
เทโลเมียร์/เทโลเมอเรส เพื่อสุขภาพ

ตรีทิพย์ รัตนวรชัย

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ อ.คลองหลวง จ.ปทุมธานี 12120

เทโลเมียร์ (Telomere)

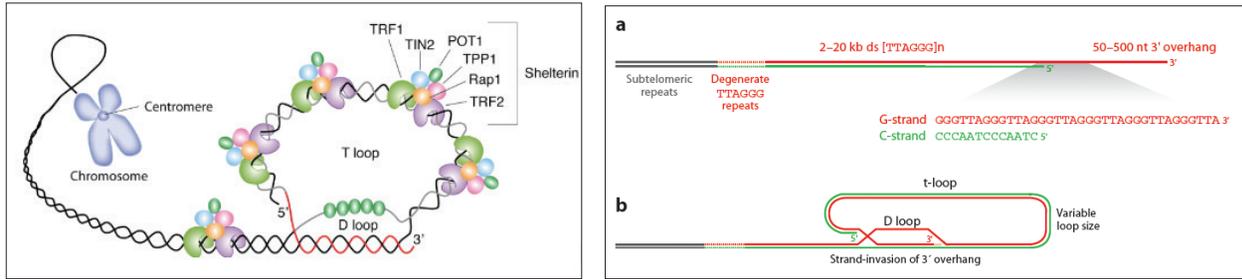
สัตว์ชั้นสูง (eukaryotic cells) มีดีเอ็นเอเป็นสารพันธุกรรมที่ประกอบด้วยโพลีนิวคลีโอไทด์สองสายพันกันเป็นเกลียวมีลักษณะเป็นเส้นตรง (linear double-stranded DNA) มีส่วนปลายสองด้านที่เรียกว่าเทโลเมียร์ ส่วนสัตว์ชั้นต่ำ (prokaryotic cells) เช่น แบคทีเรีย ดีเอ็นเอมีลักษณะเป็นโพลีนิวคลีโอไทด์สองสายพันกันเป็นเกลียวเชื่อมต่อกันเป็นวงกลม (circular double-stranded DNA) จึงไม่มีปลายเทโลเมียร์ ซึ่งปลายเทโลเมียร์ของสิ่งมีชีวิตชั้นสูงนี้ มีลักษณะเฉพาะที่คล้ายกันไม่ว่าจะเป็นสิ่งมีชีวิตชนิดใด คือจะประกอบด้วยโพลีนิวคลีโอไทด์สองสาย สายหนึ่งจะมีลำดับเบสจากปลาย 5' ไปยังปลาย 3' อีกสายหนึ่งจะมีลำดับเบสอยู่ในทิศทางตรงข้าม (antiparallel) จากปลาย 3' ไปยังปลาย 5' สายที่ลำดับเบสเรียงจาก 5' ไป 3' นั้นจะมีชุดของลำดับเบสที่มีคู่เบส GT อยู่มาก มีความยาวประมาณ 6-8 คู่เบส อยู่เป็นชุดๆ ต่อเนื่องกัน (tandem GT-rich repeats) ชุดลำดับเบสของโปรโตซัวเตตระไฮมีนา เทอร์โมไฟล์ (*Tetrahymena thermophile*) คือ 5'-TTGGGG-3' ของยีสต์แซคคาโรไมเซทีส ซีรีวิลีเอ (*Saccharomyces cerevisiae*) คือ 5'-TGGG-3' และของมนุษย์ คือ 5'-TTAGGG-3' สำหรับเทโลเมียร์ของมนุษย์ มีชุดลำดับเบสนี้ยาวประมาณ 300-8,000 ชุด (2-20 กิโลเบส) มีปลาย 3' ยื่นยาวออกมาประมาณ 50-500 นิวคลีโอไทด์ (ภาพที่ 1) บริเวณปลายเทโลเมียร์จะมีการม้วนเป็นวงเพื่อเก็บส่วนปลายไว้ภายในปลาย 3' เก็บในรูป Displacement loop (D-loop) ซ่อนอยู่ในวงใหญ่ของปลาย 5' ที่ม้วนเก็บในรูป Telomere-loop (T-loop) และมีกลุ่มโปรตีนที่เรียกว่าเชลเตอร์น (Shelterin) ที่มีองค์ประกอบย่อยเป็นโปรตีนหลายชนิดมารวมกันเข้ามาเกาะตลอดปลายสายดีเอ็นเอ ลักษณะที่มีโปรตีนเหล่านี้ช่วยป้องกันอันตรายจากการย่อยสลายปลายดีเอ็นเอด้วยเอนไซม์เอกโซนิวคลีเอส (exonuclease) ซึ่งจะเข้ามากำจัดปลายดีเอ็นเอสายคู่ที่มีการฉีกขาด (double-stranded DNA breaks)

Corresponding author E-mail: treetip2000@gmail.com

Received: 7 October 2019

Revised: 4 February 2020

Accepted: 1 June 2020



ภาพที่ 1 ลักษณะของปลายเทโลเมียร์ที่มีการม้วนเก็บปลายในรูป D-loop และ T-loop ที่มา (<https://nhsjs.com/2016/role-of-telomeres-in-aging/> login 6/10/2562)

ประวัติการศึกษาเทโลเมียร์/เทโลเมอเรส

ในปี คศ 1926 Professor Dr. Hermann J. Muller นักพันธุศาสตร์ชาวอเมริกันของมหาวิทยาลัยโคลัมเบีย ได้ศึกษาและตั้งสมมุติฐานว่าส่วนปลายโครโมโซมมีความสำคัญในการปกป้องเซลล์ โดยศึกษาการกลายพันธุ์ของแมลงหวี่ (*Drosophila melanogaster*) พบว่าเมื่อให้แมลงหวี่รับรังสีเอกซ์ ซึ่งโดยทั่วไปจะสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ของสายดีเอ็นเอด้วยการทำให้ดีเอ็นเอเกิดการแตกหักและมีการเชื่อมต่อที่ผิดพลาดทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลำดับเบสของดีเอ็นเอ นำไปสู่การกลายพันธุ์ แต่ผลงานวิจัยพบว่าบริเวณปลายของโครโมโซมนั้นจะไม่มีอาการกลายพันธุ์เกิดขึ้น เป็นที่มาของการเรียกส่วนนี้ว่าปลายเทโลเมียร์และคาดว่าจะต้องเป็นส่วนปกป้องอันตรายให้กับสายดีเอ็นเอได้ (Professor Dr. Hermann J. Muller ได้รับรางวัลโนเบลด้านสรีรวิทยา หรือการแพทย์ ปี คศ 1946)⁽¹⁾

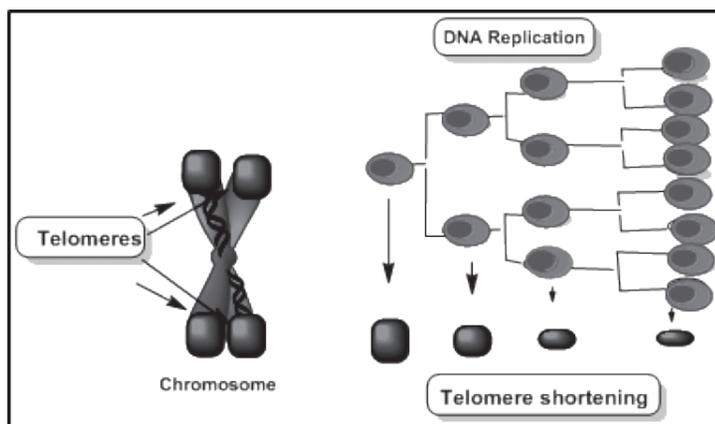
ในช่วงเวลาเดียวกัน Professor Dr. Barbara McClintock นักวิจัยพันธุศาสตร์ทำงานที่มหาวิทยาลัยมิสซูรี ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ศึกษาโครโมโซมของข้าวโพด (maize) ที่ได้รับรังสีเอกซ์พบว่าโครโมโซมเกิดการแตกหักและส่วนที่แตกหักกลับมาเชื่อมกันใหม่ได้ (breakage-fusion-bridge cycle)⁽²⁾ แสดงว่าเกิดกระบวนการเชื่อมต่อที่เรียกว่ารีคอมบิเนชัน (recombination) และพบว่าบริเวณส่วนปลายเทโลเมียร์ไม่ได้เข้าร่วมเชื่อมหรือตัดต่อเมื่อมีการแตกหักนี้แต่อย่างใด ซึ่งให้ผลทำนองเดียวกันกับการศึกษาของ Professor Dr. Hermann J. Muller ดังนั้นจึงเป็นข้อมูลสนับสนุนว่าปลายของโครโมโซมที่เรียกว่าเทโลเมียร์นี้มีความสำคัญเปรียบเหมือนปลอกหุ้มดีเอ็นเอภายในไม่ให้เกิดการแตกหักได้ นอกจากนี้ Professor Dr. Barbara McClintock ยังพบว่าเมื่อนำสายดีเอ็นเอที่ท่อนปลายขาดหายไป นำไปเลี้ยงในสภาวะที่เหมาะสม สามารถต่อสายตัวเองได้แต่ยังไม่ทราบว่าเป็นเพราะเหตุใด

ในปี คศ 1981 Professor Dr. Elizabeth H. Blackburn ได้ศึกษาส่วนปลายของโครโมโซมของโปรโตซัว *Tetrahymena thermophile* ซึ่งเป็นสัตว์เซลล์เดียวที่มีซีเลียรอบตัวและพบมากตามบึงน้ำต่าง ๆ มีโครโมโซมเป็นเส้นตรงเล็ก ๆ จำนวนมากกว่า 20,000 แห่ง ซึ่งเหมาะกับการศึกษาเทโลเมียร์ จากการศึกษาพบว่าเทโลเมียร์ของโปรโตซัวนี้มีชุดลำดับเบสเป็น 5'-TTGGGG-3' ประมาณ 500 นิวคลีโอไทด์⁽³⁾ ต่อมาได้ทำงานร่วมกับ Prof. Dr. Carol Greider และ Prof. Dr. Jack W. Szostak พบว่า เมื่อนำท่อนเทโลเมียร์ของ *Tetrahymena thermophile* ใส่ในพลาสมิดและนำพลาสมิดนั้นใส่ในยีสต์ (*Saccharomyces cerevisiae*) ยีสต์สามารถต่อสายยาวเทโลเมียร์ของ *Tetrahymena thermophile* ได้ แต่สายยาวที่ต่อออกมาได้กลับเป็นรหัสเทโลเมียร์ของยีสต์เองคือ TTGGG ไม่ใช่ TTGGGG ของ *Tetrahymena*⁽⁴⁾ ภายหลังสามารถสกัดแยกสารสกัดจำเพาะชนิดหนึ่งจาก *Tetrahymena* เมื่อนำไปทดสอบกับยีสต์ที่มีท่อนเทโลเมียร์ของ *Tetrahymena* อยู่ภายใน พบว่าท่อนเทโลเมียร์สามารถต่อสายให้ยาวขึ้นโดยได้ท่อนปลายเป็นเทโลเมียร์ของ *Tetrahymena* ได้ แสดงว่าต้องอาศัยสารสกัดนั้นจากตัวเจ้าของจึงจะได้ปลายเทโลเมียร์ของตัวเอง ตั้งชื่อสารสกัดนั้นว่าเอนไซม์เทโลเมอเรส (telomerase)⁽⁵⁾ เอนไซม์นี้เป็น

โรโบโซม คือมีองค์ประกอบเป็นอาร์เอ็นเอรวมกับโปรตีน (ribonucleoprotein) ปัจจุบันการศึกษาเรื่องของเทโลเมียร์และเทโลเมอเรสได้เพิ่มขึ้นมากมายและนำมาประยุกต์ใช้ให้ประโยชน์หลายด้าน นักวิทยาศาสตร์ทั้งสามท่านได้รับรางวัลโนเบลด้านสรีรวิทยาหรือการแพทย์ในปี 2009 ในการค้นพบการทำงานของเอนไซม์เทโลเมอเรสและการนำมาประยุกต์ใช้ประโยชน์

ความสำคัญและกลไกการทำงานของเทโลเมอเรส

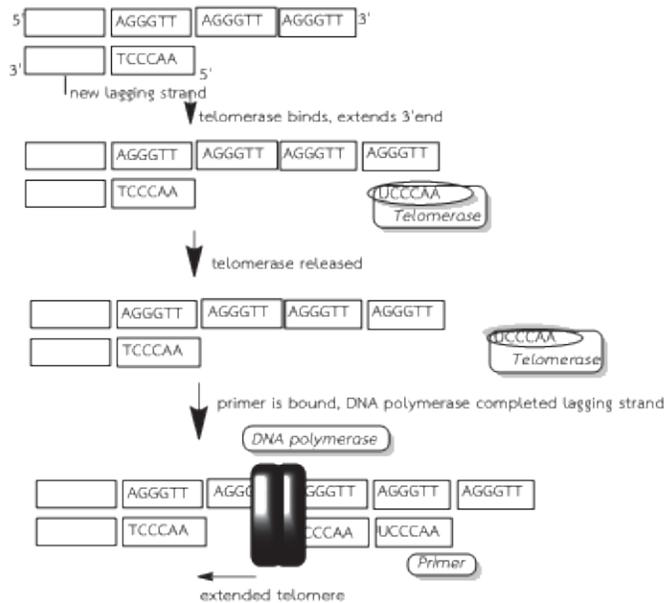
เอนไซม์เทโลเมอเรสมีความสำคัญต่อสิ่งมีชีวิต ทำให้สิ่งมีชีวิตสามารถถ่ายทอดดีเอ็นเอไปยังรุ่นลูกหลานได้อย่างถูกต้องครบถ้วน หลักการสำคัญคือ เมื่อเซลล์มีการแบ่งตัวเพื่อเพิ่มจำนวนเป็นสองเท่า นั้น ดีเอ็นเอจะต้องสามารถจำลองตัวเองเพิ่มขึ้นสองเท่าได้เช่นกัน ประเด็นสำคัญ คือ การสังเคราะห์ดีเอ็นเอสายใหม่ทุกครั้งจะมีการสร้างสายเริ่มต้นของดีเอ็นเอเป็นอาร์เอ็นเอก่อนเสมอ ในที่สุดจะมีเอนไซม์ที่ทำหน้าที่จำเพาะในการตัดสายอาร์เอ็นเอที่ปนอยู่ออกไปและต่อสายดีเอ็นเอใหม่ขึ้นมาแทน แต่หากอาร์เอ็นเอที่ตัดออกไปเป็นส่วนที่อยู่ปลายสุดแล้ว ด้วยกลไกของเอนไซม์จำเพาะในการเติมสายดีเอ็นเอ ทำให้ปลายดีเอ็นเอด้าน 5 จะไม่สามารถต่อสายดีเอ็นเอเข้ามาแทนได้ ดังนั้นก่อนดีเอ็นเอนี้จะสั้นกว่าเดิม ในขณะที่ดีเอ็นเอสายแม่แบบจะยาวกว่าและเป็นสายเดี่ยว ยื่นยาวออกมา (overhang) และเนื่องจากลักษณะที่อยู่เป็นสายเดี่ยวจึงไม่เสถียร ในที่สุดดีเอ็นเอจะสั้นลงทุกครั้งที่มีการจำลองตัวเอง นั่นคือมีปลายเทโลเมียร์สั้นลง การมีเอนไซม์เทโลเมอเรสจึงช่วยไม่ให้ดีเอ็นเอสั้นลง (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 การจำลองตัวเองของดีเอ็นเอทุกครั้งทำให้ปลายเทโลเมียร์สั้นลงทุกครั้ง ดัดแปลงจาก <https://www.tasciences.com/what-is-a-telomere.html> login 6/10/2562

การทำงานของเทโลเมอเรสเริ่มโดยใช้ส่วนของอาร์เอ็นเอบนเอนไซม์เทโลเมอเรสที่มีเบสเข้ากับเบสบนปลายเทโลเมียร์ได้พอดี เช่น ปลายเทโลเมียร์เป็น TTGGGA จะมีอาร์เอ็นเอเป็น AACCCU โดยอาร์เอ็นเอนี้จะใช้เป็นแม่แบบให้มีการต่อสายดีเอ็นเอจากปลาย 3'-OH ของสายดีเอ็นเอที่ค้างอยู่ (Primer) ทำให้ได้สายดีเอ็นเอที่ปลาย 3' ยาวขึ้นอีก (ภาพที่ 3) หลังจากนั้นเข้าสู่กระบวนการจำลองตัวเองตามปกติได้สายดีเอ็นเอที่ยาวขึ้น เทโลเมอเรสจึงมีความสำคัญมากในการรักษาความยาวของดีเอ็นเอไม่ให้สั้นลง โดยเอนไซม์นี้จะมีและทำงานในเซลล์สืบพันธุ์ (gametes), เซลล์ต้นกำเนิด และเซลล์ร่างกายบางชนิด เช่น เซลล์ร่างกาย เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ การมีเทโลเมอเรสในเซลล์สืบพันธุ์ทำให้ข้อมูลของดีเอ็นเอที่ใช้ในการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นไปอย่างถูกต้อง หรือมีในเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ทำให้มีการสร้างระบบภูมิคุ้มกันให้แก่ร่างกายต่อเนื่อง แต่เทโลเมอเรสมีและทำงานน้อยมากในเซลล์ร่างกายทั่วไป เช่น เซลล์อิมพีทีเลียล และเซลล์ไฟโบรบลาสต์ ซึ่งทำให้ดีเอ็นเอสั้นลงและเข้าสู่กระบวนการชราภาพ ความยาวของเทโลเมียร์ในเซลล์สืบพันธุ์ของมนุษย์โดยประมาณ คือ 9-17 กิโลเบส เทโลเมียร์ของเซลล์ร่างกายยาวประมาณ 5-15 กิโลเบส ในขณะที่เซลล์ที่ชราภาพหยุดการแบ่งตัว (cell senescence) มีความยาวเทโลเมียร์ประมาณ 2 กิโลเบส

อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันพบว่าการคงไว้ของความยาวเทโลเมียร์ยังมีกระบวนการอื่นนอกจากเทโลเมอเรส มาเกี่ยวข้องเรียกกระบวนการนี้ว่า alternative lengthening of telomeres (ALT) กรณีที่ไม่มีเทโลเมอเรส สายดีเอ็นเอยังคงมีการต่อให้ยาวได้ด้วยการเกิดรีคอมบินเนชันกับสายดีเอ็นเอข้างเคียงที่มีอยู่ได้ (อาจเป็นของโครโมโซมแท่งอื่น) ทำให้มีเทโลเมียร์ยาวได้เช่นกัน ซึ่งยังต้องมีการศึกษาวิจัยเพื่อความชัดเจนต่อไป



ภาพที่ 3 การทำงานของเทโลเมอเรส ที่มี RNA ใช้เป็นสายแม่แบบ ช่วยสร้างสายดีเอ็นเอที่ปลาย 3' ให้ยาวขึ้นและทำให้สร้างสายคู่ของดีเอ็นเอให้สมบูรณ์ในที่สุด⁽⁶⁾

เอนไซม์เทโลเมอเรสและการสั้นลงของโครโมโซม

จากการศึกษาพบว่าเมื่อเซลล์มีอายุมากขึ้นเทโลเมียร์จะสั้นลง เด็กแรกคลอดมีความยาวเทโลเมียร์ประมาณ 10.8 กิโลเบส ส่วนคนที่อายุประมาณ 95 ปี จะมีเทโลเมียร์ประมาณ 6-7 กิโลเบส การที่ปลายเทโลเมียร์สั้นลง หากสั้นจนถึงจุดวิกฤต (critical point) คือ ไม่มี T-loop จะเหมือนกับสายดีเอ็นเอมีการขาดของโพลีนิวคลีโอไทด์ทั้งสองสาย ซึ่งหากเป็นเช่นนั้นก็จะมีการซ่อมแซมโดยเอาปลายที่ขาดมาต่อกันเอง (end to end fusion) ซึ่งทำให้โครโมโซมเกิดความไม่เสถียร ทำให้เซลล์เกิดการชราภาพและหยุดแบ่งตัว (cellular senescence)

โดยสรุปการที่ปลายเทโลเมียร์สั้นลงเกิดผลกระทบสำคัญหลายประการได้แก่

1. การขาดหายไปของข้อมูลส่วนปลายเทโลเมียร์ (telomere erosion) ทำให้ปลายของโครโมโซมไม่มีปลอกเทโลเมียร์หุ้ม ข้อมูลของสายดีเอ็นเออาจขาดหายหรือย้ายที่ ซึ่งย่อมมีผลต่อข้อมูลทางพันธุกรรมที่อาจเปลี่ยนไปได้
2. การขาดหายไปของเทโลเมียร์หรือเทโลเมียร์ที่สั้นลงมาก ๆ จะทำให้ส่วนปลายของโครโมโซมมีลักษณะคล้ายกับปลายของดีเอ็นเอที่ขาดออกแบบที่เรียกว่ามีการขาดทั้งสองสายของซิสเตอร์โครมาติดของโครโมโซม (double-stranded breaks) ลักษณะเช่นนี้จะทำให้เกิดความผิดพลาดหลายประการเช่น

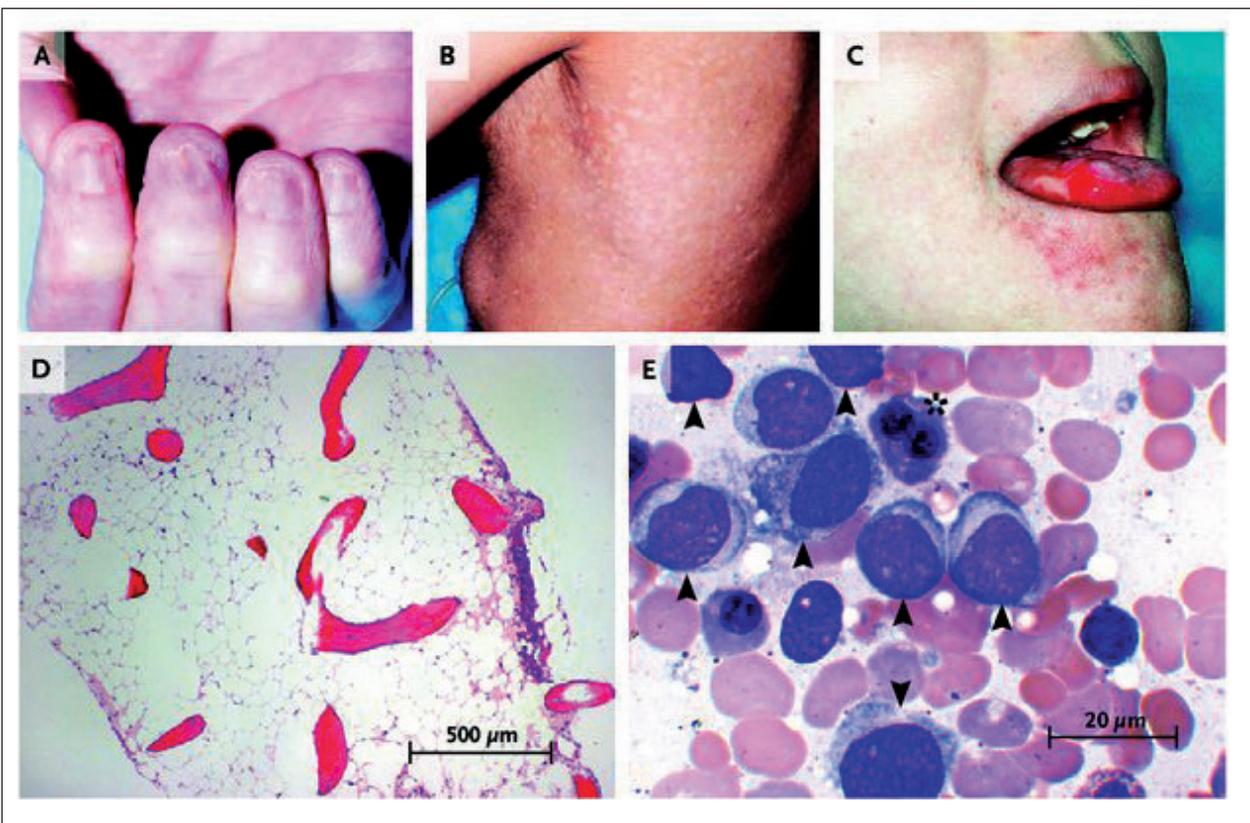
2.1 การเกิดเป็นลักษณะที่คล้ายกับ double-stranded breaks อาจเป็นสื่อทำให้เซลล์เข้าใจผิดคิดว่าเกิดการบาดเจ็บจริงและจึงเกิดกระบวนการต่อเนื่องกระตุ้นเซลล์ตอบสนองต่อการบาดเจ็บ (DNA damage response) เช่น มีการหลั่งไซโตไคน์หลายชนิดตอบสนองให้เกิดกระบวนการอักเสบตามมา

2.2 กรณีที่เกิดลักษณะคล้ายกับ double-stranded break ทำให้เกิดลักษณะปลายเหนียวและเอาส่วนปลายเหนียวนี้มาต่อกันเอง (end to end fusion) ซึ่งลักษณะเช่นนี้เมื่อเซลล์มีการแบ่งตัว จะทำให้เกิดการดึงแยกกัน

และขาดออกจากกันแบบไม่ถูกต้อง บางเซลล์ได้โครโมโซมมีส่วนเกินหรือบางเซลล์มีส่วนขาด ทำให้ดีเอ็นเอและโครโมโซมมีลักษณะที่ไม่เสถียรและเกิดความผิดปกติต่อไป

โรคและพยาธิสภาพที่เกี่ยวข้องกับการหดสั้นของเทโลเมียร์⁽⁷⁾ (ภาพที่ 4) ได้แก่

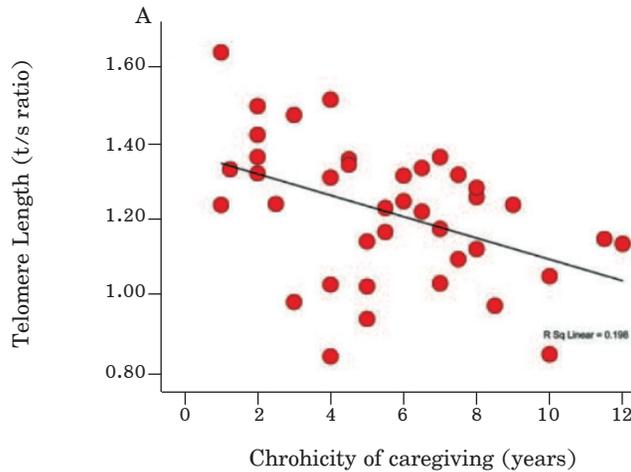
1. โรคคิสเคอราโตซิสแต่กำเนิด (Dyskeratosis congenita) ประกอบด้วยลักษณะเล็บที่ไม่สมบูรณ์ (nail dystrophy) เกิดเม็ดสีเข้มขึ้นหรือจางลงที่ผิวหนัง (hyper or hypopigmentation) และเกิดฝ้าขาวในปากที่เรียกว่าลิวโคพลาเคีย (leukoplakia)
2. เม็ดโลหิตจางแบบอะพลาสติก (Aplastic anemia) เม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือดผิดปกติ
3. มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ชนิด Chronic lymphocytic leukemia: CLL และชนิด Acute myelocytic leukemia; AML



ภาพที่ 4 Dyskeratosis congenita (A: nail dystrophy, B: hyper/hypopigmentation, C: leukoplakia), D: Aplastic anemia, E: Acute myeloid leukemia⁽⁷⁾

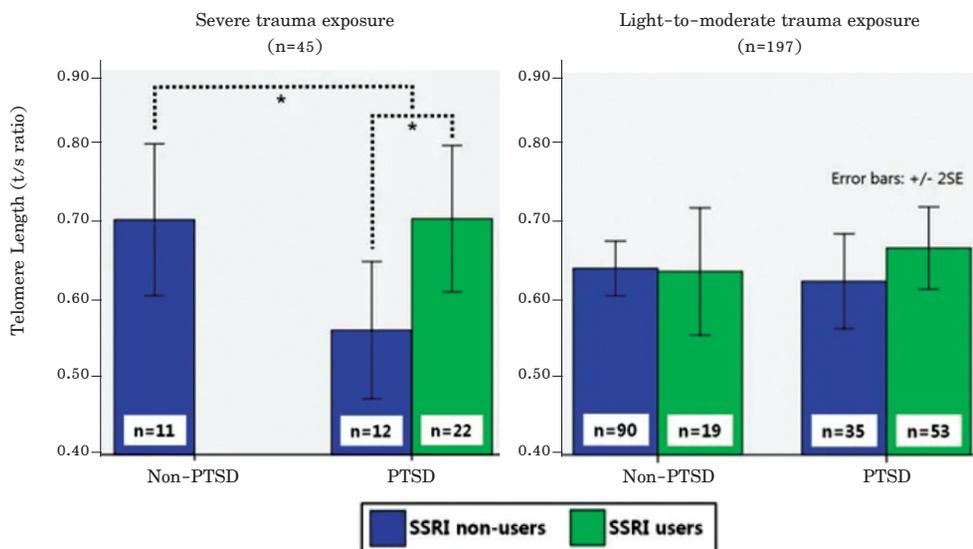
การศึกษาความสัมพันธ์ของการหดสั้นของเทโลเมียร์ต่อสุขภาพกายและใจ

ได้มีการศึกษากลุ่มผู้ที่ได้รับความเครียดเป็นประจำ⁽⁸⁾ กล่าวคือ หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนที่เป็นมารดาผู้มีบุตรสุขภาพดีจำนวน 19 คน และมารดาผู้มีบุตรป่วยเรื้อรัง จำนวน 39 คน พบเทโลเมียร์ของมารดาที่ดูแลบุตรป่วยมีเทโลเมียร์สั้นลงแปรผันตามระยะเวลาที่ดูแล (ภาพที่ 5)



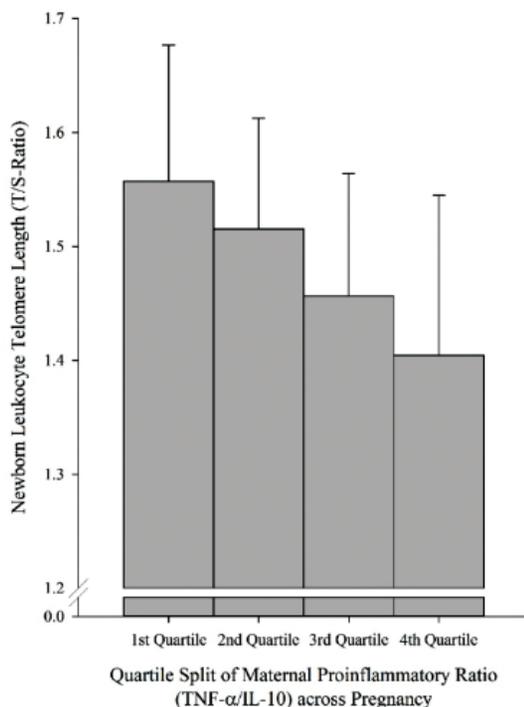
ภาพที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างความยาวของเทโลเมียร์กับกลุ่มผู้ได้รับความเครียดจากการดูแลผู้ป่วย⁽⁸⁾

นอกจากนี้ผลการศึกษากลุ่มคนผู้ดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อมซึ่งเป็นหญิงวัยหมดประจำเดือน 14 คน และกลุ่มควบคุม 15 คน พบว่าผู้ดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อมมีระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลสูงเพิ่มขึ้น แสดงถึงมีความเครียดเพิ่มขึ้น และมีความยาวของเทโลเมียร์สั้นลงตามระยะเวลาที่ใช้ดูแลผู้ป่วย⁽⁹⁾ และยังมีรายงานผลการศึกษาในเด็กที่ถูกล่วงละเมิดทางเพศหรือได้รับการทรมานทางใจในวัยเด็ก ส่งผลถึงความเครียดมีความสัมพันธ์กับการลดลงของความยาวเทโลเมียร์และแปรผันตรงกับระดับไซโตไคน์ที่บ่งชี้กระบวนการอักเสบ คือ ระดับ IL-6 และ TNF- α ⁽¹⁰⁾ โดยข้อมูลนี้ตรงกับการศึกษาในเด็กที่ได้รับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในอดีตส่งผลให้เทโลเมียร์สั้นลง⁽¹¹⁾ สอดคล้องกับผลการศึกษาความสัมพันธ์ของความยาวของเทโลเมียร์ของทหารผ่านศึกของประเทศเกาหลีใต้ที่ได้พบเหตุการณ์ที่มีความรุนแรงอย่างมากในอดีตส่งผลให้ความยาวเทโลเมียร์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อกลุ่มนี้ได้รับยาลดการซึมเศร้า (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) พบว่ามีความยาวของเทโลเมียร์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลุ่มที่ได้พบเหตุการณ์ที่มีความรุนแรงน้อยหรือปานกลาง ไม่ส่งผลเปลี่ยนแปลงความยาวของเทโลเมียร์อย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มนี้เมื่อได้รับยา SSRI มีแนวโน้มที่มีความยาวเทโลเมียร์เพิ่มขึ้นเล็กน้อย (ภาพที่ 6)⁽¹²⁾



ภาพที่ 6 ความสัมพันธ์ระหว่างความยาวของเทโลเมียร์กับกลุ่มทหารผ่านศึกที่พบความเครียดที่รุนแรงมากและรุนแรงปานกลาง และผลจากการได้รับยาลดซึมเศร้า⁽¹²⁾

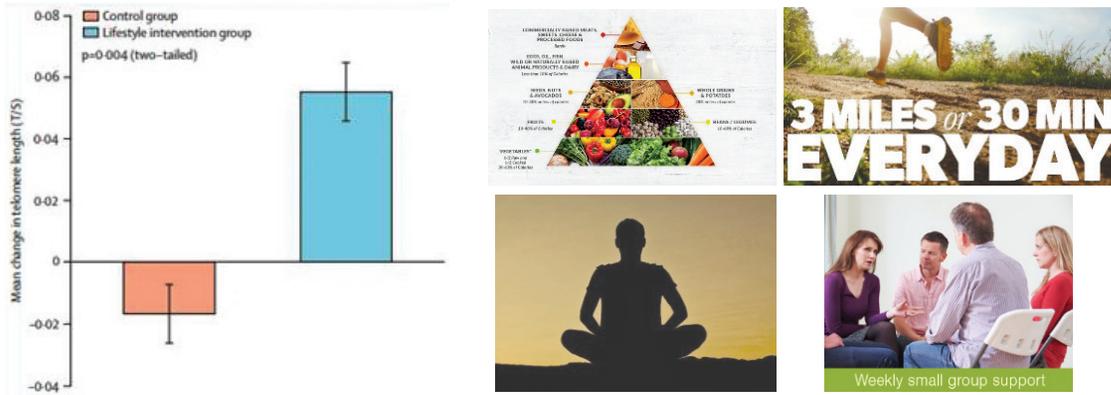
ในมารดาที่สูบบุหรี่หรือสิ่งเสพติดขณะตั้งครรภ์ทำให้มีสัดส่วนของ TNF α (proinflammatory cytokine) /Interleukin-10 (anti-inflammatory cytokine) สูงขึ้น ความยาวของเทโลเมียร์ของเด็กแรกเกิดที่วัดในรูปของ T/S ratio (ค่าเทโลเมียร์ที่คิดเทียบกับเทโลเมียร์ของกลุ่มประชาชนตัวอย่างที่มีอายุกลุ่มเดียวกับกลุ่มที่ทดสอบ เป็นการเทียบเพื่อให้ได้ค่าที่เป็นมาตรฐานมากขึ้น) ได้ค่า T/S ratio สั้นลง (ภาพที่ 7) เป็นสัดส่วนผกผันกับ TNF α /IL-10 ratio⁽¹³⁾ นอกจากนี้ผู้ที่มีโรคหัวใจแบบ obstructive cardiomyopathy (HOCM) หรือแบบ non-obstructive cardiomyopathy (HNCM) ต่างก็มีความยาวของเทโลเมียร์สั้นลงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁴⁾



ภาพที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างความยาวของเทโลเมียร์กับกลุ่มเด็กแรกเกิดที่มารดาขณะตั้งครรภ์สูบบุหรี่หรือสิ่งเสพติด⁽¹³⁾

จากข้อมูลเหล่านี้ทำให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างความยาวของเทโลเมียร์ที่สั้นและผลเสียต่อสุขภาพ ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาวิธีการต่าง ๆ หลายรูปแบบที่จะทำให้ความยาวของเทโลเมียร์เพิ่มมากขึ้น โดยปรับให้ผู้ป่วยมีสุขภาพดีขึ้นและวัดจากความยาวของเทโลเมียร์

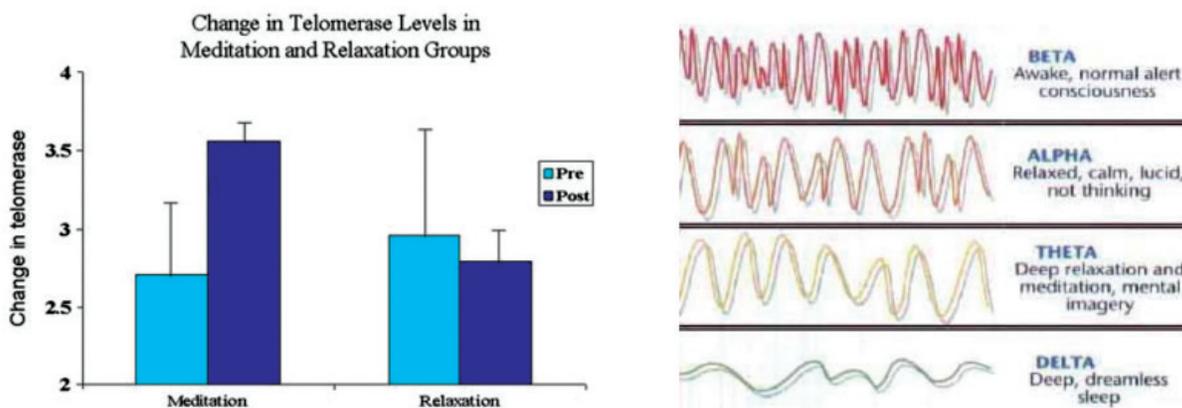
ผลการศึกษาในกลุ่มชายที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากที่ยังไม่รุนแรงโดยเปลี่ยนแปลงวิถีการดำเนินชีวิต ใน 4 ด้าน คือ ด้านอาหาร การออกกำลังกาย การควบคุมความเครียด และการมีพลังสนับสนุนจากสังคม เน้นรับประทานอาหารโปรตีนที่มาจากผัก รับประทานผลไม้ ผัก ถั่วที่ยังไม่ได้เปลี่ยนแปลงสภาพ ธัญพืชทั้งหลาย รวมถึงจำกัดปริมาณไขมัน ให้มีแคลอรีเพียง 10% ของแคลอรีทั้งหมด อาหารคาร์โบไฮเดรตชนิดเป็นเส้นใย มีการออกกำลังกายแบบแอโรบิค โดยเดิน 30 นาทีต่อวันเป็นเวลา 6 วันต่อสัปดาห์ ยืดตัวด้วยวิธีโยคะแบบเบา ๆ ฝึกลมหายใจ ฝึกสมาธิ ฝึกการผ่อนคลาย โดยใช้จินตภาพ เป็นเวลา 60 นาทีต่อวัน และจัดกลุ่มพูดคุย สนับสนุน เป็นเวลา 60 นาทีต่อสัปดาห์ แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม 25 คน และกลุ่มผู้ป่วย 10 คน ทำการศึกษาเป็นเวลา 5 ปีต่อเนื่องกัน (5-Year Life Style Intervention) ผลการศึกษา พบว่า กลุ่ม intervention มีระดับความยาวของเทโลเมียร์เพิ่มขึ้น ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีความยาวของเทโลเมียร์ลดลง (ภาพที่ 8)⁽¹⁵⁾



ภาพที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างความยาวของเทโลเมียร์กับการปรับเปลี่ยนวิถีดำรงชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไร้ท่อแบบไม่รุนแรง โดยใช้หลักสี่ประการคืออาหาร ออกกำลังกาย ทำสมาธิและการมีส่วนร่วมของสังคม⁽¹⁵⁾

นอกจากนี้ผลของการออกกำลังกายแบบทนทาน (endurance training) โดยการวิ่งหรือเดินที่ทำให้การเต้นของหัวใจ 60 ครั้งต่อนาที เป็นเวลา 45 นาที พบว่าช่วยเพิ่มความยาวของเทโลเมียร์และการทำงานของเอนไซม์เทโลเมอเรสได้ แต่การออกกำลังกายแบบออกแรงต้านด้วยเครื่องมือต่างๆ ที่ห้องออกกำลังกาย เช่น การยกน้ำหนักด้วยแขนและขาที่ห้องออกกำลังกาย ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงความยาวของเทโลเมียร์⁽¹⁶⁾

สำหรับการศึกษาในกลุ่มผู้ดูแลครอบครัวที่มีปัญหาสมองเสื่อม เมื่อใช้การดูแลโดยการทำสมาธิแบบโยคะที่เรียกว่า Yogic meditation (practicing Kirtan Kriya) เปรียบเทียบกับการฟังเพลงแบบผ่อนคลายเป็นเวลา 12 นาทีต่อวัน รวม 8 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ทำสมาธิ มีความยาวของเทโลเมียร์เพิ่มขึ้น ในขณะที่กลุ่มฟังเพลงผ่อนคลายมีความยาวของเทโลเมียร์ลดลงเล็กน้อย (ภาพที่ 9) และพบว่าผู้ที่ทำสมาธิจะมีคลื่นสมองที่สงบอยู่ในระดับ theta wave (5-8 Hz) ในขณะที่คลื่นสมองของผู้ที่ผ่อนคลายจะอยู่ในระดับ alpha wave (9-14 Hz) และคลื่นสมองผู้ที่อยู่ในชีวิตปกติจะอยู่ในช่วง beta wave (12-25 Hz)⁽¹⁷⁾ ซึ่ง พบว่าสุขภาพที่ดีขึ้นกับนโยบายการดูแลสุขภาพ (health care) 10% สิ่งแวดล้อม 5% สังคม 15%, พันธุกรรม 30% และพฤติกรรม 40%⁽¹⁸⁾



ภาพที่ 9 ความสัมพันธ์ระหว่างความยาวของเทโลเมียร์กับการทำสมาธิหรือการพักผ่อนฟังเพลง^(17,18)

นอกจากนี้พบว่าอาหารเสริมก็มีบทบาทสำคัญ เช่น มีการศึกษาเกี่ยวกับนมผึ้งซึ่งเป็นอาหารพิเศษที่ผึ้งงานจะช่วยกันผลิตและหลั่งออกมาจากต่อมน้ำลายได้นำมาใช้ประโยชน์ต่อสุขภาพมานานทั่วโลก ตั้งแต่กรีก อียิปต์ จีน อเมริกา แคนาดา ออสเตรเลียและไทย คุณประโยชน์ของนมผึ้งเมื่อใช้ในความเข้มข้นที่เหมาะสมจะสามารถกระตุ้นการเจริญของเซลล์ ยืดอายุขัย และต้านอนุมูลอิสระ^(17,19)

สรุป

ความสั้นยาวของเทโลเมียร์บ่งบอกอายุและพยาธิสภาพของโรคได้ เทโลเมียร์ที่สั้นลงจะบ่งบอกถึงความชรา เทโลเมียร์ที่สั้นเกินกว่าปกติ จะเสมือนหนึ่งทำให้โครโมโซมแท่งนั้นๆ มีลักษณะคล้ายกับเกิดการฉีกขาด เป็นผลให้โครโมโซมและยีนขาดเสถียรภาพ เกิดพยาธิสภาพหลายอย่างได้ การปกป้องเทโลเมียร์ไม่ให้สั้นเกินไปจนเกิดพยาธิสภาพสามารถทำได้หลายวิธีทาง ทั้งทางพฤติกรรมในวิถีชีวิต ประจำวันและทางใจ โดยระมัดระวังเรื่องอาหารให้มีการออกกำลังกายแบบแอโรบิค มีการทำสมาธิให้จิตรู้สึกตัว และเสริมด้วยการได้พลังสนับสนุนจากกลุ่มบุคคลในสังคม สามารถเสริมให้เทโลเมียร์ยืดยาว ช่วยให้สุขภาพดีและอายุยืนยาว

เอกสารอ้างอิง

1. NobelPrize.org. Hermann J. Muller – nobel lecture. [online]. 1946; [cited 2019 Oct 6]; [16 screens]. Available from: URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1946/muller/lecture>.
2. McClintock B. The Stability of broken ends of chromosomes in *Zea mays*. *Genetics* 1941; 26(2): 234-82.
3. Blackburn EH, Gall JG. A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in *Tetrahymena*. *J Mol Biol* 1978; 120(1): 33-53.
4. Szostak JW, Blackburn EH. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell* 1982; 29(1): 245-55.
5. Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell* 1985; 43(2 Pt 1): 405-13.
6. Blackburn EH. The telomere and telomerase: nucleic acid-protein complexes acting in a telomere homeostasis system. A review. *Biochemistry (Mosc)* 1997; 62(11): 1196-201.
7. Gramatges MM, Bertuch AA. Short telomeres: from dyskeratosis congenita to sporadic aplastic anemia and malignancy. *Transl Res* 2013; 162(6): 353-63.
8. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(49): 17312-5.
9. Tomiyama AJ, O'Donovan A, Lin J, Puterman E, Lazaro A, Chan J, et al. Does cellular aging relate to patterns of allostasis? An examination of basal and stress reactive HPA axis activity and telomere length. *Physiol Behav* 2012; 106(1): 40-5.
10. Kiecolt-Glaser JK, Gouin JP, Weng NP, Malarkey WB, Berversdorf DQ, Glaser R. Childhood adversity heightens the impact of later-life caregiving stress on telomere length and inflammation. *Psychosom Med* 2011; 73(1): 16-22.
11. O'Donovan A, Epel E, Lin J, Wolkowitz O, Cohen B, Maguen S, et al. Childhood trauma associated with short leukocyte telomere length in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 70(5): 465-71.

12. Kim TY, Kim SJ, Choi JR, Lee ST, Kim J, Hwang IS, et al. The effect of trauma and PTSD on telomere length: An exploratory study in people exposed to combat trauma. *Sci Rep* 2017; 7: 4375. (7 pages).
13. Lazarides C, Epel ES, Lin J, Blackburn EH, Voelkle MC, Buss C, et al. Maternal pro-inflammatory state during pregnancy and newborn leukocyte telomere length: a prospective investigation. *Brain Behav Immun* 2019; 80: 419-26.
14. Chatterjee S, de Gonzalo-Calvo D, Derda AA, Schimmel K, Sonnenschein K, Bavendiek U, et al. Leukocyte telomere length correlates with hypertrophic cardiomyopathy severity. *Sci Rep* 2018; 8: 11227. (8 pages).
15. Ornish D, Lin J, Chan JM, Epel E, Kemp C, Weidner G, et al. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1112-20.
16. Werner CM, Hecksteden A, Morsch A, Zundler J, Wegmann M, Kratzsch J, et al. Differential effects of endurance, interval, and resistance training on telomerase activity and telomere length in a randomized, controlled study. *Eur Heart J* 2019; 40(1): 34-46.
17. Tang YY, Tang R, Rothbart MK, Posner MI. Frontal theta activity and white matter plasticity following mindfulness meditation. *Curr Opin Psychol* 2019; 28: 294-7.
18. McGinnis JM, Williams-Russo P, Knickman JR. The case for more active policy attention to health promotion. *Health Aff (Millwood)*. 2002; 21(2): 78-93.
19. Lavretsky H, Siddarth P, Nazarian N, Cyr NS, Khalsa DS, Lin J, et al. A pilot study of yogic meditation for family dementia caregivers with depressive symptoms: effects on mental health, cognition, and telomerase activity. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28(1): 57-65.
20. Jenkhetkan W, Thitiorul S, Jansom C, Ratanavalachai T. Molecular and cytogenetic effects of Thai royal jelly: modulation through c-MYC, h-TERT, NRF2, HO-1, BCL2, BAX and cyclins in human lymphocytes in vitro. *Mutagenesis* 2017; 32(5): 525-31.
21. Kunugi H, Mohammed Ali A. Royal jelly and its components promote healthy aging and longevity: from animal models to humans. *Int J Mol Sci* 2019; 20(19): 4662. (26 pages).