

ชื่อวิทยานิพนธ์	โปรตีนบ่งชี้การต้านยาโรคซึมเศร้าในคนไทย
ผู้เขียน	นายสุรศักดิ์ สุปันดี
สาขาวิชา	ชีวเคมี
ปีการศึกษา	2555

### บทคัดย่อ

โรคซึมเศร้า (depressive disorder) เป็นโรคที่ถูกคาดการณ์ว่าจะเป็นสาเหตุของปัญหาสุขภาพในศตวรรษที่ 21 ถึงแม้จะมีหลายวิธีในการรักษาโรคนี้ แต่การใช้ยาต้านโรคซึมเศร้า (antidepressant) มักถูกเลือกเป็นขั้นตอนแรกในการรักษา อย่างไรก็ตามปัญหาที่พบคือการใช้ยาตอบสนองต่อยาค่อนข้างน้อย ทำให้อัตราการหายจากโรคอยู่ในระดับต่ำ ดังนั้นเพื่อเป็นการลดระยะเวลา รวมถึงเพิ่มโอกาสประสบความสำเร็จในการรักษาโรค การค้นหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่สามารถใช้ในการวินิจฉัยรวมถึงบ่งบอกประสิทธิภาพในการรักษาโรค โดยเฉพาะในช่วงต้นของการรักษา นับเป็นงานที่ทำนายต่อนักวิจัยเป็นอย่างมาก วิทยานิพนธ์นี้ได้ทำการศึกษาเพื่อหาโปรตีนบ่งชี้การต้านยาโรคซึมเศร้า Fluoxetine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม serotonin reuptake inhibitor (SSRI) โดยใช้เทคนิคการแยกโปรตีนแบบสองมิติ (2D gel electrophoresis, 2DE) และ เทคนิค Matrix Assisted Laser Desorption/ionization Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) โดยการทดลองจะเริ่มจากการเก็บตัวอย่างพลาสมาจากคนปกติจำนวน 20 คน และจากผู้ป่วยโรคซึมเศร้ารุนแรง (Major depressive disorder, MDD) จำนวน 48 คน ซึ่งถูกแบ่งตาม HAM-D score ออกเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาอย่างรวดเร็ว (fast-response; FR) จำนวน 34 คน กลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาช้า (slow-response; SR) จำนวน 9 คน และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาดังกล่าว (non-response; NR) จำนวน 5 คน หลังจากนั้นแบบแผนของโปรตีนทั้งใน whole plasma รวมทั้งในพลาสมาที่มีการแยก albumin และ IgG ออกแล้ว จะถูกนำมาวิเคราะห์ในมิติที่หนึ่งด้วย Isoelectric focusing (IEF) โดยใช้ IPG strip ขนาด 7 ซม. และทำการแยกโปรตีนในมิติที่สองด้วย SDS-PAGE ผลการเปรียบเทียบร้อยละโดยปริมาตร (%V) ของ spot โปรตีน จากกลุ่มผู้ป่วย MDD กับคนปกติ พบการแสดงออกของโปรตีน  $\alpha$ 1-antitrypsin, fibrinogen, haptoglobin, transcription factor, apolipoprotein AI (apo AI), apolipoprotein AII (apo AII), apolipoprotein E (apo E), HDL associated protein และ IgG light chain ที่สูงในกลุ่มผู้ป่วย MDD มากกว่าในคนปกติ นอกจากนี้พบโปรตีน complement C3 (C3) มีการแสดงออกสูงในผู้ป่วย MDD แต่แสดงออกต่ำมากในคนปกติในระดับที่ไม่สามารถตรวจสอบได้โดย 2-DE ซึ่งการแสดงออกที่แตกต่างกันของโปรตีนเหล่านี้ ยกเว้น apo AI, apo AII, และ C3 พบว่าสอดคล้องกับงานวิจัยอื่นที่เคยรายงานไว้ ส่วนผลการเพิ่มขึ้นของระดับโปรตีน apo AI, apo AII และ C3 ในผู้ป่วย MDD ที่พบในวิทยานิพนธ์นี้ มีความขัดแย้งกับงานวิจัยอื่นๆ จึงจำเป็นต้องมี

การทดลองเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผล เมื่อวิเคราะห์ spot โปรตีนจากวิธี 2-DE ในกลุ่มผู้ป่วย MDD พบโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและระบบภูมิคุ้มกัน เช่น  $\alpha$ 1-antitrypsin, apo AI, C3, haptoglobin และ IgG light chain มีการแสดงออกสูงในกลุ่ม NR มากกว่ากลุ่ม FR และ SR ในทางตรงกันข้ามการแสดงออกของ transcription factor และ Rap 1A จะต่ำในกลุ่ม NR เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม FR และ SR ผลการทดลองที่ได้ชี้ให้เห็นว่าโปรตีนในพลาสมาที่กล่าวมา โดยเฉพาะ Rap 1A จะสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ในเบื้องต้นถึงการตอบสนองต่อ fluoxetine ซึ่งคาดว่าจะมีประโยชน์ต่อการรักษาโรค MDD ต่อไป