บทบาทของความหลากหลายของยีนในการควบคุมการแสดงออกของ SEROTONIN TRANSPORTER

นางสาวอัญชลี ประสารสุขลาภ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาชีวเคมีคลินิกและอณูทางการแพทย์ ภาควิชาเคมีคลินิก
คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2549

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM IN REGULATING THE EXPRESSION OF SEROTONIN TRANSPORTER

Miss Anchalee Prasansuklab

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science Program in Clinical Biochemistry and Molecular Medicine

Department of Clinical Chemistry

Faculty of Allied Health Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2006

Copyright of Chulalongkorn University

490966

หัวข้อวิทยานิพนธ์	บทบาทของความหลากหลายของยีนในการควบคุมการแสดงออกของ SEROTONIN TRANSPORTER
โดย	นางสาวอัญชลี ประสารสุขลาภ
สาขาวิชา	สาขาวิชาชีวเคมีคลินิกและอณูทางการแพทย์
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เทวิน เทนคำเนาว์

คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะสหเวชศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ ดร.วินัย ดะห์ลัน)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.รัชนา ศานติยานนท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เทวิน เทนคำเนาว์)

..... กรรมการ

(อาจารย์ ดร.วนิดา คำพา)

อัญชลี ประสารสุขลาภ : บทบาทของความหลากหลายของยีนในการควบคุมการแสดงออกของ SEROTONIN TRANSPORTER (ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM IN REGULATING THE EXPRESSION OF SEROTONIN TRANSPORTER) อ.ที่ปรึกษา : ผศ.ดร.เทวิน เทนคำเนาว์ , 146 หน้า.

ซีโรโทนิน (5-HT) จัดเป็นสารสื่อประสาทที่มีบทบาทในหลายระบบของร่างกาย โดยฤทธิ์ของซีโรโทนินนั้นถูกควบคุมให้สมดุลผ่านการทำหน้าที่ของตัวดูดกลับซีโรโทนิน (5-HTT, SERT) ซึ่งเป็นเป้าหมายหลักของยารักษาโรคทางจิตประสาทด้วย ความหลากหลายในส่วน promoter ของยีน SERT หรือที่เรียกว่า 5-HTTLPR มีรายงานว่าสัมพันธ์กับหลายโรค มีการศึกษาบทบาทของ 5-HTTLPR นี้ต่อการแสดงออกของยีน SERT ในเซลล์รก เม็ดเลือดขาว และเซลล์ประสาท แต่ยังไม่มีการศึกษาบทบาทของ 5-HTTLPR ในเซลล์จากระบบทางเดินอาหาร ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงทำการศึกษาอิทธิพลของ 5-HTTLPR ต่อการถอดรหัสของยีน SERT ในเซลล์ SW480 ซึ่งเป็นเซลล์ลำไส้มนุษย์ที่มีการแสดงออกของ SERT ด้วยเทคนิค functional reporter gene assays นอกจากนั้นยังศึกษาถึงผลของสเตียรอยด์ฮอร์โมนได้แก่ กลูโคคอร์ติคอยด์และเอสโทรเจน ต่อการแสดงออกของยีนนี้ผ่านทาง 5-HTTLPR ด้วย ผลการศึกษาพบว่า ท่อนดีเอ็นเอจากอาสาสมัครชาวไทยที่ใช้ในการศึกษานี้ มีความแตกต่างของ 5-HTTLPR อยู่ 42 คู่เบส โดยความหลากหลายชนิด S อัลลีลส่งผลให้มี promoter activity น้อยกว่า L อัลลีลประมาณสองเท่าในเซลล์ SW480 ซึ่งเป็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P <0.05) โดยสะท้อนให้เห็นถึงการแสดงออกของยีนที่ลดลง อย่างไรก็ตาม ไม่พบว่าสเตียรอยด์ทั้งสองประเภทมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีน SERT การศึกษานี้เป็นครั้งแรกที่มีการรายงานถึงลำดับเบสของ 5-HTTLPR ในคนไทย รวมถึงบทบาทของ 5-HTTLPR ในเซลล์ระบบทางเดินอาหาร แม้ว่าไม่พบบทบาทของสเตียรอยด์ต่อ SERT ในการศึกษานี้ก็ตาม คณะผู้วิจัยเห็นว่าควรมีการศึกษาให้มากขึ้นถึงปฏิสัมพันธ์และกลไกที่เป็นไปได้ใน serotonergic system โดยเฉพาะระหว่างเอสโทรเจนและซีโรโทนิน

ภาควิชา เคมีคลินิก ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา ชีวเคมีคลินิกและอณูทางการแพทย์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา 2549

4877215237 : MAJOR CLINICAL BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR MEDICINE
KEY WORD: SERT / 5-HTTLPR / Estrogen / Glucocorticoid / Expression

ANCHALEE PRASANSUKLAB : ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM IN REGULATING THE EXPRESSION OF SEROTONIN TRANSPORTER.
THESIS ADVISOR : ASST. PROF. TEWIN TENCOMNAO, PhD., 146 pp.

Serotonin (5-HT) is a monoamine neurotransmitter and plays important roles in several human body's systems. The serotonin transporter (5-HTT or SERT) which reuptakes serotonin, plays a critical role in the regulation of serotonergic function and is the target of widely used psychoactive drugs. The allelic variation of SERT expression is caused by functional gene-promoter polymorphism with two predominant variant alleles, known as 5-HTTLPR. It has been demonstrated that 5-HTTLPR is associated with numerous disorders. The functional roles of 5-HTTLPR have been reported in JAR, lymphoblast and raphe cells. At present, there is no profound information regarding the significance of 5-HTTLPR in cells originated from the gastrointestinal tracts. Therefore, the impact of 5-HTTLPR on SERT transcription was studied in SW480 cell line, which was shown to express SERT, using functional reporter gene assays. In addition, the effect of steroid hormones, estrogen and glucocorticoid, was investigated to see whether they regulated SERT expression via 5-HTTLPR. We found 42-bp fragment in L allele as compared to S allele of Thai subjects in this study, and this difference in DNA fragment resulted in 2-fold higher transcriptional efficiency of L allele (P <0.05). However, the transcriptional effect of both steroids was not found. This study was the first to demonstrate the DNA sequence of 5-HTTLPR in Thai subjects as well as the molecular role of this allelic variation in gastrointestinal tract cells. Further investigations on estrogen-serotonin interaction and their involved molecular mechanisms in serotonergic system should be carried out.

Department Clinical Chemistry Student's signature...อัญชลี ประสานสุขลาภ.....
Field of study Clinical Biochemistry and Molecular Medicine Advisor's signature.....
Academic year 2006

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ด้วยความกรุณาจากผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เทวิน เทนคำเนาว์ ที่รับเป็นอาจารย์ที่ปรึกษา และให้คำแนะนำในการแก้ไขปัญหา ตลอดจนข้อคิดต่างๆ ในการทำงานด้วยดีตลอดมา ดิฉันขอขอบพระคุณไว้ ณ ที่นี้เป็นอย่างสูง

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร.รัชนา ศานติยานนท์ ที่กรุณารับเป็นประธานกรรมการในการสอบป้องกันวิทยานิพนธ์ และอาจารย์ ดร.วนิดา คำพา ที่กรุณารับเป็นกรรมการในการสอบป้องกันวิทยานิพนธ์ เพื่อความสมบูรณ์แห่งปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิตในครั้งนี้

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์ นพ.ยง ภู่วรวรรณ ที่กรุณาเอื้อเฟื้อและอำนวยความสะดวกในการตรวจหาลำดับเบสของสายดีเอ็นเอ และ Professor Dr. Robert K. Yu ที่กรุณาเอื้อเฟื้อพลาสมิดที่ใช้ในการศึกษาวิจัย

ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ นพ.ดร.อภิวัฒน์ มุทิรางกูร ศาสตราจารย์ ดร.พรเทพ เทียนสิวากุล รองศาสตราจารย์ ดร. ภาวพันธ์ ภัทรโกศล รองศาสตราจารย์ พญ.ดร. ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วีระ วงศ์คำ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พญ.ดร.จงกลนี วงศ์ปิยะบวร ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.จุรีพร จิตจำรูญโชคไชย และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.จันทิภา ปุรินทราภิบาล ที่กรุณาเอื้อเฟื้อเซลล์เพาะเลี้ยงชนิดต่างๆ

ขอขอบพระคุณทุนพัฒนาศักยภาพในการทำงานวิจัยของอาจารย์รุ่นใหม่ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ทุนอุดหนุนการทำวิทยานิพนธ์ระดับบัณฑิตศึกษา ทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่ ปีที่ 1 กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทุนค่าลงทะเบียน และทุนอุดหนุนการศึกษาเพื่อทำหน้าที่ผู้ช่วยสอน ของคณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขอขอบพระคุณบุคลากรทุกท่านในคณะสหเวชศาสตร์ และศูนย์วิทยาศาสตร์ฮาลาล จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่กรุณาให้ความสะดวกในด้านสถานที่ อุปกรณ์ และสารเคมีบางส่วนในการศึกษาวิจัย

สุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณคุณพ่อ คุณแม่ และครอบครัว ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจในการทำวิจัยมาตลอด

ความดีของการศึกษา และคุณค่าของวิทยานิพนธ์นี้ ข้าพเจ้าขออุทิศแด่บูรพาจารย์และผู้มีพระคุณทุกท่าน

สารบัญ

บทที่ หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....จ

กิตติกรรมประกาศ.....ฉ

สารบัญ.....ช

สารบัญตาราง.....ฎ

สารบัญภาพ.....ฎ

บทที่

1 บทนำ.....1

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....1

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....7

ขอบเขตของงานวิจัย.....7

ข้อจำกัดของการวิจัย.....7

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....8

2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....9

2.1 ประวัติ โครงสร้างและเมแทบอลิซึมของซีโรโทนิน.....9

2.2 ซีโรโทนินในธรรมชาติ.....12

2.3 ความสำคัญและบทบาทของซีโรโทนิน.....13

2.4 กลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนิน (Serotonergic Pathway).....13

2.5 ตัวดูดกลับซีโรโทนิน (Serotonin Transporter).....16

2.6 Human Serotonin Transporter Gene (SLC6A4).....17

2.7 ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR.....21

2.8 การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับโรคและความผิดปกติต่างๆ.....25

2.8.1 การศึกษา 5-HTTLPR กับแบบแผนลักษณะทางบุคลิกภาพ (personality traits).....25

2.8.2 การศึกษา 5-HTTLPR กับพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรง (aggression).....28

บทที่ หน้า

2.8.3 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคอารมณ์แปรปรวน (mood disorders).....30
2.8.4 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคจิตเภท (schizophrenia).....35
2.8.5 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคเนื่องจากความวิตกกังวล (anxiety disorders).....36
2.8.6 การศึกษา 5-HTTLPR กับการฆ่าตัวตาย (suicide).....39
2.8.7 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคสมองเสื่อม (dementia).....42
2.8.8 การศึกษา 5-HTTLPR กับความผิดปกติของการรับประทานอาหาร (eating disorders).....43
2.8.9 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคซนสมาธิสั้น (attention deficit hyperactive disorder).....44
2.8.10 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคออทิสซึม (autism, autistic disorder).....45
2.8.11 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคปวดศีรษะไมเกรน (migraine).....46
2.8.12 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome).....47
2.8.13 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease).....48
2.8.14 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคสะเก็ดเงิน (proriasis).....49
2.9 ชนิดและกลไกของยาที่ใช้รักษาโรคที่มีความผิดปกติของ Serotonergic Pathway.....50
2.10 บทบาทของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา SSRIs.....52
2.11 สเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroid hormone).....54
2.11.1 ฮอร์โมนกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid).....58
2.11.2 ฮอร์โมนเอสโทรเจน (estrogen).....59

3 วิธีดำเนินการวิจัย.....63
3.1 เครื่องมือ อุปกรณ์ และสารเคมีที่ใช้ในการทดลอง.....63
3.2 ตัวอย่าง.....67
3.2.1 ประชากรและการเก็บตัวอย่าง.....67
3.2.2 การสกัดดีเอ็นเอ (DNA Extraction).....67

บทที่ หน้า

3.2.3 การตรวจหาความหลากหลายของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR ด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอร์เรส (Polymerase Chain Reaction, PCR).....68
3.2.4 การศึกษาลำดับเบสของดีเอ็นเอ (DNA Sequencing).....68
3.3 การโคลนนิ่ง (Cloning) 69
3.3.1 การเตรียมชิ้นส่วนดีเอ็นเอสำหรับการโคลน (Insert DNA) ด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอร์เรส (Polymerase Chain Reaction, PCR).....69
3.3.2 การสร้างดีเอ็นเอพลาสมิด (luciferase reporter gene constructs).....70
3.3.3 การนำดีเอ็นเอพลาสมิด (Plasmid DNA) เข้าสู่เซลล์แบคทีเรีย (Transformation).....73
3.3.4 การสกัดพลาสมิด (Plasmid DNA) จากเซลล์แบคทีเรียในปริมาณที่น้อยและอาศัยด่างในการสกัด (Alkaline Lysis Miniprep).....74
3.3.5 การตรวจสอบโคลน (Colony Screening) โดยเทคนิคการตัดด้วยเอนไซม์ตัดจำเพาะ (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP).....74
3.3.6 การสกัดพลาสมิด (Plasmid DNA) จากเซลล์แบคทีเรียในปริมาณมาก (Maxiprep).....75
3.4 การเพาะเลี้ยงเซลล์ (Cell Culture) 76
3.5 การคัดเลือกเซลล์เพาะเลี้ยงที่เหมาะสมในการทดลอง.....76
3.5.1 การสกัดอาร์เอ็นเอทั้งหมด (Total RNA) จากเซลล์เพาะเลี้ยง.....76
3.5.2 การตรวจสอบการแสดงออกของยีนด้วยเทคนิค RT-PCR.....77
3.6 การถ่ายโอนดีเอ็นเอพลาสมิดเข้าสู่เซลล์เพาะเลี้ยง (Transfection) 79
3.7 การทดสอบการแสดงออกของยีน luciferase reporter ด้วยเทคนิค Reporter Gene Assay.....80
3.8 การรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล.....81

4 ผลการทดลอง.....82
4.1 ตัวอย่าง.....82
4.2 การศึกษาลำดับเบสของดีเอ็นเอ (DNA Sequencing).....83
4.3 การคัดเลือกเซลล์เพาะเลี้ยงที่เหมาะสมในการทดลอง.....85

บทที่ หน้า

4.4 การศึกษา promoter activity ของยีน SERT.....87
4.5 การศึกษาผลของ Dexamethasone ต่อ promoter activity ของยีน SERT.....92
4.6 การศึกษาผลของ β-Estradiol ต่อ promoter activity ของยีน SERT.....94

5 สรุป อภิปราย และวิจารณ์ผลการทดลอง.....96

รายการอ้างอิง.....106
ภาคผนวก.....141
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....146

สารบัญตาราง

ตาราง หน้า

2.1 แสดงการเปรียบเทียบลำดับกรดอะมิโน (sequence homology) ของตัวดูดกลับซีโรโทนิน (serotonin transporter proteins) ในสิ่งมีชีวิตหลายสายพันธุ์กับมนุษย์ (human SERT).....19
2.2 แสดงการศึกษาถึงการกระจายของจีโนไทป์และความถี่อัลลีลในเชื้อชาติต่างๆ.....23
2.3 สรุปการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับแบบแผนลักษณะทางบุคลิกภาพ.....26
2.4 สรุปการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับโรคอารมณ์แปรปรวน.....31
2.5 สรุปการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับอาการซึมเศร้า.....33
2.6 สรุปการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับการฆ่าตัวตาย.....39
2.7 สรุปการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา SSRIs ในโรคซึมเศร้า (Major Depression).....52
3.1 แสดง primers จำเพาะที่ใช้สำหรับตรวจสอบการแสดงออกของยีนต่างๆ.....78
4.1 แสดงผลการตรวจสอบการแสดงออกของยีน.....86

สารบัญภาพ

ภาพประกอบ หน้า

2.1 แสดงโครงสร้างของซีโรโทนิน....9

2.2 แสดงเมแทบอลิซึมของทริปโตแฟน (tryptophan) ในร่างกาย....10

2.3 แสดงขั้นตอนในการสังเคราะห์และการสลายซีโรโทนิน....11

2.4 แสดงการขนส่งสารซีโรโทนินผ่านตัวขนส่งบนผิวของถุง (vesicle-associated transporter, VAT) และตัวดูดกลับซีโรโทนิน (serotonin transporter, SERT)....15

2.5 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนิน (Serotonergic Pathway) ตั้งแต่การสร้าง การเก็บสะสม การนำกลับ และการสลายซีโรโทนิน....15

2.6 แสดงลักษณะ 12 hydrophobic transmembrane (TM) domains ของตัวดูดกลับซีโรโทนิน....16

2.7 แสดงกลไกการทำงานของตัวดูดกลับซีโรโทนิน....17

2.8 แสดงตำแหน่งของ SLC6A4 locus บนโครโมโซมคู่ที่ 17....18

2.9 แสดงตำแหน่งต่างๆของความหลากหลายของยีน hSERT (SLC6A4) ทั้งในส่วนของ coding และ noncoding region....20

2.10 แสดงลักษณะของความหลากหลายชนิด 5-HTTLPR แบบ L และ S อัลลีล....21

2.11 แสดงกลไกต่างๆของยาในการรักษาโรคที่เกิดจากความผิดปกติของกลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนิน....51

2.12 แสดงโครงสร้าง cyclopentanoperhydrophenanthrene ring ของ pregnenolone....54

2.13 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroidogenesis)....55

2.14 แสดงโครงสร้างของตัวรับสัญญาณสเตียรอยด์ฮอร์โมน....57

2.15 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของสเตียรอยด์ฮอร์โมน....57

2.16 แสดงโครงสร้างของ cortisol....58

2.17 แสดงโครงสร้างของ dexamethasone....58

2.18 แสดงโครงสร้างของ estriol....60

2.19 แสดงโครงสร้างของ estradiol....60

2.20 แสดงโครงสร้างของ estrone....60

ภาพประกอบ หน้า

3.1 แสดงลักษณะของชิ้นส่วนของดีเอ็นเอสำหรับโคลน....71
3.2 แสดงลักษณะของ pGEM®-T Easy Vector....71
3.3 แสดงลักษณะของ promoterless luciferase expression vector pGL3....72
3.4 แสดงลักษณะของ Co-transfected pRL-CMV Vector....80
4.1 แสดงผลการวิเคราะห์ความหลากหลายของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR ที่มีลักษณะของจีโนไทป์ประเภท S/S และ L/L บนเจลอกาโรส....82
4.2 แสดงผลการวิเคราะห์ความหลากหลายของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR ที่มีลักษณะของจีโนไทป์ประเภท S/XL และ L/XL บนเจลอกาโรส....83
4.3 แสดงผลการวิเคราะห์ลำดับเบสด้วยวิธี Jotan Hein Method ในโปรแกรม MegAlign....84
4.4 แสดงผลการวิเคราะห์ Transcription Factor ด้วยโปรแกรม TFSEARCH....85
4.5 แสดงแผนภาพของยีน SERT ในส่วน promoter และลักษณะของชิ้นส่วนของดีเอ็นเอ ที่ใช้ในการทดลอง (plasmid constructs)....87
4.6 แสดง promoter activity ของยีน SERT ที่มีความหลากหลายของยีนชนิด 5-HTTLPR ในเซลล์ SW480....88
4.7 แสดง promoter activity ของยีน SERT ที่มีความหลากหลายของยีนชนิด 5-HTTLPR ในเซลล์ HT-29....90
4.8 แสดงผลของ Dexamethasone ต่อ promoter activity ของยีน SERT ที่มี ความหลากหลายของยีนชนิด 5-HTTLPR ในเซลล์ SW480....92
4.9 แสดงผลของ β-Estradiol ต่อ promoter activity ของยีน SERT ที่มี ความหลากหลายของยีนชนิด 5-HTTLPR ในเซลล์ SW480....94
4.10 แสดงแผนภาพกลไกที่เป็นไปได้ (proposed mechanism) ของความสัมพันธ์ระหว่าง ฮอร์โมน Estrogen และซีโรโทนินกับโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่....103