann-Whitney test was used to analyze the VEGF concentration in different groups of genotype distributions of haplotype. We could not observe any significant relationship. This difference between groups was not statistically significant (Wilcoxon Mann-Whitney test, p>0.2). The graph analysis of VEGF concentration in different groups of haplotype was shown in Figure 1.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Figure 1 The graph showed VEGF concentration in different groups of haplotype (Classified group by haplotype containing +405G or +405C).

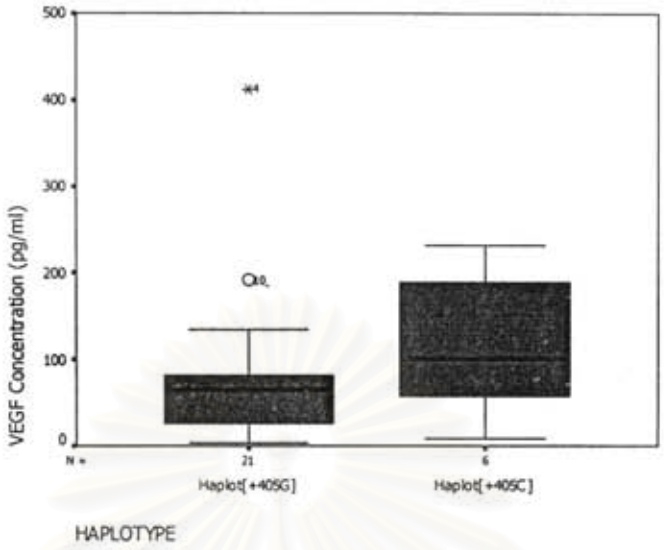

Figure 2. The representative of PCR-SSP results from samples with -1557 (C/A) VEGF specific primers amplification.

Lane 1 is 100 bp molecular markers.

Lane 2-8, 10-17 samples all show positive internal control band (274).

Lane 2, 4, 6, 8, 12, 14 and 16 are specific band that interpreted for -1557C allele band (77 bp).

Lane 11, 15 and 17 are specific band that interpreted for -1557A allele band (95 bp).

Lane 18 is negative control (no DNA sample).

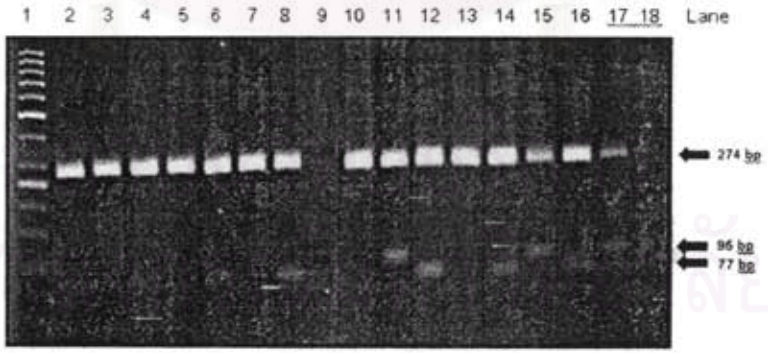

Figure 3. The representative of PCR-RFLP results from samples with homozygous of –460C, homozygous of –460T and heterozygous –460C/T.

Lane 1 is 100 bp molecular markers.

Lane 6 is homozygous of -460C.

Lane 5, 7, 9 and 12 are homozygous of –460T.

Lane 4, 8 10 and 11 are heterozygous –460C/T.

Under this electrophoresis condition the 20 bp product is not visible.

U = not add restriction enzyme, C = add restriction enzyme.

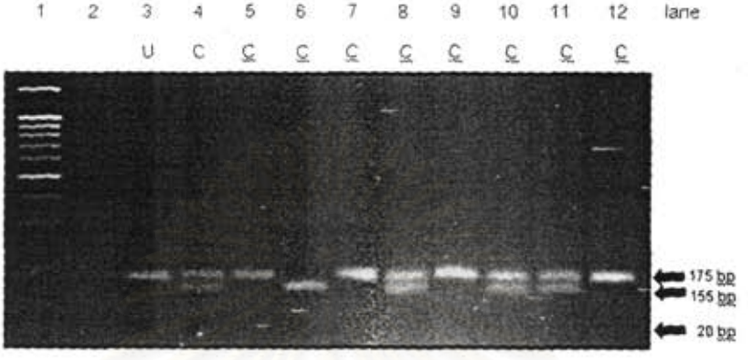

Figure 4. The representative of PCR-RFLP results from samples with homozygous of +405C, homozygous of +405G and heterozygous +405C/G.

Lane 1 is 100 bp molecular markers.

Lane 13 is homozygous of +405C.

Lane 8-9 and 16 are homozygous of +405G.

Lane 2-7, 10-12 and 14-15 are heterozygous +405C/G.

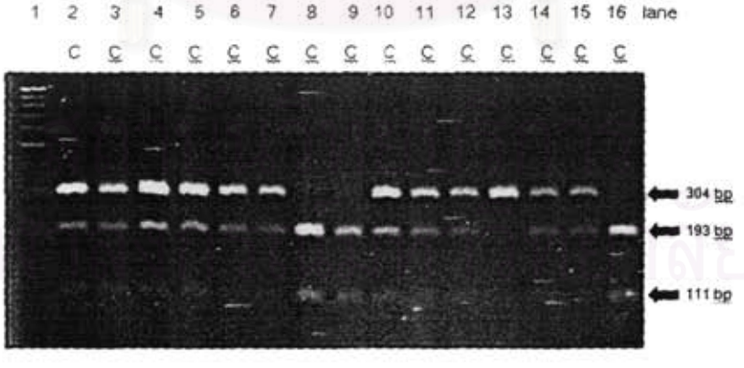

Table 1 Distribution of VEGF genotype frequencies (-1557, -460 and +405) compared between 1) chronic plaque psoriasis and healthy controls

2) early-onset psoriasis and late-onset psoriasis

3) mild psoriasis, moderate psoriasis, and severe psoriasis

	-1557			-460			+405		
	CC	CA	AA	CC	CT	TT	CC	CG	GG
Psoriasis	77	70	7	6	73	75	11	74	69
n = 154 (%)	(50.00)	(45.45)	(4.55)	(3.90)	(47.40)	(48.70)	(7.14)	(48.05)	(44.81)
Controls	114	105	15	20	97	117	29	118	87
n = 234 (%)	(48.72)	(44.87)	(6.41)	(8.55)	(41.45)	(50.00)	(12.39)	(50.43)	(37.18)
Early-onset	55	44	3	2	46[a]	54[a]	7	49	46
n = 102 (%)	(53.92)	(43.14)	(2.94)	(1.96)	(45.10)	(52.94)	(6.86)	(48.04)	(45.10)
Late-onset	22	26	4	4	27	21	4	25	23
n = 52 (%)	(42.31)	(50.00)	(7.69)	(7.69)	(51.92)	(40.38)	(7.69)	(48.08)	(44.23)
Mild	43	42	5	5	42	43	6	46	38
n = 90 (%)	(47.78)	(46.67)	(5.56)	(5.56)	(46.67)	(47.78)	(6.67)	(51.11)	(42.22)
Moderate	15	11	1	1	13	13	2	13	12
n = 27 (%)	(55.56)	(40.74)	(3.70)	(3.70)	(48.15)	(48.15)	(7.41)	(48.15)	(44.44)
Severe	19	17	1	0	18	19	3	15	19
n = 37 (%)	(51.35)	(45.95)	(2.70)	(0.00)	(48.65)	(51.35)	(8.11)	(40.54)	(51.35)

[a] early-onset compared with healthy controls: T/T or T/C compared to C/C genotype: p=0.0450, OR=4.67, 95% CI=1.03-29.52

Table 2 Haplotype frequencies of VEGF gene (-1557, -460 and +405) compared between

1) chronic plaque psoriasis and healthy controls

2) early-onset psoriasis and late-onset psoriasis

3) mild psoriasis, moderate psoriasis, and severe psoriasis

	Haplotype frequency (-1557, -460 and +405)		
	CTC	CTG	ACG
Psoriasis, 2n = 308 (%)	95 (30.84)	127 (41.23)[a]	82 (26.62)
Controls, 2n = 468 (%)	170 (36.32)	156 (33.33)	128 (27.35)
Early-onset, 2n = 204 (%)	63 (30.88)	90 (44.12)[b]	49 (24.02)
Late-onset, 2n = 104 (%)	32 (30.77)	37 (35.58)	33 (31.73)
Mild, 2n = 180 (%)	57 (31.67)	71 (39.44)	51 (28.33)
Moderate, 2n = 54 (%)	17 (31.48)	22 (40.74)	13 (24.07)
Severe, 2n = 74 (%)	21 (28.38)	34 (45.95)	18 (24.32)

Only haplotypes that have frequencies more than 3 % were shown and included in the analysis

[a] **psoriasis compared with healthy controls: CTG haplotype compared to others: p=0.0460, OR=1.37, 95%CI=1.00-1.87 by 2x2 χ^2 analysis**

[b] **early-onset compared with healthy controls: CTG haplotype compared to others: p=0.0163, OR=1.54, 95%CI=1.08-2.18 by 2x2 χ^2 analysis**

The results of RAGE polymorphism

The genotype of G82S RAGE RAGE polymorphism was determined in 312 subjects (Table 3). Sixty-nine of 134 psoriatic patients (51.49%) were homozygous for the GG genotype, 52 (38.81%) were heterozygous, and 13 (9.70%) were homozygous for the AA genotype. The allele frequencies were 70.90% for G allele and 29.10% for A allele. In comparison, 118 of 178 healthy controls (66.3%) were homozygous for the GG genotype, 57 (32.0%) were heterozygous, and 3 (1.7%) were homozygous for the AA genotype. The allele frequencies were 82.30% and 17.70% for G allele and A allele, respectively. The G82S RAGE polymorphism was associated with psoriasis. A significantly greater 82A allele frequency was observed in psoriatic patients than in control subjects (odds ratio 0.52, 95% CI=0.35 to 0.78, P=0.001).

Fig 5. Genotype analysis of the G82S variants. PCR-RFLP products were subjected to 3% agarose gel electrophoresis. Lanes 2, 3, 4, 8, 9 and 11 represent GG genotype. Lane 5 represents AA genotype. Lanes 6, 7 and 10 represent GA genotype. Lane 1 shows the 100-bp DNA ladders (New England Biolabs) representing the different DNA

sizes in base pairs (bp). Arrows on the left margin show the positions of key DNA fragments.

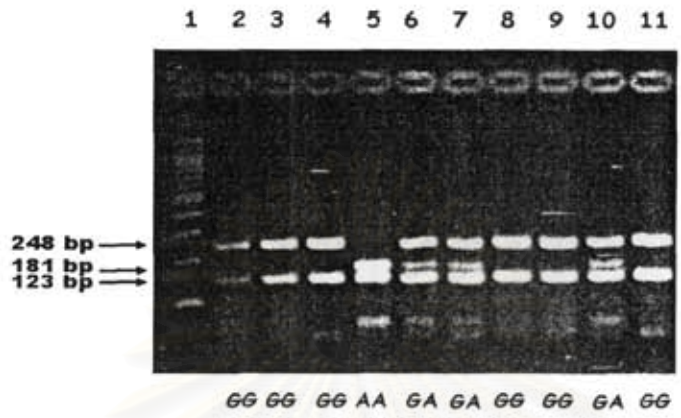

Table 3 Observed genotype distributions and allelic frequencies of G82S polymorphism in the RAGE gene in psoriatic and control subjects

	Psoriatic patients n = 134	Healthy controls n = 178
Genotype distributions		
GG	69 (51.49%)	118 (66.3%)
GA	52 (38.81%)	57 (32.0%)
AA	13 (9.70%)	3 (1.7%)
Allele frequencies		
G	190 (70.90%)*	293 (82.30%)
A	78 (29.1%)	63 (17.70%)

*P=0.001, OR=0.52, 95% CI=0.35 to 0.78

The results of 5-HTTLPR polymorphism

The genotype of 5-HTTLPR was determined in 269 Thai subjects (Table 4). The S allelic type was the most common in Thai population. Because the presence of XL allele was extremely rare as in other ethnic groups, this particular allele was therefore reported together with L allele as non-S allele. One hundred forty-two psoriatic patients and 127 healthy controls were genotyped using polymerase chain reaction. We found that the genotype distributions (S/S, S/L, S/XL, L/L, L/XL) and allele frequencies (S, non-S) were 76, 51, 4, 11, 0 subjects and 72.89, 27.11% in patients and 59, 56, 7, 4, 1

subjects and 70.1, 29.4% in controls. In this case–control study conducted, there was no significant change in the allelic frequencies between psoriatic and control subjects (odds ratio 1.15, 95% CI=0.78 to 1.70, *P*=0.531). Thus, the 5-HTTLPR was not associated with psoriasis in Thai population.

Fig 6. Genotype analysis of the 5-HTTLPR variants. PCR products were subjected to 3% agarose gel electrophoresis. Lanes 1–3 represent L/XL, S/XL and S/XL genotypes, respectively. Lane 4 shows the 100-bp DNA ladders (New England Biolabs) representing the different DNA sizes in base pairs (bp). Arrows on the right margin show the positions of XL, L, and S alleles.

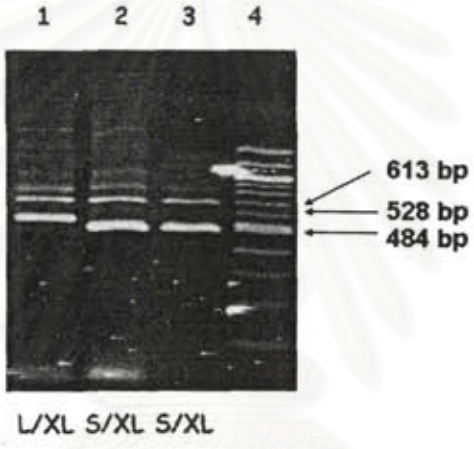

Table 4. Observed genotype distributions and allelic frequencies of 5-HTTLPR in psoriatic and control subjects

	Psoriatic patients *n* = 142	Healthy controls *n* = 127
Genotype distributions		
S / S	76 (53.52%)	59 (46.46%)
S / non-S*	55 (38.73%)	63 (49.61%)
non-S / non-S	11 (7.75%)	5 (3.93%)
Allele frequencies		
S	207 (72.89%)[a]	178 (70.1%)
non-S	77 (27.11%)	76 (29.9%)

* non-S : Genotype L & XL

[a]*P*=0.531, OR=1.15, 95% CI=0.78 to 1.70

Discussion

Positional genetic study in human also supported the important of chromosome 6, related with psoriasis susceptibility especially on 6p21.3 as the major loci of *PSORS1* region. So far there was only three previous association study in Caucasian using marker at the 5'UTR of VEGF gene with psoriasis susceptibility (Young, Summers et al. 2004; Barile, Medda et al. 2006; Young, Summers et al. 2006). In details, Young et al. showed significantly association between +405CC genotype and C allele with early-onset and severe disease. Moreover, this analysis showed significantly association between -460TT genotype and early-onset psoriasis due to high VEGF production. Our result is also correlated with them. Otherwise, Barile, Medda et al. revealed that the -1557AA and -460CC showed to be a significantly associated with developing psoriasis at late-onset. There has not been reported in Asian especially in Thai population. In this study, we discovered possible associations between the SNPs of the promoter and proximal exon1 region, a regulatory region, of the VEGF gene and Thai chronic plaque psoriasis. We investigated three VEGF gene polymorphisms including -1557C/A, -460C/T and +405C/G). For our result, the frequencies of -460TT or TC compared to -460CC genotype were found to be increased in type-1 or early-onset psoriasis when compared with normal control subjects. Interestingly, our data is correlated with recent report in Caucasian that has shown the -460TT VEGF genotype is associated with genetic susceptibility to develop early-onset chronic plaque psoriasis as well as severe disease (Young, Summers et al. 2006). We suggest that the -460TT or TC genotype may be important to susceptibility of early-onset disease due to high VEGF production by PBMC.

In haplotype analysis, we found that the -1557C/-460T/+405G haplotype significantly associated with the susceptibility to early-onset psoriasis. These haplotype results revealed that the linkage disequilibrium can cause statistically significant association when compared with each single variation on disease susceptibility. One of the other SNPs, through tight linkage disequilibrium, might be responsible for detected association with chronic plaque psoriasis. There was one functional analysis of the

VEGF haplotype by luciferase-reporter assay. The reporter assay showed that one haplotype, carrying -1557A/-460C/+405G polymorphisms was associated with increased production of VEGF *in vitro* both resting and inducing reporter activity. In addition, Haplotype 3 (A) (-1557 or -1540A*/-1451T/-460C*/-160T/-152A/+405G*) showed constantly higher promoter activity when compared with haplotype 4 (B) (-1557A*/-1451T/-460C*/-152A/-116A/+405G*) and haplotype 1 (C) (-1557C*/-1451C/-460T*/-160C/-152G/-116G/+405C*) (Rogers and D'Amato 2006). That result suggested that the combination of polymorphisms may be responsible for expression level rather than the result from one position.

Unfortunately, there was no reporter activities with haplotype containing -1557C/-460T/+405G (haplotype 2) which is significantly, associated with susceptibility to early-onset psoriasis in Thai population. The frequencies of this haplotype in Asian populations (32-35%) are higher than in Caucasians (19-22%) (Rogers and D'Amato 2006). Interestingly, some previous studies showed the higher levels of VEGF production were significantly observed in stimulated PBMCs which have the -1557C and +405G alleles (Watson, Webb et al. 2000; Shahbazi, Fryer et al. 2002). We can hypothesize that haplotype containing -1557C/-460T/+405G is associated with high VEGF production. In this study, we attempt to determine a relationship between the -1557C/-460T/+405G haplotype and plasma level of VEGF in psoriasis patients. Plasma from psoriasis patients containing different haplotype but with the same condition including early-onset, mild, stopped systemic treatments were assayed for VEGF protein expression by ELISA. We could not observe any significant relationship. However, our sample size is very limited and various factors can pressure circulating VEGF in the plasma such as other environmental factors. We suggest that the *in vitro* reporter assay with -1557C/-460T/+405G haplotype should be performed in future study.

The genome region 6p21.3 is often related to psoriasis. Recent genome-wide linkage analyses have identified a locus encoding susceptibility to psoriasis and have placed this gene between markers D6S426 and D6S276 on chromosome 6p21.3 (Balendran et al., 1999). Susceptibility to psoriasis is linked to at least three different ancestral HLA haplotypes (Jenisch et al., 1999). RAGE (6p21.3) (Visiing et al., 1994; Schmidt et al., 1999) is a multiligand member of the immunoglobulin superfamily of cell

surface molecules. The receptor recognizes families of ligands with diverse structural features, not only advanced glycation end products (AGEs) but also amyloidogenic peptides/polypeptides, amphoterins and S100/calgranulins (Hofmann et al., 1993). The RAGE-ligand interaction seems to be a propagation factor in a range of chronic disorders as indicated by the enhanced accumulation of ligands in diseased tissue. The RAGE is a central cell surface receptor for EN-RAGE (extracellular newly identified RAGE-binding protein) and related members of the S100/calgranulin superfamily (Nawroth et al., 1999). Interaction of EN-RAGEs with cellular RAGE in the endothelium, on mononuclear phagocytes, and on lymphocytes triggers cellular activation, with generation of key proinflammatory mediators. Interestingly, several polymorphisms in some proinflammatory genes (TNF-alpha, TNF-beta and angiotensinogen) are associated with psoriasis (Hohler et al., 1997; Vasku et al., 2000). In this study, we found the weak genetic association between the G82S RAGE polymorphism was associated with psoriasis, suggesting that its location in the ligand-binding V domain of RAGE (Hofmann et al., 2002) may play a role in pathogenesis since it has been shown that cells expressing the S82 isoform of RAGE displayed enhanced ligand-binding affinity and increased generation of inflammatory mediators (Hofmann et al., 2002). Our result was inconsistent with the previous study carried out in Czech Republic (Vasku et al., 2002), and that dissimilarity might be due to ethnic difference. Although our study consisted of larger sample sizes, we should still increase the sample sizes for further investigation. The 82A allele associated with psoriasis could therefore be focused to gain insights into its molecular mechanism in psoriasis.

In the present study, we have carried out an analysis on the genotypic and allele distribution of 5-HTTLPR in Thai population. We could detect the predominance of two common allelic types S and L among the Thai population with rare occurrence of XL allele at a negligible frequency. As numerous reports indicated global variations in the allelic frequency among European, European American, African American, Japanese, native Americans, Chinese, and African populations (Gelernter et al., 1997; 1999), our finding is in agreement with studies carried out in Asian populations, especially Chinese as allele frequencies 71% and 29% for S and L, respectively (Tsai et al., 2000; You et al., 2005). In contrast, reports studied in Caucasian populations showed L as the most

common allelic type (Ospina-Duque et al., 2000; Haberstick et al., 2006). This difference should truly be taken into account as far as pharmacogenomics regarding 5-HTTLPR is concerned (Camilleri, 2005; Kirchheiner et al., 2006).

Owing to the importance of 5-HTTLPR in the regulation of serotonin transporter activity, various groups have examined this promoter polymorphism for possible association with different neuropsychiatric disorders. Psoriasis appears to associate with stress, and it has been well documented that stress and stress-related hormones are related to serotonergic system. In the present investigation, we have carried out a case–control study to define the association of 5-HTTLPR with psoriasis in the Thai population. Based on our result, we failed to detect any association of 5-HTTLPR in the etiology of psoriasis. However, a family-based association study on 5-HTTLPR variants with psoriasis may be carried out in the future. Our group is the first one who has studied 5-HTTLPR in Thailand, and we are the first one in the world who investigated the association of 5-HTTLPR with psoriasis. Although no association is observed, our data concerning genotypic and allelic distribution of 5-HTTLPR in the Thai population is novel and truly advantageous, especially in pharmacogenomics or population genetic aspect.

Conclusion

Our data suggests that the VEGF polymorphisms in this study confer an increased risk in chronic plaque psoriasis, especially in early-onset psoriasis. Therefore, -1557C/-460T/+405G VEGF haplotype may be used as a genetic marker for early-onset psoriasis in Thai population. However, it is well known that the genetic association studies are commonly prone to result heterogeneous varying by ethnics and geographical areas. This polymorphism may be representing associated haplotype in Thai early-onset psoriasis but may not represent in other ethnic backgrounds. Nevertheless, Psoriasis is a complex disease. The single gene study is not enough. For that reason, the association study of other genes or markers should be performed in further study. Interestingly, the frequencies of -1557C/-460T/+405G haplotype was increased in Thai psoriasis patients. We suggest that this haplotype is associated with high VEGF protein production. One of our future study is *in vitro* reporter assay with the haplotype containing -1557C/-460T/+405G. Furthermore, epigenetic mechanisms that

can pressure a regulation of gene including methylation will be included in future investigation because epigenetic regulation may influence with susceptibility to psoriasis as well.

The 5-HTTLPR was not associated with psoriasis in Thai population. Furthermore, the G82S RAGE polymorphism was associated with psoriasis. It may be used as a genetic marker for psoriasis in Thai population, and further investigations should be carried out to gain insights into its molecular mechanism in psoriasis.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Reference

Amara SG and Pacholczyk T (1991) Sodium-dependent neurotransmitter reuptake systems, Curr Opin Neurobiol 1: 84–90

Azmitia EC and McEwen BS (1969) Corticosterone regulation of tryptophan hydroxylase in midbrain of the rat. Science 166:1274–1276

Azmitia EC, Liao B, Chen Y (1993) Increase of tryptophan hydroxylase enzyme protein by dexamethasone in adrenalectomized rat midbrain. J Neurosci 13:5041–5055

Azmitia EC (1999) Serotonin neurons, neuroplasticity, and homeostasis of neural tissue. Neuropsychopharmacology 21(suppl. 2):S33–S45

Ballaun, C., W. Weninger, et al. (1995). "Human keratinocytes express the three major splice forms of vascular endothelial growth factor." J Invest Dermatol 104(1): 7-10.

Balendran N, Clough RL, Arguello JR, Barber R, Veal C, Jones AB, Rosbotham JL, Little AM, Madrigal A, Barker JN, Powis SH, Trembath RC (1999) Characterization of the major susceptibility region for psoriasis at chromosome 6p21.3. J Invest Dermatol 113:322-328

Barile, S., E. Medda, et al. (2006). "Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms increase the risk to develop psoriasis." Exp Dermatol 15(5): 368-76.

Barnes NM and Sharp T (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. Neuropharmacology 38:1083–1152

Barth JH and Baker H (1986) Generalized pustular psoriasis precipitated by trazodone in the treatment of depression. Br J Dermatol 115:629–630

Bhanoori, M., K. Arvind Babu, et al. (2005). "The vascular endothelial growth factor (VEGF) +405G>C 5'-untranslated region polymorphism and increased risk of endometriosis in South Indian women: a case control study." Hum Reprod 20(7): 1844-9.

Bhushan, M., B. McLaughlin, et al. (1999). "Levels of endothelial cell stimulating angiogenesis factor and vascular endothelial growth factor are elevated in psoriasis." Br J Dermatol 141(6): 1054-60.

Bos, J. D. and M. A. De Rie (1999). "The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations." Immunol Today 20(1): 40-6.

Bowcock, A. M. and J. G. Krueger (2005). "Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis." Nat Rev Immunol 5(9): 699-711.

Breunis, W. B., M. H. Biezeveld, et al. (2006). "Vascular endothelial growth factor gene haplotypes in Kawasaki disease." Arthritis Rheum 54(5): 1588-94.

Byrne, A. M., D. J. Bouchier-Hayes, et al. (2005). "Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF)." J Cell Mol Med 9(4): 777-94.

Camilleri M (2005) Pharmacogenomics and functional gastrointestinal disorders. Pharmacogenomics 6:491-501

Campalani, E. and J. N. W. N. Barker (2005). "The Clinical Genetics of Psoriasis." Current Genemics 6: 51-60.

Creamer, D., D. Sullivan, et al. (2002). "Angiogenesis in psoriasis." Angiogenesis 5(4): 231-6.

Detmar, M., L. F. Brown, et al. (1994). "Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis." J Exp Med 180(3): 1141-6.

Dimon-Gadal S, Gerbaud P, Therond P, Guibourdenche J, Anderson WB, Evain-Brion D, Raynaud F (2000) Increased oxidative damage to fibroblasts in skin with and without lesions in psoriasis. J Invest Dermatol 114:984-989

Ferrara, N., H. P. Gerber, et al. (2003). "The biology of VEGF and its receptors." Nat Med 9(6): 669-76.

Gelernter J, Kranzler H and Cubells JF (1997) Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African- and European-American and Japanese populations and in alcohol-dependent subjects. Hum Genet 101: 243–246

Gelernter J, Cubells JF, Kidd JR, Pakstis AJ and Kidd KK (1999) Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter protein gene. Am J Med Genet 88: 61–66

Glennon RA (2003) Higher-end serotonin receptors: 5-HT5, 5-HT6, and 5-HT7. J Med Chem 46:2795–2812

Griffiths CEM and Richards HL (2001) Psychological influences in psoriasis. Clin Exp Dermatol 26:338–342

Greaves, M. W. and G. D. Weinstein (1995). "Treatment of psoriasis." N Engl J Med 332(9): 581-8.

Haberstick BC, Smolen A, Hewitt JK (2006) Family-based association test of the 5HTTLPR and aggressive behavior in a general population sample of children. Biol Psychiatry 59:836-43

Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D and Lesch KP(1996) Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. J Neurochem 66: 2621–2624

Henseler T (1998) Genetics of psoriasis. Arch Dermatol Res 290:463-476

Hill, W. G. (1974). Estimation of linkage disequilibrium in randomly mating populations. Heredity 33(2): 229-39.

Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, Lu Y, Avila C, Kambham N, Bierhaus A, Nawroth P, Neurath MF, Slattery T, Beach D, McClary J, Nagashima M, Morser J, Stern D, Schmidt AM (1993) RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. Cell 97:889-901

Hofmann MA, S. Drury, B.I. Hudson, M.R. Gleason, W. Qu and Y. Lu et al., RAGE and arthritis: the G82S polymorphism amplifies the inflammatory response, Genes Immun 3 (2002), pp. 123–135.

Hohler T, Kruger A, Schneider PM, Schopf RE, Knop J, Rittner C, Meyer zum Buschenfelde KH, Marker-Hermann E (1997) A TNF-alpha promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. J Invest Dermatol 109:562-565

Huang J, Li G, Xiang J, Yin D, Chi R (2004) Immunohistochemical study of serotonin in lesions of psoriasis. Int J Dermatol 43:408-11

Hudson BI and Schmidt AM, RAGE: a novel target for drug intervention in diabetic vascular disease, Pharm Res 21 (2004), pp. 1079–1086.

Jacobs, E. J., H. S. Feigelson, et al. (2006). "Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and breast cancer in the Cancer Prevention Study II cohort." Breast Cancer Res 8(2): R22.

Jenisch S, Westphal E, Nair RP, Stuart P, Voorhees JJ, Christophers E, Kronke M, Elder JT, Henseler T (1999) Linkage disequilibrium analysis of familial psoriasis: identification of multiple disease-associated MHC haplotypes. Tissue Antigens 53:135-144

Kankova K, Vasku A, Hajek D, Zahejsky J, Vasku V. Association of G82S polymorphism in the RAGE gene with skin complications in type 2 diabetes. Diabetes Care. 1999 Oct;22(10):1745.

Kema IP, de Vries EGE, Muskiet FAJ (2000) Clinical chemistry of serotonin and metabolites. J Chromatogr B 747:33–48

Kirchheiner J, Grundemann D, Schomig E (2006) Contribution of allelic variations in transporters to the phenotype of drug response. J Psychopharmacol 20:27-32

Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL and Reiderer P (1993) Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter, J Neurochem 60: 2319–2322

Lew, W., A. M. Bowcock, et al. (2004). "Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "Type 1" inflammatory gene expression." Trends Immunol 25(6): 295-305.

Lin, C. C., H. C. Wu, et al. (2003). "Vascular endothelial growth factor gene-460 C/T polymorphism is a biomarker for prostate cancer." Urology 62(2): 374-7.

Luba, K. M. and D. L. Stulberg (2006). "Chronic plaque psoriasis." Am Fam Physician 73(4): 636-44.

Miller, S. A., D. D. Dykes, et al. (1988). "A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells." Nucleic Acids Res 16(3): 1215.

Murphy DL, Lerner A, Rudnick G and Lesch KP (2004) Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics, Mol. Interv 4: 109–123

Nakamura M, Ueno S, Sano A and Tanabe H (2000) The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants, Mol Psychiatry 5: 32–38.

Nawroth PP, Bierhaus A, Vogel GE, Hofmann MA, Zumbach M, Wahl P, Ziegler R (1999) Non enzymatic glycation and oxidative stress in chronic illness and diabetes mellitus. Med Klin 94:29-38.

Nickoloff, B. J. (1999). "The immunologic and genetic basis of psoriasis." Arch Dermatol 135(9): 1104-10.

Nickoloff, B. J. and F. O. Nestle (2004). "Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities." J Clin Invest 113(12): 1664-75.

Nordlind K, Thorslund K, Lonne-Rahm S, Mohabbati S, Berki T, Morales M, Azmitia EC (2006) Expression of serotonergic receptors in psoriatic skin. Arch Dermatol Res 298:99-106.

Osborne SF, Stafford L, Orr KG (2002) Paroxetine-associated psoriasis. Am J Psychiatry 159:2113

Ospina-Duque J, Duque C, Carvajal-Carmona L, Ortiz-Barrientos D, Soto I, Pineda N, Cuartas M, Calle J, Lopez C, Ochoa L, Garcia J, Gomez J, Agudelo A, Lozano M, Montoya G, Ospina A, Lopez M, Gallo A, Miranda A, Serna L, Montoya P, Palacio C, Bedoya G, McCarthy M, Reus V, Freimer N and Ruiz-Linares A (2000) An association study of bipolar mood disorder (type I) with the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism in a human population isolate from Colombia, Neurosci Lett 292:199–202.

Pages, G. and J. Pouyssegur (2005). "Transcriptional regulation of the Vascular Endothelial Growth Factor gene--a concert of activating factors." Cardiovasc Res 65(3): 564-73.

Papazoglou, D., G. Galazios, et al. (2004). "Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pre-eclampsia." Mol Hum Reprod 10(5): 321-4.

Peters BP, Weissman FG, Gill MA (2000) Pathophysiology and treatment of psoriasis. Am J Health Syst Pharm 57:645–659.

Prinz, J. C. (1999). "Which T cells cause psoriasis?" Clin Exp Dermatol 24(4): 291-5.

Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, Ganapathy V and Blakely RD (1993) Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization, Proc Natl Acad Sci USA 90: 2542–2546

Raychaudhuri, S. P. and E. M. Farber (2001). "The prevalence of psoriasis in the world." J Eur Acad Dermatol Venereol 15(1): 16-7.

Relhan V, Gupta SK, Dayal S, Pandey R, Lal H. Blood thiols and malondialdehyde levels in psoriasis. J Dermatol. 2002 Jul;29(7):399-403.

Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Erythrocyte damage in mild and severe psoriasis. Br J Dermatol. 2004 Feb;150(2):232-44.

Rogers, M. S. and R. J. D'Amato (2006). "The effect of genetic diversity on angiogenesis." Exp Cell Res 312(5): 561-74.

Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D (1999) Activation of receptor of advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. Circ Res 84:489-497

Shilov VN, Sergienko VI (2000) Oxidative stress in keratinocytes as an etiopathogenetic factor of psoriasis. Bull Exp Biol Med 129:364-369

Stern D, Yan SD, Yan SF, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation endproducts: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. Adv Drug Deliv Rev 2002 Dec 7;54(12):1615-25.

Schon, M. P. and W. H. Boehncke (2005). "Psoriasis." N Engl J Med 352(18): 1899-912.

Shahbazi, M., A. A. Fryer, et al. (2002). "Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection." J Am Soc Nephrol 13(1): 260-4.

Stephens, M. and P. Donnelly (2003). "A comparison of bayesian methods for haplotype reconstruction from population genotype data." Am J Hum Genet 73(5): 1162-9.

Szeto, C. C., K. M. Chow, et al. (2004). "Genetic polymorphism of VEGF: Impact on longitudinal change of peritoneal transport and survival of peritoneal dialysis patients." Kidney Int 65(5): 1947-55.

Takahashi, H. and M. Shibuya (2005). "The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions." Clin Sci (Lond) 109(3): 227-41.

Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Song HL, Lai HC, Yang KH (2000) Association study of a functional serotonin transporter gene polymorphism with schizophrenia, psychopathology and clozapine response. Schizophr Res 44:177-81.

Vasku V, Vasku A, Izakovicova Holla L, Tschöplova S, Kankova K, Benakova A, Semradova V (2000) Polymorphisms in inflammation genes (angiotensinogen, TAP1 and TNF) in psoriasis. Arch Dermatol Res 292:531-534

Vasku V, Kankova K, Vasku A, Muzik J, Izakovicova Holla L, Semradova V, Vacha J. Gene polymorphisms (G82S, 1704G/T, 2184A/G and 2245G/A) of the receptor of advanced glycation end products (RAGE) in plaque psoriasis. Arch Dermatol Res. 2002 May;294(3):127-30.

Verge D and Calas A (2000) Serotonergic neurons and serotonin receptors: gains from cytochemical approaches. J Chem Neuroanat 18:41–56.

Visiing H, Aagaard L, Tommerup A, Boel E (1994) Localisation of the human gene for advanced glycosylation end products-specific receptor (AGER) to chromosome 6p21.3. Genomics 24:606-608

Watson, C. J., N. J. Webb, et al. (2000). "Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production." Cytokine 12(8): 1232-5.

Yan SF, R. Ramasamy, Y. Naka and A.M. Schmidt, Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond, Circ Res 93 (2003), pp. 1159–1169.

You JS, Hu SY, Chen B, Zhang HG (2005) Serotonin transporter and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in Chinese patients with generalized anxiety disorder. Psychiatr Genet 15:7-11

Young, H. S., A. M. Summers, et al. (2004). "Single-nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor in psoriasis of early onset." J Invest Dermatol 122(1): 209-15.

Young, H. S., A. M. Summers, et al. (2006). "Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis." J Invest Dermatol 126(2): 453-9.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Biography

หัวหน้าโครงการ

1. ชื่อ-นามสกุล(ภาษาไทย) พญ. จงกลนี วงศ์ปิยะบวร
   (ภาษาอังกฤษ) Jongkonnee Wongpiyabovorn
   เพศ หญิง
2. การทำงาน
   ตำแหน่งปัจจุบัน
   - ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยภูมิคุ้มกัน ภาควิชาจุลชีววิทยา
     คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จังหวัด กรุงเทพ
     รหัสไปรษณีย์ 10330 โทรศัพท์ 0-22564474 โทรสาร 0-22525952
     e-mail : fmedjwp@md.chula.ac.th
   - อาจารย์พิเศษ หน่วยผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์
     คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จังหวัด กรุงเทพ
     รหัสไปรษณีย์ 10330 โทรศัพท์ 0-22564253
3. ที่อยู่ 79/331 ปทุมวันรีสอร์ทคอนโดมิเนียม
   ถนนพญาไท เขตราชเทวี
   จังหวัด กรุงเทพ รหัสไปรษณีย์ 10400
   โทรศัพท์ 0-26538435 โทรสาร 0-26538435
4. ประวัติการศึกษา

ปี พ.ศ	วุฒิการศึกษา	สถานศึกษา	ประเทศ
2530-2535	แพทยศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยม)	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ไทย
2537-2538	Diploma in Dermatology (อันดับ 1)	สถาบันโรคผิวหนังฯ	ไทย
2538-2541	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต อายุรศาสตร์ สาขาตจวิทยา	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ไทย
2543	อนุมัติบัตรผู้เชี่ยวชาญโรคผิวหนัง	แพทยสภา	ไทย
2544-2546	ปรัชญาดุษฎีบัณฑิต	Juntendo University	ญี่ปุ่น
2549	Certificate in Dermatology	Harvard Medical School	สหรัฐอเมริกา

5. รางวัลที่เคยได้รับ และ การเป็นสมาชิกของสมาคมต่างๆ
   - รางวัลคะแนนอันดับ I (Award for Top rank) หลักสูตรนานาชาติ Diploma in Dermatology สถาบันโรคผิวหนัง ประเทศไทย
   - สมาชิกสามัญตลอดชีพ สมาคมโรคผิวหนังประเทศไทย
   - กองบรรณาธิการวารสารโรคผิวหนัง (2003-2006)
   - สมาชิกสามัญตลอดชีพ สมาคมโรคภูมิแพ้และอิมมูโนวิทยาแห่งประเทศไทย
6. ผลงานวิจัยและบทความทางวิชาการ

- 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
- Wongpiyabovorn J. Psoriasis(review). 2004. *Thai J Dermatol* 2004. January-March:10-25
- 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
- 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.
- 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.
- 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
- 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
- Wongpiyabovorn J, Hirankarn N, Ruchusatsawat K, Yooyongsatit S, Asawanonda P, Poovorawan Y. IL-10 promoter polymorphisms in Thai psoriasis . Manuscript in prep.

ผู้ร่วมโครงการวิจัย

. ชื่อ-สกุล (ภาษาไทย) นาย ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์

(ภาษาอังกฤษ) YINGYOS AVIHINGSANON

2. เลขหมายประจำตัวประชาชน

-

3. ตำแหน่งปัจจุบัน ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

4. หน่วยงานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ E-mail

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถนนพระรามสี่ กรุงเทพฯ 10330

โทรศัพท์ 02-256-4251 ต่อ 204 โทรสาร 02-252-6920

E-mail : yingyos@hotmail.com

5. ประวัติการศึกษา

ปีการศึกษา	มหาวิทยาลัย	ปริญญา/วุฒิบัตร
2533	จุฬาลงกรณ์	แพทยศาสตร์บัณฑิต
2537	จุฬาลงกรณ์	ประกาศนียบัตรวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก
2539	จุฬาลงกรณ์	วุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพ สาขาอายุรศาสตร์
2541	จุฬาลงกรณ์	วุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพ สาขาอายุรศาสตร์โรคไต
2541	จุฬาลงกรณ์	ปริญญาวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคไต
2545	Harvard Medical School	Post-doctoral Fellow of Division of Immunology

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา) ระบุสาขาวิชาการ

Nephrology, Renal Immunology

7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนายการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละข้อเสนอการวิจัย เป็นต้น

7.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย : ชื่อแผนงานวิจัย

7.2 หัวหน้าโครงการวิจัย : ชื่อโครงการวิจัย

7.2.1 โครงการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของยีนของ growth factor ในปัสสาวะกับการเกิดไตอักเสบจากโรค Lupus

7.2.2 โครงการศึกษาอุบัติการณ์ของและการแสดงออกของยีนในภาวะ subclinical allograft rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

7.2.3 โครงการ A prospective, open label, multicenter to assess the efficacy and safety of MyforticTM (ERL080) in De novo kidney transplant recipients

7.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว : ชื่อข้อเสนอการวิจัย ปีที่พิมพ์ การเผยแพร่ และสถานภาพในการทำวิจัย

7.3.1 การพัฒนาการตรวจหาระดับ messenger RNA โดยวิธีทางอณูชีวโมเลกุล ได้แก่ Competitive Reverse Transcriptase PCR และ Quantitative renal-time PCR (ทุน International Society

of Nephrology และทุน American Society of Transplantation ปี พ.ศ. 2543 – 2545 เป็นผู้วิจัยหลัก)

ผลงานตีพิมพ์

Avihingsanon Y, Ma N, Csizmadia E, Wang C, Pavlakis M, Strom TB, Soares MP, Ferran C. Expression of Protective Genes In Human Renal Allografts : A Regulatory Response To Injury Associated With Graft Rejection. **Transplantation** 2002: 73; 1079-85.

Avihingsanon Y, Giraldo M, Schachter AD, Ma N, Shaffer D, Monaco AP, Uknis M, Ferran C, Stillman I, Pavlakis M, Strom TB. On the Importance of the Molecular Status of the Allograft at the Time of Implantation and Clinical Outcome. (abstract) **Nephrol Dial Transpl** 2003; suppl

Ma N, Yu T, Avihingsanon Y, Mottley C, Strehlau J, Strom TB. Evaluation of mRNA Profiles of T-cell Related Growth Factors and Receptor for Diagnosis of Acute Renal Allograft Rejection in Human. (abstract) **Am J Transplantation** 2002; suppl 3(2): S377.

7.3.2 การศึกษาบทบาทของ Low-molecular weight heparin ในหนูทดลองที่เป็นโรคไตจากเบาหวาน (ทุนวิจัยหน่วยโรคไต และทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่ กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการเงิน พ.ศ.2539 เป็นผู้วิจัยหลัก)

ผลงานตีพิมพ์

Avihingsanon Y, Suwanwalaikorn S, Teerawatanapong S, Tungsanga K. The Role of Low Molecular Weight Heparin and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor in Uninephrectomized Diabetic Rat (abstract). **J Am Soc Nephrol** 1998 : 9 ; 124A. and **J Nephrol Soc Thai** 1998: 4(3); 340-349.

7.3.3 การศึกษาทางคลินิกต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ได้แก่ เครื่องมือตรวจวินิจฉัยภาวะ acute allograft rejection และเภสัชจลนศาสตร์ของยา cyclosporine (ทุนวิจัยหน่วยโรคไตและทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่ กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการเงิน พ.ศ.2539 เป็นผู้วิจัยหลักและเป็นผู้ร่วมวิจัย)

Chaiwatanarat T, Avihingsanon Y, Sirisalipoch S, Eiam-Ong S, Boonvisut S, Chusil S, Tungsanga K. Differentiation between acute renal allograft rejection and acute tubular necrosis by renal vascular transit time. **Chula Med J** 1999; 43(1): 873-883.

Avihingsanon Y, Kungsamrith T, Eiam-Ong S, Chusilp S, Tungsanga K, Panomwanna D. Determination of Abbreviated Pharmacokinetic Profiles of Cyclosporine(Neoral) by Simple Linear Trapezoidal Rule. **Chula Med J** 1998: 42(5); 353-65.

7.4 งานวิจัยที่กำลังทำ : ชื่อข้อเสนอการวิจัย และสถานภาพในการทำวิจัย

โครงการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของยีนของ growth factor ในปัสสาวะกับการเกิดไตอักเสบจากโรค Lupus (ทุนวิจัยอณูชีวโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการเงิน พ.ศ. 2546 และทุนมูลนิธิกระจกอาซาฮี ปี 2546 เป็นผู้วิจัยหลัก)

ผลงานตีพิมพ์

Avihingsanon Y, Phumesin P, Hemachudha T, Akkasilpa S, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, et al. Quantitation of urinary TGF-β mRNA: an alternation to kidney biopsy in lupus nephritis. Manucript in preparation

โครงการบทบาทของกลุ่มยีนอินเตอฟีรอนชนิดที่1 และทรานส์ฟอร์มโกรฟีแฟกเตอร์ เบต้าในโรคเอสแอลอี- ความสัมพันธ์ระหว่างเวชพันธุศาสตร์ต่อ ลักษณะแสดงออกทางคลินิก พยาธิสภาพ และ ภาวะภูมิคุ้มกันในโรคเอสแอลอี (ทุนสนับสนุนงานวิจัยและพัฒนาด้านพันธุกรรมมนุษย์ ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ ปี 2548-2550 เป็น ผู้วิจัยหลัก)

ขณะนี้งานดำเนินไปแล้วประมาณ 30% และจะเสร็จสมบูรณ์ในเดือน มกราคม 2550

ผู้ร่วมโครงการวิจัย

1. ชื่อ

   (ภาษาไทย) นาง ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์

   (ภาษาอังกฤษ) Mrs Nattiya Hirankarn Assistant Professor

2. เลขหมายประจำตัวประชาชน

   3100904730364

3. ตำแหน่งปัจจุบัน

   ผู้ช่วยศาสตราจารย์

4. หน่วยงานที่สังกัด

   ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

   ถนน พระรามสี่ กรุงเทพฯ 10330

   โทรศัพท์ 02-252-8181-9 ต่อ 3667 โทรสาร 02-252-5952

   E-mail fmednpt@md.chula.ac.th

5. ประวัติการศึกษา

	คุณวุฒิ	ปี พ.ศ. ที่จบ	ชื่อสถานศึกษาและประเทศ
1	แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับสอง)	2536	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ประเทศไทย
2	Doctor of Philosophy (Immunology)	2542	Georgetown University, USA

6. สาขาวิชาที่มีความชำนาญพิเศษ

   Immunogenetic study, Autoimmune disease

7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัย

7.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย

-

7.2 หัวหน้าโครงการวิจัย

7.2.1 โครงการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างยีนภายใน HLA regioon (SC1, PRG1, และ HLA-E) กับความเสี่ยงทางพันธุกรรมของการเกิดโรคมะเร็งโพรงหลังจมูก โครงการศึกษาการตอบสนองทาง cytotoxic T lymphocyte ที่จำเพาะต่อ LMP1 pitopes ของ Epstein-Barr virus ในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกและคนปกติที่ติดเชื้อไวรัส

7.2.2 การพัฒนาการตรวจ HLA โดยวิธีทางอณูชีวโมเลกุล ได้แก่ PCR-SSP และ PCR-direct sequencing

7.2.3 ความสัมพันธ์ระหว่างยีนของที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันกับการเกิดโรคเกรฟในประชากรไทย

7.2.4 ปัจจัยทางพันธุกรรมทางภูมิคุ้มกันที่มีผลต่อการเกิดโรคและการดำเนินโรคของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

7.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

7.3.1 การพัฒนาการตรวจ HLA โดยวิธีทางอณูชีวโมเลกุล ได้แก่ PCR-SSP และ PCR-direct sequencing (ทุนสนับสนุนพัฒนาอาจารย์ใหม่ / นักวิจัยใหม่ กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการเงิน พ.ศ.2542 เป็นผู้วิจัยหลัก)

ผลงานตีพิมพ์

- Pimtanothai N, Rizzuto GA, Slack R, Steiner NK, Kosman CA, Jones PF, Koester R, Ng J, Hartzman RJ, Hurley CK. 2000. Diversity of *alleles encoding* HLA-B40: *relative frequencies in united states populations and description of five novel alleles.* Hum Immunol, 61 (8): 808-815.
- Pimtanothai N, Charoenwongse P, Mutirangura A, Hurley CK. 2002. Distribution of HLA-B alleles in nasopharyngeal carcinoma patients and normal controls in Thailand. Tissue Antigens, 59 (3): 223-225.

7.3.2 โครงการศึกษาการตอบสนองทาง cytotoxic T lymphocyte ที่จำเพาะต่อ LMP1 *epitopes ของ Epstein-Barr virus* ในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกและคนปกติที่ติดเชื้อไวรัส (ทุนชีวโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี 2543-2544 ทุนวิจัยหลังปริญญาเอก สำนักงานกองทันสนับสนุนการวิจัย และ ทุนมูลนิธิกระจกอาซาฮี ปี 2544-2546 เป็นผู้วิจัยหลัก)

ผลงานตีพิมพ์

- Pimtanothai N, Charoenwongse P, Mutirangura A, Hurley CK. 2002. Distribution of HLA-B alleles in nasopharyngeal carcinoma patients *and normal controls in Thailand.* Tissue Antigens, 59 (3): 223-225.

- Duraiswany J, Burrows JM, Bharadwaj M, Burrows SR, Cooper L, Pimtanothai NH, Khanna R. 2003 Preferential Targeting of C-Terminal Activator Region 1 and Transmembrane Domain of EBV-encoded Oncogene LMP1 by Virus-Specific T cell Responses. J Virol; 77: 7401-410.
- Pimtanothai NH, Kangwanshiratada O, Charoenwongse P. 2003 Serological analysis of HLA-A and HLA-B antigens in Thai patients with Nasopharyngeal Carcinoma. J Med Assoc Thai; 86 (Suppl 2): S237-41.

7.3.3 โครงการการศึกษาระบบ HLA class II (DR และ DQ) alleles ในคนไข้โรค rheumatoid arthritis (ทุนชีวโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี 2543-2544 เป็นผู้ร่วมวิจัย)

ผลงานตีพิมพ์

- *Pimtanothai N., Kimkong I., Inwattana R., Deesomchok U., Charoenwongse P. 2002. DRB1*04 subtype in Thai patients with rheumatoid arthritis. J Med Assoc Thai, 85 (Suppl 1) (June): S366-370.*

7.3.4 โครงการการตรวจหา *emm* type ของ *Streptococcus Group A, C amd G* โดยวิธี Polymerase Chain Reaction (PCR) และการหาลำดับเบสของ *emm* gene (ทุนชีวโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี 2543-2544 เป็นผู้ร่วมวิจัย)

ผลงานตีพิมพ์

- *Orataiwun P., Pimtanothai N., et al. Outbreak of uncommon type of Group A Streptococcal Pharyngitis among Cadets at the Chulachomklao Royal Military Academy, Nakornnayok, Thailand. J Med Assoc Thai, 85 (Suppl 1) (June): S378-382.*
- *Pimtanothai N., Orataiwun P., et al. Emm Types of Invasive Group A Streptococcal Isolates from Thai Patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital from 1995-1999. J Med Assoc Thai, 85 (Suppl 1) (June): S371-377.*
- *Orataiwan P, Nunthapisud P, Pimtanothai N. 2002 Emm typing of streptococcus group C and group G from Thai patients by sequencing method. (abstract) เวชศาสตร์ร่วมสมัย 2545 การประชุม*

วิชาการประจำปีครั้งที่ 43 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 27 มิถุนายน 2545

7.3.5 โครงการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างยีนภายใน HLA regioon (SC1, PRG1, และ HLA-E) กับความเสี่ยงทางพันธุกรรมของการเกิดโรคมะเร็งโพรงหลังจมูก (ทุนชีวโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี 2544-2545 เป็นผู้วิจัยหลัก)

ผลงานตีพิมพ์

- Kimkong I, Mutirangura A, Pimtanothai N 2002 The association between HLA-E gene and genetic susceptibility of nasopharyngeal carcinogenesis. (abstract) เวชศาสตร์ร่วมสมัย 2545 การประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 43 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 27 มิถุนายน 2545
- Kimkong I, Mutirangura A, Pimtanothai NH. 2003 Distribution of HLA-E alleles in Thai population. J Med Assoc Thai; 86(Suppl 2): S230-36.
- Hirankarn N, Kimkong I, Mutirangura A. 2004 HLA-E polymorphism in patients with nasopharyngeal carcinoma. Tissue Antigens. 2004 Nov;64(5):588-92.

7.3.6 โครงการความสัมพันธ์ระหว่างยีนของที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันกับการเกิดโรคเกรฟในประชากรไทย (ทุนงบประมาณแผ่นดิน ปี2548 เป็นผู้วิจัยหลัก)

ผลงานตีพิมพ์

- Nakkuntod J, Wongsurawat T, Charoenwongse P, Snabboon T, Sridama V, Hirankarn N. No Association between an Interleukin 4 Gene Promoter (-589) Polymorphism and Graves' Disease in Thai Patients. J Med Assoc Thai. (in press).

7.4 งานวิจัยที่กำลังทำ

7.4.1 โครงการปัจจัยทางพันธุกรรมทางภูมิคุ้มกันที่มีผลต่อการเกิดโรคและการดำเนินโรคของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (ทุนพัฒนานักวิจัย สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ปี 2546-2548 เป็นผู้วิจัยหลัก)
ขณะนี้งานดำเนินไปแล้วประมาณ 50% และจะเสร็จสมบูรณ์ในเดือน มิถุนายน 2548

7.4.2 โครงการบทบาทของกลุ่มยีนอินเตอฟีรอนชนิดที่1 และทรานส์ฟอร์มโกรฟแฟกเตอร์เบต้า ในโรคเอสแอลอี- ความสัมพันธ์ระหว่างเวชพันธุศาสตร์ต่อลักษณะแสดงออกทางคลินิก พยาธิสภาพ และ ภาวะภูมิคุ้มกันในโรคเอสแอล อี (ทุนสนับสนุนงานวิจัยและพัฒนาด้านพันธุกรรมมนุษย์ ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยี

ชีวภาพแห่งชาติสำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ ปี 2548-2550 เป็นผู้วิจัยหลัก)

ขณะนี้งานดำเนินไปแล้วประมาณ 30% และจะเสร็จสมบูรณ์ในเดือน มกราคม 2550

ผู้ร่วมโครงการวิจัย

1. ชื่อ (ภาษาไทย) ดร. เทวิน เทนคำเนาว์
   (ภาษาอังกฤษ) Tewin Tencomnao, Ph.D

2. เลขหมายประจำตัวประชาชน
   5-3405-00027-59-3

3. ตำแหน่งปัจจุบัน
   ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ระดับ 8

4. หน่วยงานและสถานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก
   ภาควิชาเคมีคลินิก คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
   154 ถนนพระราม 1 กรุงเทพฯ 10330
   โทรศัพท์ 02-218-1081-2, 081-8498430 โทรสาร 02-218-1082
   E-mail tewin.t@chula.ac.th

5. ประวัติการศึกษา

	คุณวุฒิ	ปี พ.ศ. ที่จบ	ชื่อสถานศึกษาและประเทศ
1	วิทยาศาสตรบัณฑิต (เทคนิคการแพทย์, เกียรตินิยม)	2537	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2	Ph.D. (Biochemistry and Molecular Biophysics)	2544	Virginia Commonwealth U., USA
3	Post-doctoral training	2545	Institute of Molecular Medicine and Genetics (IMMAG), Medical College of Georgia, USA

6. สาขาวิชาที่มีความชำนาญพิเศษ

-ด้านการควบคุมการแสดงออกของยีน (regulation of gene expression) โดยมีประสบการณ์ศึกษากลไกที่ควบคุมการแสดงออกยีนของเอนไซม์ที่เกี่ยวกับการผลิตไขมันชนิดต่างๆ ในสมอง ซึ่งในการวิจัยดังกล่าว ใช้เทคนิคทางอณูชีววิทยา (molecular biology) เช่น molecular cloning, polymerase

chain reaction (PCR), real-time PCR, reverse transcription (RT)-PCR, Northern blot analysis, Western blot analysis, electrophoretic mobility shift assay และ reporter gene assay เป็นต้น

-การวิจัยที่ใช้การเพาะเลี้ยงเซลล์ (cell culture) เช่น เซลล์สมอง (neuronal cells) และเซลล์ต้นกำเนิด (stem cells) เพื่อทดสอบดูว่า เมื่อถ่ายโอน chimeric genes ที่ผลิตขึ้นจากยีนที่สนใจเข้าสู่เซลล์แล้ว เซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างไร รวมทั้งตรวจสอบการเคลื่อนที่ (subcellular localization) หรือการแสดงออกของโปรตีนที่สนใจโดยใช้เทคนิคการย้อมหรือติดฉลาก แล้วตรวจดูเซลล์ ด้วยอุปกรณ์ต่างๆ เช่น confocal microscopy และ fluorescence microscopy เป็นต้น

-ด้านความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน (genetic polymorphism) กับการเกิดโรค โดยมุ่งศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสองยีน คือ serotonin transporter และ receptor for advanced glycation endproduct (RAGE) กับสามโรคที่กำลังเป็นปัญหาสาธารณสุข ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคซึมเศร้า และโรคสะเก็ดเงิน

7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละข้อเสนอการวิจัย

7.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย : ชื่อแผนงานวิจัย

-

7.2 หัวหน้าโครงการวิจัย : ชื่อโครงการวิจัย

ในช่วงเวลา 4 ปีล่าสุดนี้ เป็นหัวหน้าโครงการวิจัย ดังต่อไปนี้

1. "Genetic polymorphisms of neuropsycliatric genes in Thais" โดยได้รับทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่ ปีที่ 1 กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. "การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง RAGE gene polymorphism (-374 T/A) กับการเกิดพยาธิสภาพแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคเบาหวานในประชากรไทย [Association of receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) polymorphism (-374 T/A) and diabetic complications in Thai population]" โดยได้รับทุนวิจัย กองทุนคณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3. "บทบาทของความหลากหลายของยีนในการควบคุมการแสดงออกของ serotonin transporter (Role of genetic polymorphism in regulating the expression of serotonin transporter)" โดยได้รับทุนพัฒนาศักยภาพในการทำงานวิจัยของอาจารย์รุ่นใหม่ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

4. "Detection of serotonin and development of laboratory technique for detecting autoantibodies to serotonin in the psoriatic patients' blood" โดยได้รับทุนจากมูลนิธิเกาหลีเพื่อการศึกษาขั้นสูง ณ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5. "Development of HPLC technique for detecting serotonin in the samples" โดยได้รับทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่ ปีที่ 2 กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

6. "ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน serotonin transporter STin2 VNTR กับโรคสะเก็ดเงิน" โดยได้รับเงินทุนวิจัย กองทุนคณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

7. "Effect of the -374T/A RAGE gene polymorphism on transcriptional regulation in psoriasis" โดยได้รับเงินทุนวิจัย มูลนิธิกระจกอาซาฮี ประเทศญี่ปุ่น

7.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว : ชื่อผลงานวิจัย ปีที่พิมพ์ การเผยแพร่ และแหล่งทุน (อาจมากกว่า 1 เรื่อง)

7.3.1 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว และกำลังเขียนนิพนธ์ต้นฉบับ ได้แก่

- "The impact of serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) polymorphism on psoriasis". **Tencomnao** T., Prasarnsuklarp A., Ketboonlue K., Leelapiyawat W., Wongpiyabovorn J. and Yong P. (manuscript in preparation)
- "The impact of serotonin transporter gene STin2 VNTR polymorphism on psoriasis". **Tencomnao** T., Boonmalert R., Lertwittayapont T., Ketboonlue K. and Wongpiyabovorn J. (manuscript in preparation)
- "Association of polymorphisms in the receptor for Advanced Glycation End products (RAGE) gene and psoriasis". **Tencomnao** T., Theerabutranat N., Voracharusrungsi P., Leelapiyawat W., Santiyanont R. and Wongpiyabovorn J. (manuscript in preparation)
- "Role of genetic polymorphism in regulating the expression of serotonin transporter". **Tencomnao** T., Prasarnsuklarp A., and Yong P. (manuscript in preparation)

7.3.2 งานวิจัยที่ตีพิมพ์แล้ว เป็นโครงการเกี่ยวกับ Metabolism and Biological Function of Glycosphingolipids ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย คือ Dr. Robert K. Yu ซึ่งเป็น Professor และ Director ของ Institute of Molecular Medicine and Genetics (IMMAG), Medical College of Georgia เมือง Augusta มลรัฐ Georgia ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แก่

- **Tencomnao** T, Kapitonov D, Bieberich E, Yu RK. Transcriptional regulation of the human UDP-galactose:ceramide galactosyltransferase (hCGT) gene expression: functional role of GC-box and CRE. *Glycoconj J* 2004; 20: 339-351
- Suetake K, Liour SS, **Tencomnao** T, Yu RK. Expression of Gangliosides in an Immortalized Neural Progenitor/Stem Cell Line. *J Neurosci Res* 2003; 74: 769-776.
- Zeng GC, Gao LY, Xia T, **Tencomnao** T, Yu RK. Characterization of the 5'-flanking fragment of the human GM3-synthase gene. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1625: 30-35.
- Bieberich E, MacKinnon S, Silva J, Li DD. **Tencomnao** T, Irwin L, Kapitonov D, Yu RK. Regulation of ganglioside biosynthesis by enzyme complex formation of glycosyltransferases. *Biochemistry* 2002; 41: 11479-11487.
- **Tencomnao** T, Yu RK, Kapitonov D. Characterization of the human UDP-galactose:ceramide galactosyltransferase gene promoter. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1517: 416-423.

- Bieberich E, **Tencomnao T**, Kapitonov D, Yu RK. Effect of N-Glycosylation on Turnover and Subcellular Distribution of N-Acetylgalactosaminyltransferase I and Sialyltransferase II in Neuroblastoma Cells. *J Neurochem* 2000; 74: 2359-2364.
- Bieberich E, Kapitonov D, **Tencomnao T**, Yu RK. Protein-ribosome-mRNA display: affinity isolation of enzyme-ribosome-mRNA complexes and cDNA cloning in a single-tube reaction. *Anal Biochem 2000*; 287: 294-298.

<u>บทคัดย่อในการประชุมระดับนานาชาติ (Abstracts in Annals of International Congress)</u>

1. "Association of G82S polymorphism in the receptor for Advanced Glycation End products (RAGE) gene with diabetic neuropathy in Thai patients with type 2 diabetes". **Tencomnao T.**, Prasarnsuklarp A., Eiamboonsert S., Jiravitianr A., Mongkolrat, Jumnongnusorn J., Chiabchalard A., Nopponpunth V., Vongthavaravat V., and Santiyanont R. the 6th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress: 22-26 OCTOBER 2005

2. "Association Study of the G82S Receptor for Advanced Glycation End products (RAGE) Polymorphism with Diabetics in Thai populations". **Tencomnao T.**, Prasarnsuklarp A., Eiamboonsert S., Chiabchalard A., Nopponpunth A., Vongthavaravat V., and Santiyanont R. The fifth Princess Chulabhorn International Sience Congress 2: 103, 16-20 AUGUST 2004

3. "Transcriptional regulation of the human UDP-galactose: ceramide galactosyltransferase (hCGT) by GC-box and CRE". **Tencomnao T.** and Yu R.K. 10th ASEAN conference in medical laboratory technology: 208, 26-30 APRIL 2004

4. "The biological activity of various garlic extracts on skin's diseases microorganism". Palasuwan A., Jangium W., Naumna P., Soogarun S., Pradniwat P. Sirimongkolsakul S., and **Tencomnao T.** 10th ASEAN conference in medical laboratory technology: 217, 26-30 APRIL 2004

5. "Composition and localization of gangliosides in immortalized neural stem cells". Liour S.S., **Tencomnao T.**, Suetake K., Warsi S., Wang S., Homam N., Usuki S., Yu R.K. JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY 85: 32-32, Suppl. 1 MAY 2003

6. "Intracellular localization of two murine NEU2 sialidases". Kraemer S.A., **Tencomnao T.**, Liour S.S., Yu R.K. JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY 85: 70-70, Suppl. 1 MAY 2003

7. "Transcriptional regulation of GM3-synthase gene: a systematic search for transcription factors". Zeng G., Gao L., Xia T., **Tencomnao T.**, Yu R.K. JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY 85: 79-79, Suppl. 1 MAY 2003

<u>รายงานปริทัศน์ (review articles)</u>

1. "Serotonin Transporter: an update". **Tencomnao T.**, Prasarnsuklarp A. and Eiamboonsert S. (manuscript in preparation)

2. "Food and Disease in the Genomic Era". (2005). Ronpirin C. and Tencomnao T. J. Food Tech., Siam University 2, 11-17.

3. "Genetic Polymorphisms: Implications for Neurodegenerative Diseases". (2003). Tencomnao T. J. Allied Health Sciences of Chulalongkorn University 3, 48-56.

7.4 งานวิจัยที่กำลังทำ : ชื่อข้อเสนอการวิจัย แหล่งทุน และสถานภาพในการทำวิจัยว่าได้ทำการวิจัยลุล่วงแล้วประมาณร้อยละเท่าใด

- บทบาทของความหลากหลายของยีนในการควบคุมการแสดงออกของ serotonin transporter (Role of genetic polymorphism in regulating the expression of serotonin transporter) โดยได้รับทุนพัฒนาศักยภาพในการทำงานวิจัยของอาจารย์รุ่นใหม่ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ขณะนี้ดำเนินการไปแล้วประมาณ 90% โดยเป็นหัวหน้าโครงการวิจัย
- Detection of serotonin and development of laboratory technique for detecting autoantibodies to serotonin in the psoriatic patients' blood. โดยได้รับทุนจากมูลนิธิเกาหลีเพื่อการศึกษาขั้นสูง ณ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ขณะนี้ดำเนินการไปแล้วประมาณ 90% โดยเป็นหัวหน้าโครงการวิจัย
- Development of HPLC technique for detecting serotonin in the samples โดยได้รับทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่ ปีที่ 2 กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ขณะนี้ดำเนินการไปแล้วประมาณ 50% โดยเป็นหัวหน้าโครงการวิจัย
- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน serotonin transporter STin2 VNTR กับโรคสะเก็ดเงิน โดยได้รับเงินทุนวิจัย กองทุนคณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ขณะนี้ดำเนินการไปแล้วประมาณ 95% โดยเป็นหัวหน้าโครงการวิจัย

7.5 งานควบคุมวิทยานิพนธ์ (จำแนกเป็นระดับปริญญาโทและเอก มีจำนวนกี่คน และสำเร็จแล้วกี่คน) ในปีการศึกษา 2549

งานควบคุมวิทยานิพนธ์	หลักสูตร	สาขาวิชา/คณะ	จำนวนนิสิต	สถานภาพวิทยานิพนธ์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	วท.ด.	ชีวเวชศาสตร์/สหสาขาวิชา	1	กำลังดำเนินอยู่
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	วท.ม.	กุมารเวชศาสตร์/ คณะแพทยศาสตร์	1	สำเร็จการศึกษาแล้ว
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	วท.ม.	ชีวเคมีคลินิกและอณูทางการแพทย์/	2	สำเร็จการศึกษาแล้ว

		คณะสหเวชศาสตร์		ทั้ง 2 คน
อาจารย์ที่ปรึกษา	วท.ม.	ชีวเคมีคลินิกและอณูทางการแพทย์/ คณะสหเวชศาสตร์	2	สำเร็จการศึกษาแล้ว 1 คน

ผู้ร่วมโครงการวิจัย

1. ชื่อ (ภาษาไทย) นายเกรียงศักดิ์ ฤชุศาศวัต
(ภาษาอังกฤษ) Kriangsak Ruchusatsawat
2. เลขหมายประจำตัวประชาชน
3-5299-00312-01-5
3. ตำแหน่งปัจจุบัน
นักเทคนิคการแพทย์ 7
4. หน่วยงานและสถานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก
สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
88/7 ถนนติวานนท์ อ.เมือง นนทบุรี 11000
โทรศัพท์ 02-589-9850-8 โทรสาร 02-591-5449
E-mail ruchusatsawat@hotmail.com

5. ประวัติการศึกษา

	คุณวุฒิ	ปี พ.ศ. ที่จบ	ชื่อสถานศึกษาและประเทศ
1	วิทยาศาสตรบัณฑิต (เทคนิคการแพทย์)	2529	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
2	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (จุลชีววิทยาภูมิคุ้มกันวิทยา)	2543	มหาวิทยาลัยมหิดล

6. สาขาวิชาที่มีความชำนาญพิเศษ
ภูมิคุ้มกันของไวรัสตับอักเสบ
7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละข้อเสนอการวิจัย
   a. ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย

   -

   b. หัวหน้าโครงการวิจัยดังต่อไปนี้
   - Phylogenetic analysis of hepatitis A virus in Thailand
   - การศึกษาระบาดวิทยาของไวรัสตับอักเสบชนิด G ในกลุ่มผู้ติดยาเสพติด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- โครงการศึกษารูปแบบของการแสดงออกของ SHP-1 mRNA และกลไกการควบคุมการแสดงออกของ SHP-1 mRNA ในโรคผิวหนังหลายชนิด

7.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

- 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.
- 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.
- 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.
- Wattanasri N., Ruchusatsawat K. and Wattanasri S. 2004. Phylogenetic analysis of hepatitis A virus in Thailand. J Med Virol. (submitted for publication)

7.4 งานวิจัยที่กำลังทำ

- โครงการศึกษารูปแบบของการแสดงออกของ SHP-1 mRNA และกลไกการควบคุมการแสดงออกของ SHP-1 mRNA ในโรคผิวหนังหลายชนิด (ทุนสนับสนุนงานวิจัยและพัฒนาด้านพันธุกรรมมนุษย์BIOTEC เป็นผู้วิจัยหลัก) ขณะนี้ดำเนินการไปแล้วประมาณ 60% และจะเสร็จสมบูรณ์ในเดือนมิถุนายน 2548

ที่ปรึกษาโครงการ

1. ชื่อ-นามสกุล(ภาษาไทย) ศ.นพ. ยง ภู่วรวรรณ
   (ภาษาอังกฤษ) Yong Poovorawan, MD., Ph.D
2. รหัสประจำตัวนักวิจัยแห่งชาติ (ถ้ามี)
3. ตำแหน่งปัจจุบัน(อาจารย์, ผศ.,รศ.,ศ.) ศาสตราจารย์
4. หน่วยงานและสถานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก
   ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสตับอักเสบ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
   คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
   จังหวัด กรุงเทพฯ รหัสไปรษณีย์ 10330

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ 02-2564909 โทรสาร 02-2564929

e-mail: Yong.P@chula.ac.th

5. ประวัติการศึกษา

ปี พ.ศ	วุฒิการศึกษา	สถานศึกษา	ประเทศ
2517	แพทยศาสตร์บัณฑิต	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ไทย
-	ปริญญาเอกสาขา กุมารเวชศาสตร์	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ไทย

6. สาขาวิชาที่มีความชำนาญพิเศษ(แตกต่างจากวุฒิการศึกษา)ระบุสาขาวิชาการ

Virology, Hepatology, Pediatrics

7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัย ในแต่ละข้อเสนอการวิจัย

7.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย

เมธีวิจัยอาวุโส สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

7.2 หัวหน้าโครงการวิจัย -

7.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

- Poovorawan Y, Tangkijvanich P, Theamboonlers A, Hirsch P. Transfusion transmissible virus TTV and its putative role in the etiology of liver disease. Hepato-Gastroentero 2001;48:256-259. มี impact factor 0.83
- Poovorawan Y, Theamboonlers A, Vimolket T, Sinlaparatsamee S, Chaiear K, Siraprapasiri T, Khwanjaipanich S, Owatanpamch S, Hirsch P, Chunsuttiwat S. Impact of hepatitis B immunization as part of Thailand's EPI. Vaccine 2000;19:943-949 มี impact factor 2.81
- A Themboonlers, T Chinchai, K Bedi, P Jantarasamee, M. Sripontong, V Chongsrisawat and Y. Poovorawan Molecular characterization of HCV core region in Thai blood donor. Acta virologica 2002;46:169-173 มี impact factor 0.66
- Teeraporn Chinchai, Joost Labout, Suwanna Noppornpanth, Apiradee Teamboonlers, Bart L Haagmans, Albert D. M. E. Osterhaus, Yong Poovorawan. Comparative study of different methods to genotype hepatitis C virus type 6 variants. J Viol Methods 2003;109:195-201 มี impact factor 1.93

- Suwanna Noppornpanth, Bart L. Haagmans, Parvapan Bhattarakosol, Parntep Ratanakorn, Albert D.M.E. Osterhaus and **Yong Poovorawan**. Molecular epidemiology of gibbon hepatitis B virus transmission. J Gen Virol. 2003;84:147-155 มี impact factor 3.30
- Klanrit P, Thongprasom K, Rojanawatsirivej S, Theamboonlers A, **Poovorawan** Y. Hepatitis C virus infection in patients with oral lichen planus. Oral Diseases. 2003;9:292-297 มี impact factor 1.01
- **Yong Poovorawan**, Pantipa Chatchatee, Voranush Chongsrisawat, Epidemiology and prophylaxis of viral hepatitis - a global perspective. J Gastroenterol Hepatol 2002;17:S156-167 มี impact factor 1.50
- **Poovorawan** Y, Theamboonlers A, Vimolket T, Sinlaparatsamee S, Chaiear K, Siraprapasiri T, Khwanjaipanich S, Owatanpamch S, Hirsch P, Chunsuttiwat S. Persistence of antiHBs in children subjected to the EPI including HB vaccine in Thailand. Ann Trop Med Parasitol 2000;94:615-621 มี impact factor 0.97

7.4 งานวิจัยที่กำลังทำ

8. รางวัลที่เคยได้รับ (ด้านวิชาการโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกี่ยวกับงานวิจัย)

2532 รางวัลผลงานวิจัยดี เรื่อง ไวรัสตับอักเสบและการป้องกันจากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2534 รางวัลผลงานวิจัยดีเด่น เรื่อง การดูแลทารกที่คลอดจากมารดาที่เป็นพาหะไวรัสตับอักเสบ บี ผลการศึกษาระยะยาว 5 ปี จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2536 รางวัลผลงานวิจัยดีเยี่ยม เรื่อง ปัญหาและการป้องกันไวรัสตับอักเสบในประเทศไทย จากสภาวิจัยแห่งชาติ

2540 รางวัลนักวิทยาศาสตร์ดีเด่น จากมูลนิธิส่งเสริมวิทยาศาสตร์ และเทคโนโลยีในพระบรมราชูปถัมภ์

2540 รางวัลนักวิจัยดีเด่นแห่งชาติ สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ

2540-2543 เมธีวิจัยอาวุโส สกว. สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

2544-ปัจจุบัน เมธีวิจัยอาวุโส สกว. สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

2546 รางวัลมหาวิทยาลัยมหิดล-บี บราวน์ เพื่อการแพทย์และสาธารณสุขไทย

<u>ผู้ร่วมโครงการวิจัย</u>

1) <u>ชื่อ</u>

ภาษาไทย : นายสุรศักดิ์ อยู่ยงสะถิต

ภาษาอังกฤษ : Surasak Yooyongsatit

2) <u>ตำแหน่งปัจจุบัน</u> - (นักศึกษาปริญญาเอก)

3) สถานที่ศึกษา สาขาจุลชีววิทยาทางการแพทย์ คณะบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10300

โทรศัพท์ 02-2528181 ต่อ 509 โทรสาร 02-252-5952

e-mail surasakpc@yahoo.com , surasakpc@hotmail.com

4) ประวัติการศึกษา

มหาวิทยาลัย	ปริญญา	สาขาวิชา	ปีที่ได้รับ พ.ศ.
Silpakorn University	ปริญญาตรี	Biology	2547
Chulalongkorn University	ปริญญาโท	Medical Microbiology	2550
Chulalongkorn University	Ph.D.	Medical Microbiology	

5) ผลงานวิจัย

1. Wongpiyabovorn J, Hirankarn N, Ruchusatsawat K, **Yooyongsatit S**, Asavanonda P, Poovorawan Y. Association of new genetic marker within IL-10 distal promoter (-2763A) polymorphism with late onset and severe psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2006.

AWARD

1. 2006 : Poster presentation at 6th National Grad Research Conference, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, October, 13-14, 2006.

CONFERENCES

1. **Yooyongsatit S**, Hirankarn N, Avihingsanon Y, Wongpiyabovorn J. The association between single nucleotide polymorphism within vascular endothelial growth factor gene with disease susceptibility of psoriasis in Thai population. 6th National Grad Research Conference, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, October, 13-14, 2006 (Poster presentation).
2. **Yooyongsatit S**, Hirankarn N, Avihingsanon Y, Wongpiyabovorn J. The association between single nucleotide polymorphism within vascular endothelial growth factor gene with disease susceptibility and severity of psoriasis in Thai population. Chula Medical Expo 2007, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, May, 15, 2007 (Oral presentation)
3. Sodsai P. **Yooyongsatit S**, Tangwattanachuleeporn M, Avihingsanon Y, Wongpiyabovorn J, Hirankarn N. The association of Interferon-gamma gene (+874) polymorphisms and SLE with arthritis in Thai population. The 8th International Congress on SLE, Shanghai, China, May, 23-27, 2007 (Poster Discussion Presentation)

ผู้ร่วมโครงการวิจัย

Author's Name	นส.พรรณทิพา พรตเจริญ Miss Phantipa Protjaroen
Birthday	7 ธันวาคม 2525
Home Address	67/67 หมู่ที่.7 ซอยพหลโยธิน 69 ถนน พหลโยธิน แขวงอนุสาวรีย์ เขตบางเขน กรุงเทพมหานคร 10220.
Office Address	Lupus Research Unit, Department of Medicine Chulalongkorn University Rama 4 Road Bangkok 10330 Thailand
E-mail	Lew_silpakorn@hotmail.com or pp243moonlight@yahoo.com
Educations	1995-2000 โรงเรียนราชวินิต มัธยม กรุงเทพมหานคร 2001-2004 วิทยาศาสตร์บัณฑิต สาขาเทคโนโลยีชีวภาพ มหาวิทยาลัยศิลปากร

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย