บทที่ 1
บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ในปัจจุบันนี้การศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมระหว่างมนุษย์แต่ละคน หรือที่เรียกว่า genetic polymorphisms นั้นได้รับความสนใจและแพร่หลายในวงการวิทยาศาสตร์การแพทย์เป็นอย่างมาก เนื่องจากความหลากหลายทางพันธุกรรมนี้ เป็นการแปรผันในระดับของยีนซึ่งอาจมีผลต่อการแสดงออกของยีนด้วย และการแสดงออกของยีนที่เปลี่ยนไปนั้นก็สามารถที่จะนำไปสู่การเกิดโรคต่างๆ ได้ ดังนั้นการศึกษาถึงความหลากหลายทางพันธุกรรมของมนุษย์สามารถที่จะนำมาใช้ศึกษายีนที่ก่อให้เกิดโรคทั้งโรคทางร่างกายและโรคทางจิตใจ รวมถึงมีบทบาทสำคัญในการทำนายความเสี่ยงของการเกิดโรค (prognosis) การป้องกันโรค (prevention) การตรวจวินิจฉัยโรค (diagnosis) และการรักษาโรคด้วย ยกตัวอย่างเช่น การนำข้อมูลความหลากหลายทางพันธุกรรมมาใช้ในงานด้านเภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenomics) เพื่อค้นหายารักษาใหม่หรือนำมาใช้ในการตรวจประเมินประสิทธิภาพ รวมทั้งผลข้างเคียงของยาเฉพาะบุคคลก่อนการให้ยาจริง

ซีโรโทนิน (serotonin) หรือ 5-hydroxytryptamine (5-HT) ถูกสังเคราะห์มาจากทริปโตแฟน (L-tryptophan) ซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่ส่วนใหญ่ได้จากการบริโภคอาหาร (1) ซีโรโทนินเป็นสารสื่อประสาท (monoamine neurotransmitter) ที่สร้างมาจากเซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนกลางและจากเซลล์ enterochromaffin ในระบบทางเดินอาหารเป็นหลักซึ่งเป็นเซลล์ชนิดพิเศษอยู่ที่เยื่อบุผนังลำไส้ นอกจากนี้ยังพบว่ามีการสร้างซีโรโทนินขึ้นที่ต่อมไพเนียลด้วย แต่มีในปริมาณที่น้อยซึ่งส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนให้เป็นเมลาโทนิน โดยปกติแล้วในร่างกายมนุษย์เรานั้นจะมีซีโรโทนินอยู่ประมาณ 5-10 มิลลิกรัม และพบว่าประมาณร้อยละ 95 ของซีโรโทนินที่สร้างขึ้นในร่างกายจะอยู่ที่ระบบทางเดินอาหาร ที่เหลือส่วนใหญ่จะอยู่ในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) และเกล็ดเลือด (platelet) จากการศึกษาพบว่าซีโรโทนินนั้นจะมีบทบาทหน้าที่สำคัญในหลายๆ ระบบของร่างกาย (2) ได้แก่ ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบทางเดินหายใจ ระบบภูมิคุ้มกัน ระบบลำไส้และทางเดินอาหาร รวมถึงระบบประสาทในการทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของอารมณ์และพฤติกรรมหลายอย่างด้วยกัน

สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนิน (serotonergic pathway) นั้นจะเริ่มจากการที่ซีโรโทนินที่สร้างขึ้นจะถูกนำไปเก็บสะสมไว้ในถุง (vesicle) ภายในเซลล์ก่อน หลังจากนั้นจะถูกปล่อยออกมาจากปลายประสาทแอกซอน (axon) ของเซลล์ประสาท (presynaptic neuron) ด้วย

กระบวนการขนส่งออกจากเซลล์ (exocytosis) เข้าสู่ช่องว่างไซแนปส์ (synaptic cleft) เพื่อไปกระตุ้นตัวรับสัญญาณซีโรโทนิน (serotonin receptor) ที่อยู่บนปลายประสาทเดนไดรต์ (dendrite) ของเซลล์ประสาทที่อยู่ติดกัน (postsynaptic neuron) และจะกระตุ้นให้เกิดกระบวนการต่างๆ ต่อไปผ่านตัวรับสัญญาณซีโรโทนิน (serotonin receptor) หลายชนิด แต่อย่างไรก็ตามกลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนินจะถูกยับยั้งหรือทำให้สิ้นสุดลง โดยการนำซีโรโทนินกลับเข้าสู่เซลล์ผ่านการทำงานของตัวดูดกลับซีโรโทนิน (serotonin transporter, SERT) ที่อยู่บนผิวของเซลล์เหล่านี้ (1) ซึ่งการดูดกลับซีโรโทนินนั้นจะเป็นกลไกป้องกันไม่ให้ปริมาณซีโรโทนินมากเกิน จนไปกระตุ้นตัวรับสัญญาณเพิ่มมากขึ้น (overstimulation) หรืออาจเป็นพิษต่ออวัยวะอื่นๆ ได้ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าทั้งจำนวนและการทำหน้าที่ของตัวดูดกลับซีโรโทนินเหล่านี้ จะเป็นตัวกำหนดระยะเวลาของการที่สัญญาณซีโรโทนินจะคงอยู่ได้ในช่องว่างไซแนปส์ ส่วนใหญ่แล้วบริเวณที่มีการแสดงออกของตัวดูดกลับซีโรโทนิน (SERT) ในร่างกายจะอยู่ในส่วนของลำไส้กับสมอง เช่น เซลล์ประสาทและเซลล์ enterochromaffin แต่เนื่องจากซีโรโทนินเป็นสารที่มีบทบาทในหลายระบบของร่างกาย ซึ่งก็มีรายงานพบว่ามีการแสดงออกของ SERT ที่เซลล์หรืออวัยวะอื่นๆ ในร่างกายด้วย ได้แก่ เซลล์รก (placenta) เซลล์เม็ดเลือดขาว เซลล์เนื้อเยื่อกระดูก เซลล์ในระบบหัวใจและหลอดเลือด และเกล็ดเลือด (platelet) เป็นต้น

ตัวดูดกลับซีโรโทนิน (SERT) ในมนุษย์ถูกสร้างมาจากยีน human serotonin transporter (hSERT gene) หรือที่เรียกว่า SLC6A4 (Solute Carrier Family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4) ซึ่งเป็นสัญลักษณ์ของยีนที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไป ยีน hSERT นั้นตั้งอยู่บน ตำแหน่ง SLC6A4 locus โดยถูกบันทึกอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 17 (17q11.1 – 17q12) ซึ่งยีนนี้มีความยาวทั้งหมดประมาณ 37.8 กิโลเบส (kilo base pairs, kb) ประกอบด้วย 14 exons (3) สามารถถอดรหัสได้เป็นโปรตีนจำนวนกรดอะมิโน 630 ตัว ที่ผ่านมามีการศึกษาโดยการโคลนยีน SERT ของสิ่งมีชีวิตชนิดต่างๆ ได้แก่ human SERT (hSERT) (4, 5) rat SERT (rSERT) (6, 7) และ mice SERT (mSERT) (8) และพบว่ายีน SERT นี้มีความหลากหลายทางพันธุกรรมค่อนข้างมาก ทั้งที่เกิดขึ้นในส่วนของยีน ไม่ว่าจะเป็น exon (coding region) หรือ intron หรือแม้กระทั่งในส่วนของ noncoding region ที่เป็น 5' และ 3' untranslated region (UTR) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วนของ regulatory domains (promoter) ที่ควบคุมการแสดงออกของยีน (transcriptional activity) ความหลายหลายในส่วนของ promoter นี้จะมีลักษณะเป็นท่อนดีเอ็นเอลำดับเบสซ้ำ (repetitive elements) ที่อยู่ทาง 5' flanking region ห่างจากจุดเริ่มต้นของการถอดรหัส (transcription start site) เหนือขึ้นไปประมาณ 1.4 กิโลเบส ในส่วนของ regulatory domains (promoter) ที่ควบคุมการแสดงออกของยีน (transcriptional activity) ซึ่งถือเป็นความ

หลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่เกิดจากการ Insertion และ Deletion ที่มีจำนวนชุดของการซ้ำ (repeat elements) แตกต่างกัน และเรียกความหลากหลายชนิดนี้ว่า 5-HTT gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) ซึ่งเป็นความหลากหลายที่พบและมีการศึกษากันมากที่สุด

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTT gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) นั้นสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 แบบ (3) คือ

1. "Short" หรือ "S" อัลลีล จะมีการซ้ำกัน 14 ชุด (repeat elements)
2. "Long" หรือ "L" อัลลีล จะมีการซ้ำกัน 16 ชุด (repeat elements)
3. "Superlong" หรือ "XL" อัลลีล จะมีการซ้ำกัน 18-20 ชุด (repeat elements)

โดยในแต่ละชุด (repeat elements) นั้นจะมีประมาณ 20-23 คู่เบส และก่อให้เกิดความยาวที่แตกต่างกันระหว่าง S และ L อัลลีลประมาณ 44 คู่เบส (base pairs, bp) จากการศึกษาที่ผ่านมามีรายงานว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนชนิด 5-HTTLPR สามารถนำไปสู่การแสดงออกของยีน SERT ที่แตกต่างกันได้ (9, 10) เนื่องจากความหลากหลายทางพันธุกรรมชนิดนี้พบอยู่ในส่วนที่ทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของยีน (promoter) ซึ่งอาจมีผลต่อปริมาณของโปรตีนที่สร้างได้แตกต่างกัน โดยที่ "Short" หรือ "S" อัลลีลจะทำให้การแสดงออกของยีน (transcriptional activity) ลดลง ในขณะที่ "Long" หรือ "L" อัลลีลจะทำให้การแสดงออกของยีนเพิ่มขึ้นในเซลล์ชนิดต่างๆ ได้แก่ เซลล์รก (human placental choriocarcinoma cell line, JAR) (9) เซลล์เม็ดเลือดขาว (lymphoblast cell line) (11) และเซลล์ประสาทของหนู (immortalized serotonergic raphe neurons, RN46A) (12) นอกจากนี้ยังพบว่าการกระจายของจีโนไทป์กับความถี่อัลลีลของ 5-HTTLPR ในประชากรทั่วไปนั้นจะมีการกระจายที่แตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติด้วย โดยจะพบ S อัลลีลได้มากในเชื้อชาติเอเชีย (Asian) ตรงข้ามกับในกลุ่มคนผิวขาวในประเทศแถบยุโรปรวมถึงอเมริกา (Caucasian) ซึ่งจะพบ L อัลลีลได้มากกว่า และยังอาจพบ XL อัลลีลได้เฉพาะในบางกลุ่ม เช่น ในกลุ่มประเทศแอฟริกา ประเทศญี่ปุ่น รวมถึงเชื้อชาติไทยด้วย ซึ่งความหลากหลายทางพันธุกรรมของ 5-HTTLPR ที่มีความแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติเหล่านี้ อาจสามารถส่งผลให้เกิดความหลากหลายของอาการทางคลินิกของโรคหรือความผิดปกติต่างๆ รวมถึงความเสี่ยงต่อการเกิดโรคที่แตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาตินั้นๆ ได้ จนถึงปัจจุบันนี้มีการศึกษามากมายที่รายงานว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR นั้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคต่างๆ โดยเฉพาะโรคทางประสาทและโรคจิต (neuropsychiatric diseases) เช่น แบบแผนลักษณะทางบุคลิกภาพประเภท Neuroticism (11) พฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรง (aggression) (13, 14) โรคอารมณ์แปรปรวน (mood disorders) (15) ภาวะซึมเศร้า (16)

โรคจิตเภท (schizophrenia) (17) โรคย้ำคิดย้ำทำ (obsessive-compulsive disorder) (18) โรคอัลไซเมอร์ (alzheimer's disease) (19) และการฆ่าตัวตาย (suicide) (20) เป็นต้น

สำหรับความหลากหลายในบทบาทหน้าที่ของซีโรโทนินที่เกิดขึ้น อาจเนื่องมาจากการที่ซีโรโทนินนั้น ทำหน้าที่เป็นตัวควบคุมหลักในการติดต่อสื่อสารกันของหลายๆ ระบบในร่างกายที่มีความซับซ้อนผ่านทางตัวรับสัญญาณซีโรโทนินซึ่งมีอยู่ด้วยกันหลายชนิด ทำให้เกิดการประสานงานกับการทำงานในระบบอื่นๆ โดยเฉพาะระบบฮอร์โมน (hormones) ตัวอย่างเช่น การที่ซีโรโทนินสามารถที่จะกระตุ้นการหลั่งของ corticotrophin-releasing hormone (CRH) ผ่านทางตัวรับสัญญาณซีโรโทนินซึ่งอยู่บนเซลล์ประสาทที่สร้าง CRH ในระบบ hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis ส่งผลต่อการสร้างและการทำหน้าที่ของฮอร์โมนในกลุ่ม corticosteroids ได้เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตามในร่างกายจะมีกลไกควบคุมกลับ (feedback regulation) ของฮอร์โมนเหล่านี้ไปที่สมองส่วนไฮโพทาลามัส (hypothalamus) โดยพบว่ามีการแสดงออกของตัวรับสัญญาณของฮอร์โมนในกลุ่ม corticosteroids บนเซลล์ประสาทที่สร้างซีโรโทนินด้วย และอาจไปมีผลต่อการควบคุมการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนินได้ ความแตกต่างของความแรงในการจับ (affinity) รวมถึงตำแหน่งของตัวรับสัญญาณของฮอร์โมนเหล่านี้อาจมีผลต่อกลไกการสร้างและการสลายซีโรโทนินด้วย ซึ่งได้แก่ ตัวรับสัญญาณ และตัวดูดกลับซีโรโทนิน เป็นต้น (21)

ในร่างกายของมนุษย์เรา ฮอร์โมนจัดเป็นตัวส่งสัญญาณเคมี (chemical messenger) ซึ่งทำหน้าที่คล้ายเป็นข้อความที่ใช้ในการติดต่อสื่อสาร อย่างถูกต้องและมีความจำเพาะต่อชนิดของเซลล์ ระหว่างเซลล์ที่สร้างฮอร์โมนกับเซลล์เป้าหมาย (target cell) ซึ่งอาจจะเป็นเซลล์ที่สร้างฮอร์โมนนั้นเองได้ เมื่อฮอร์โมนเหล่านี้เดินทางมาถึงยังเซลล์เป้าหมายแล้ว มันจะเข้าจับกับตัวรับสัญญาณฮอร์โมนซึ่งอยู่ที่เซลล์เพื่อกระตุ้นให้เกิดการทำงานต่างๆ ต่อไป เพื่อให้เซลล์รวมถึงอวัยวะต่างๆ ในร่างกายสามารถทำงานได้อย่างต่อเนื่อง และเป็นการรักษาภาวะสมดุลของร่างกายด้วย (Homeostasis) ตัวรับสัญญาณฮอร์โมนนี้สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทตามชนิดของฮอร์โมน ได้แก่ ตัวรับสัญญาณฮอร์โมนที่อยู่บนผิวเซลล์ (cell surface receptor) สำหรับเปปไทด์ฮอร์โมน (peptide hormone) กับตัวรับสัญญาณฮอร์โมนที่อยู่ภายในเซลล์ (intracellular receptor) สำหรับสเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroid hormone) ซึ่งในที่นี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะสเตียรอยด์ฮอร์โมนเท่านั้น

ฮอร์โมนในกลุ่มสเตียรอยด์นั้นจัดเป็นสารประเภทไขมัน (lipid) และมีอยู่ด้วยกันหลายชนิด โดยสามารถสร้างได้จากคอเลสเตอรอล (cholesterol) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของปฏิกิริยาการ

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สร้างสเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroidogenesis) โดยทั่วไปแล้ว เราสามารถแบ่งสเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroid hormone) ออกได้เป็น 5 กลุ่มหลักๆ คือ

1. กลุ่มฮอร์โมนกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids) เช่น cortisol
2. กลุ่มฮอร์โมนมิเนอรัลโลคอร์ติคอยด์ (mineralocorticoids) เช่น aldosterone
3. กลุ่มฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgens) เช่น testosterone
4. กลุ่มฮอร์โมนเอสโทรเจน (estrogen) รวมถึง estradiol และ estrone
5. กลุ่มฮอร์โมนโปรเจสโตเจน (progestogens) หรือ progestins เช่น progesterone

กลไกการออกฤทธิ์หรือการทำงานของสเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroid hormone) นั้นจะต้องอาศัยตัวรับสัญญาณฮอร์โมนที่อยู่ภายในเซลล์ ซึ่งอาจมีได้หลายรูปร่างเพื่อเพิ่มความซับซ้อนของการตอบสนองที่เกิดขึ้น โครงสร้างของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนจะประกอบด้วยสายพอลิเปปไทด์สายเดี่ยว สามารถแบ่งได้เป็น 3 ส่วนหลักๆ คือ

1. ส่วนปลายอะมิโน (amino-terminus) เกี่ยวข้องในการกระตุ้นการถอดรหัสของยีน โดยจะทำปฏิกิริยากับส่วนประกอบอื่นๆ ของกลไกการถอดรหัส เช่น transcription factor ลำดับของกรดอะมิโนในส่วนนี้จะมีความหลากหลายมาก (highly variable) และจะแตกต่างกันไปตามชนิดของตัวรับสัญญาณ
2. ส่วนที่จับกับสายดีเอ็นเอ (DNA binding domain) กรดอะมิโนในบริเวณนี้จะตอบสนองโดยการจับกันของตัวรับสัญญาณกับลำดับเบสที่จำเพาะของยีน
3. ส่วนปลายกรดคาร์บอกซิล (carboxy-terminus) หรือส่วนที่จับกับฮอร์โมน (ligand-binding domain) เป็นส่วนที่จะเข้าจับกับสเตียรอยด์ฮอร์โมน

นอกจากนี้ยังมีอีก 2 ส่วนที่สำคัญ คือ ส่วน nuclear localization sequence ซึ่งจะเป็นส่วนที่ทำหน้าที่นำพาโปรตีนเข้าสู่นิวเคลียสของเซลล์ และส่วน dimerization domain ซึ่งจะช่วยในการเข้าคู่กันของตัวรับสัญญาณ 2 ตัว เพื่อเปลี่ยนแปลงรูปร่างให้เหมาะสมที่จะจับกับสายดีเอ็นเอของยีนได้

หลังจากที่สเตียรอยด์ฮอร์โมนเดินทางมาถึงเซลล์เป้าหมายแล้ว ด้วยคุณสมบัติของไขมันทำให้สเตียรอยด์ฮอร์โมนสามารถที่จะผ่านเข้าสู่เซลล์โดยการแพร่ผ่านเยื่อหุ้มของเซลล์ (plasma membrane) เข้าไปหาตัวรับสัญญาณฮอร์โมนซึ่งอยู่ทั้งในบริเวณไซโตพลาสซึมและในนิวเคลียสได้ เมื่อเกิดการจับกันระหว่างฮอร์โมนกับตัวรับสัญญาณ (receptor activation) จะกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของตัวรับสัญญาณ เพื่อให้เหมาะสมที่จะสามารถจับกับสายดีเอ็นเอของยีน จากนั้นตัวรับสัญญาณที่ถูกกระตุ้นนี้จะไปจับกับส่วน hormone response element (HRE) ซึ่งเป็นลำดับเบสจำเพาะสั้นๆ ของดีเอ็นเอที่อยู่ในบริเวณ promoter ของยีน และอาจทำให้เกิดการ

กระตุ้นหรือยับยั้งการถอดรหัสของยีนเหล่านี้ได้ โดยที่คอมเพลกซ์ระหว่างฮอร์โมนกับตัวรับสัญญาณนี้จะทำหน้าที่เหมือนเป็น transcription factor ในปฏิกิริยา

ดังนั้นมีความเป็นไปได้ว่าฮอร์โมนในกลุ่มสเตียรอยด์ สามารถที่จะควบคุมการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกลไกการทำงานของซีโรโทนิน เช่น ตัวดูดกลับซีโรโทนิน (SERT) ผ่านทางตัวรับสัญญาณของฮอร์โมนนั้นๆ กับบริเวณ HRE ที่อยู่บนยีนในส่วนของ 5' flanking region ซึ่งจากการศึกษาในปี 2003 ของ Glatz และคณะ (21) ได้สนับสนุนสมมติฐานดังกล่าว พบว่ากลูโคคอร์ติคอยด์ซึ่งเป็นฮอร์โมนในกลุ่มสเตียรอยด์ประเภทหนึ่งนั้น สามารถเพิ่มการแสดงออกของ SERT ในเซลล์รก (human placental choriocarcinoma cell, JAR) ได้ โดยมีกลไกการควบคุมที่บริเวณความหลากหลายของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR นอกจากนี้ยังมีอีกหลายการศึกษาที่สนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างเอสโทรเจนกับ SERT ด้วย เริ่มต้นจากในปี 1998 มีรายงานว่าในกลุ่มลิง (rhesus macaques) ที่ได้รับฮอร์โมนเอสโทรเจน จะมีการเปลี่ยนแปลงของ SERT โดยที่ระดับอาร์เอ็นเอขนส่งของ SERT (SERT mRNA) จะลดลงเท่ากับ 32 % ของกลุ่มควบคุม (22) เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Bethea และคณะที่พบว่ามีการลดลงของระดับอาร์เอ็นเอขนส่งของ SERT อย่างมีนัยสำคัญในลิงภายหลังจากที่ได้รับฮอร์โมนเอสโทรเจนแล้ว (23) นอกจากนี้ยังพบการลดลงของเซลล์ซึ่งมีการแสดงออกของ SERT บริเวณ dorsal raphe (DR) nucleus ในสมองของหนู (rat) ด้วย (24) ต่อมาในปี 2004 มีรายงานว่าการได้รับเอสโทรเจนสามารถลดการทำหน้าที่ดูดกลับซีโรโทนินของ SERT ในเซลล์ประสาทซีโรโทนินของหนู (rat serotonergic neuronal cell line, RN46A) ได้ (25) อีกทั้งยังพบว่าภาวะที่มีเอสโทรเจนต่ำลงนั้นจะมี activity ของ SERT เพิ่มมากขึ้นในบริเวณ hippocampus ของหนู (mouse) ด้วย ถึงแม้ว่าจะมีการลดลงของ SERT ก็ตาม (26) อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้งกัน โดยมีรายงานว่าในลิงที่ได้รับเอสโทรเจน จะมีการจับกับ SERT (SERT binding) และการดูดกลับซีโรโทนิน (SERT uptake) เพิ่มขึ้น (27) รวมถึงผลการศึกษาในหนู (rat) ด้วย (28) แต่ทั้งนี้จากงานวิจัยที่ผ่านมายังไม่ได้ศึกษาว่าความหลากหลายชนิด 5-HTTLPR นั้นมีความเกี่ยวข้องด้วยหรือไม่ อย่างไรคณะผู้วิจัยจึงประสงค์จะศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR และฮอร์โมนในกลุ่มสเตียรอยด์ เช่น เอสโทรเจน ที่มีต่อการแสดงออกของ serotonin transporter (SERT) รวมถึงการศึกษาความสัมพันธ์กับกลูโคคอร์ติคอยด์ในเซลล์ชนิดอื่นนอกเหนือจากที่ได้มีการศึกษามาแล้วด้วย เนื่องจากฮอร์โมนเหล่านี้มักมีความ จำเพาะต่อชนิดของเซลล์ โดยจะใช้เซลล์เพาะเลี้ยง (cell culture model) ที่ซึ่งต้องมีการทดสอบเพื่อยืนยันก่อนว่า เซลล์ชนิดใดเหมาะสมที่จะใช้เป็นตัวแทนของเซลล์ที่มีการแสดงออกของยีน serotonin transporter (positive) และเซลล์ชนิดใดเหมาะสมจะเป็นตัวแทนของเซลล์ที่ไม่มีการแสดงออกของยีน serotonin transporter (negative)

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1. ศึกษาการแสดงออกของยีน serotonin transporter, estrogen receptor, glucocorticoid receptor, bFGF receptor และ EGF receptor ในเซลล์เพาะเลี้ยงชนิดต่างๆ เพื่อหาตัวแทนเซลล์ (model) ที่เหมาะสมมาใช้ในงานวิจัยต่อไป

2. เพื่อศึกษาบทบาทของความหลากหลายของยีนที่เกิดจากความหลากหลายชนิด 5-HTTLPR ต่อการควบคุมการแสดงออกของ serotonin transporter ในเซลล์เพาะเลี้ยงที่เหมาะสม

3. เพื่อศึกษาถึงบทบาทของฮอร์โมนในกลุ่มสเตียรอยด์ เช่น เอสโทรเจน และกลูโคคอร์ติคอยด์ ต่อความหลากหลายชนิด 5-HTTLPR ในการควบคุมการแสดงออกของ serotonin transporter โดยใช้เซลล์เพาะเลี้ยงที่เหมาะสม

ขอบเขตของงานวิจัย

การวิจัยครั้งนี้จะทำการทดลองเฉพาะในเซลล์เพาะเลี้ยง (cell culture model) ที่มาจากมนุษย์ โดยจะใช้ดีเอ็นเอที่ได้จากตัวแทนอาสาสมัครที่มีความหลากหลายของยีนชนิด 5-HTTLPR แบบจีโนไทป์ชนิด L/L กับ S/S อย่างละ 1 รายเท่านั้นจากประชากรไทยที่แข็งแรงและมีสุขภาพดี ข้อมูลที่ได้จากการทดลองครั้งนี้นั้นจะถูกนำมาวิเคราะห์ความแตกต่างโดยใช้สถิติ t-test ซึ่งกำหนดค่า *P*-value น้อยกว่า 0.05 ในการตัดสินใจว่าค่าที่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่

ข้อจำกัดของการวิจัย

การตรวจสอบการแสดงออกของยีนในการศึกษาวิจัยครั้งนี้นั้น จะใช้การตรวจวัดการแสดงออกจากยีน luciferase reporter โดยวัด luciferase activity ซึ่งอาจจะมีความคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงได้ เพราะไม่ได้ครอบคลุมถึงวงจรของการควบคุม (gene regulation) ในร่างกายมนุษย์ เช่น กลไกการควบคุมย้อนกลับ (negative feedback) ทำให้ค่าที่วัดได้อาจมากกว่าความเป็นจริง แต่การจะตรวจสอบปริมาณของซีโรโทนินหรือ SERT ที่สร้างขึ้นจริงภายในเซลล์โดยที่มีกลไกการควบคุมย้อนกลับด้วยนั้น จำเป็นที่จะต้องเกี่ยวข้องกับการใช้สารกัมมันตภาพรังสี จึงไม่สามารถที่จะทำได้ในห้องปฏิบัติการในขณะนี้ ทำให้เป็นข้อจำกัดของงานวิจัย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. สร้างองค์ความรู้ใหม่ที่แสดงให้เข้าใจถึงบทบาทของความหลากหลายของยีนชนิด 5-HTTLPR รวมถึงบทบาทของฮอร์โมนในกลุ่มสเตียรอยด์ เช่น เอสโทรเจน และ กลูโคคอร์ติคอยด์ ที่มีต่อการควบคุมการแสดงออกของ serotonin transporter

2. เป็นงานวิจัยพื้นฐานเพื่อต่อยอดงานวิจัยในระดับที่สูงขึ้นในอนาคต เพื่อให้สามารถประยุกต์ใช้ข้อมูล ในการให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์แก่ประชาชนที่มีความหลากหลายของยีน serotonin transporter ได้ตระหนักและปฏิบัติตนให้เหมาะสมเพื่อนำไปสู่การมีสุขภาพดี

3. เป็นแนวทางในการพัฒนาการรักษาโรคที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับ serotonin transporter โดยการใช้ฮอร์โมนในกลุ่มสเตียรอยด์ เช่น เอสโทรเจน และ กลูโคคอร์ติคอยด์ รวมถึงสามารถให้คำแนะนำกับผู้ที่จะรักษาโดยวิธีการใช้ฮอร์โมน (hormone therapy) ด้วยว่ามีความเหมาะสมหรือไม่ อย่างไร

4. ได้เซลล์เพาะเลี้ยงที่มีคุณสมบัติที่เหมาะสมมาใช้ในการศึกษา