



แบบฟอร์มบทคัดย่อ สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ

ส่วนที่ 1 รายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัย

ชื่อโครงการ โปรตีนบ่งชี้การต้านยาโรคซึมเศร้าในคนไทย

Antidepressant Resistant Protein Markers in Thai

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย ประจำปี พ.ศ. 2555 จำนวนเงิน 120,000 บาท

ระยะเวลาทำการวิจัย.....1.....ปี

ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2555

ชื่อ-สกุลผู้วิจัยพร้อมสถานบันการศึกษา โทรศัพท์และอีเมลติดต่อ

นายสุรศักดิ์ สุป็นตี ภาควิชา ชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โทรศัพท์ 074-288246

โทรสาร 074-446656 มือถือ**086-2809174

E-mail densupuntee.m@gmail.com

ส่วนที่ 2 บทคัดย่อ

โรคซึมเศร้า (depressive disorder) เป็นโรคที่ถูกคาดการณ์ว่าจะเป็นสาเหตุของปัญหาสุขภาพในศตวรรษที่ 21 ถึงแม้จะมีหลายวิธีในการรักษาโรคนี้ แต่การใช้ยาต้านโรคซึมเศร้า (antidepressant) มักถูกเลือกเป็นขั้นตอนแรกในการรักษา อย่างไรก็ตามปัญหาที่พบ คือการที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาค่อนข้างน้อย ทำให้อัตราการหายจากโรคอยู่ในระดับต่ำ ดังนั้นเพื่อเป็นการลดระยะเวลา รวมถึงเพิ่มโอกาสประสบความสำเร็จในการรักษาโรค การค้นหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่สามารถใช้ในการวินิจฉัยรวมถึงบ่งบอกประสิทธิภาพในการรักษาโรคโดยเฉพาะในช่วงต้นของการรักษา นับเป็นงานที่ทำนายต่อนักวิจัยเป็นอย่างมาก วิทยานิพนธ์นี้ได้ทำการศึกษาเพื่อหาโปรตีนบ่งชี้การต้านยาโรคซึมเศร้า Fluoxetine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม serotonin reuptake inhibitor (SSRI) โดยใช้เทคนิคการแยกโปรตีนแบบสองมิติ (2D gel electrophoresis, 2DE) และเทคนิค Matrix Assisted Laser Desorption/ionization Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) โดยการทดลองจะเริ่มจากการเก็บตัวอย่างพลาสมาจากคนปกติจำนวน 20 คน และจากผู้ป่วยโรคซึมเศร้ารุนแรง (Major depressive disorder, MDD) จำนวน 26 คน ซึ่งถูกแบ่งตาม HAM-D score ออกเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาอย่างรวดเร็ว (fast-response; FR) จำนวน 14 คน กลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาช้า (slow-response; SR) จำนวน 5 คน และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาดังกล่าว (non-response; NR)



จำนวน 7 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 α 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 จึงจำเป็นต้องมีการทดลองเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผล เมื่อวิเคราะห์ spot โปรตีนจากวิธี 2-DE ในกลุ่มผู้ป่วย MDD พบโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและระบบภูมิคุ้มกัน เช่น α 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

The depressive disorder has been predicted to be the most burdensome disease in the world in the 21st century. Although, several treatments strategies have been developed for the patients, pharmacotherapy using particular antidepressant is often the first line of treatments. However, an inadequate response following the treatment with antidepressant as well as low remission rates have been reported. To reduce time and increase success of the treatment, finding out an indicator for diagnosis and treatment efficacy since early time of treatment is a challenge work for many researchers. In this thesis, protein biomarkers in plasma for the prediction of patient responsiveness to fluoxetine, an antidepressant in the class of serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), were identified by two-dimensional gel electrophoresis (2DE) and Matrix Assisted Laser Desorption/ionization Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS). The plasma samples were collected from 20 normal and 26 major depressive disorder (MDD) patients, which their responses to the antidepressant were classified into fast response (FR; n = 14), slow response



(SR; n = 5) and non-response (NR; n = 7) according to HAM D score. The separation of the proteins either from whole plasma or after depletion of albumin and IgG was performed in the first dimension by isoelectric focusing (IEF) in IPG strip (7 cm long), and the second dimension of separation was carried out by SDS-PAGE. By comparing %volume (%V) of the protein spots on the gels between MDD and the normals, it showed that the expression levels of α 1-antitrypsin, fibrinogen, haptoglobin, transcription factor, apolipoprotein AI (apo AI), apolipoprotein AII (apo AII), apolipoprotein E (apo E), HDL associated protein and IgG light chain were higher in MDD than in the normal. In addition, while the expression of complement C3 (C3) in MDD was detected, the expression in normal group was very low and could not be detected by 2DE. The differences in the expressions of these proteins except apo AI, apo AII, and C3 were well agree with the previous reports. Higher expressions of apo AI, apo AII and C3 in MDD observed in this thesis were controversial to the previous reports and need to be validated. The matching and analysis of 2DE spots from the plasma of NR, FR and SR revealed that the expressions of proteins in the inflammatory and immune systems, i.e. α 1-antitrypsin, apo AI, C3, haptoglobin and IgG light chain, in NR were higher than in FR and SR. In contrast, the expressions of transcription factor and Rap 1A were low in NR compared to FR and SR. The results indicated that these proteins in particular Rap 1A would be used as biomarkers in plasma for early prediction of the responsiveness to fluoxetine, which be valuable for the treatment of MDD