โรคซึมเศร้าเป็นปัญหาสุขภาพที่ทวีความรุนแรงมากขึ้นเรื่อยๆ และมีหลักฐานแสดงว่า Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) มีผลต่อการทำงานของระบบ Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (HPA) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีการแสดงออกของยีน ACE ที่สูงกว่าปกติ คณะผู้วิจัยมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาบทบาทของกลไกระดับเหนือพันธุกรรมและพันธุกรรมในการควบคุมการแสดงออกของยีน ACE ต่อการเกิดโรคซึมเศร้าในมนุษย์ โดยแบ่งเป็น 3 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 ศึกษากลไกระดับเหนือพันธุกรรม โดยวิเคราะห์รูปแบบการเกิด DNA methylation ในท่อนโปรโมเตอร์ของยีน ACE ที่มีลำดับเบส C^{m}CWGG ณ ตำแหน่ง -122 และ-316 ในเซลล์มนุษย์เพาะเลี้ยง 6 ชนิด ด้วยเทคนิค methylation-sensitive isoschizomers ส่วนที่ 2 ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง SNPs (-240A/T, -93T/C) และโรคซึมเศร้าในคนไทย โดยการวิเคราะห์แบบ case-control ประกอบด้วยกลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 187 ราย และกลุ่มผู้ที่มีสุขภาพดี 207 ราย ด้วยเทคนิค PCR-RFLP ส่วนที่ 3 ศึกษาบทบาทของ SNPs ของยีน ACE ณ ตำแหน่ง -93 T/C ต่อการควบคุมการแสดงออกของยีน ACE ในเซลล์เพาะเลี้ยง 3 ชนิด ด้วยเทคนิค functional reporter gene assays ผลการศึกษาพบว่า การเกิด hypermethylation ที่ตำแหน่ง -316 บนโปรโมเตอร์ของยีน ACE สัมพันธ์กับการแสดงออกที่ลดลงของยีน ACE ส่วนผลของความสัมพันธ์ระหว่าง SNPs ของยีน ACE และโรคซึมเศร้า เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบความถี่อัลลีลระหว่างทั้งสองกลุ่ม พบว่า เฉพาะกรณีของ -240 A/T ที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.040, OR = 0.702, CI = 0.508 - 0.971) และผลการศึกษา promoter activity ของยีน ACE ที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน ณ ตำแหน่ง -93 แบบอัลลีล T และอัลลีล C ในเซลล์ HEK293 และ SH-SY5Y พบว่าอัลลีล T ส่งผลให้มีการแสดงออกที่สูงกว่าอัลลีล C ประมาณ 2 และ 4 เท่า ตามลำดับ ดังนั้น การศึกษานี้สะท้อนให้เห็นว่ากลไกระดับเหนือพันธุกรรมและพันธุกรรมมีผลต่อการควบคุมการแสดงออกของยีน ACE และการเกิดโรคในมนุษย์

Angiotensin-converting enzyme (ACE) has been evident to influence the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system, which shows hyperactivity in the majority of patients with major depressive disorder (MDD), an increasing public health concern worldwide. This study aimed at determining epigenetic and genetic mechanisms for regulation of the ACE gene expression. This study was divided into 3 following parts: 1) study of pattern DNA methylation $C^{m}CWGG$ for ACE gene at -122 and -316 in 6 human cell lines was performed using a methylation-sensitive isoschizomers technique, 2) case-control association study between two SNPs (-240A/T and -93T/C) of the ACE gene promoter and MDD in northeastern Thais was conducted using a PCR-RFLP technique to genotype 187 unrelated patients with MDD (44.89±12.92 years) and 207 unrelated healthy controls (41.34±9.76 years), 3) functional study of -93T/C SNP in 2 cell lines (HEK293 and SH-SY5Y) was carried out using a reporter gene assay. We found that hypermethylation at -316 was correlated with the reduced ACE gene expression. A significant difference in allele frequencies was found only in case of the -240A/T SNP. The presence of -240A allele of ACE was associated with a decreased risk for MDD (P = 0.040, OR = 0.702, 95% CI = 0.508 - 0.971). With regard to the functional assay of the -93T/C SNP, we found T allele resulted in 2- and 4-fold higher transcriptional efficiency than that of C allele in HEK293 and SH-SY5Y, respectively.