

Genetic studies of neurological and psychiatric disorders in Thailand

น.พ. วีรยุทธ ประพันธ์พจน์

หัวหน้าศูนย์วิจัยพันธุศาสตร์การแพทย์ สถาบันราชานุกูล

กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข

Email vpthailand@yahoo.com

กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข ได้ดำเนิน โปรแกรมการวิจัยบูรณาการ “การพัฒนาาระบบสุขภาพเพื่อแก้ไขปัญหาและป้องกันความสูญเสียเนื่องจากโรคซึมเศร้า ระยะที่ 1 (ปี 2549-2551) และระยะที่ 2 (ปี 2552-2555)” ซึ่งประกอบด้วยชุดโครงการวิจัยเพื่อศึกษาองค์ความรู้พื้นฐานและระบาดวิทยาของโรคซึมเศร้า, ชุดโครงการวิจัยเพื่อพัฒนาเทคโนโลยีและระบบเฝ้าระวังป้องกันโรคซึมเศร้า และชุดโครงการวิจัยพัฒนาระบบบริการและเทคโนโลยีการบำบัดรักษาโรคซึมเศร้า ทั้งนี้ เพื่อให้สอดคล้องและตอบสนอง การขับเคลื่อนนโยบายระดับประเทศ เรื่องทศวรรษการป้องกันและแก้ไขปัญหาโรคซึมเศร้า (ปี 2552-2563) ให้บรรลุเป้าหมายอย่างมีประสิทธิภาพ

ภายใต้ชุดโครงการวิจัยเพื่อศึกษาองค์ความรู้พื้นฐานฯ ทั้งสองระยะนั้น สถาบันราชานุกูล ร่วมกับภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, มหาวิทยาลัยขอนแก่น มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และมหาวิทยาลัยมหิดล (โรงพยาบาลรามาริบัติ และโรงพยาบาลศิริราช) และโรงพยาบาล/สถาบันจิตเวชศาสตร์ ในสังกัดกรมสุขภาพจิต ได้ดำเนินโครงการ “การศึกษาลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคซึมเศร้าในคนไทย” เพื่อศึกษาปัจจัยทางพันธุกรรมของประชากรไทย ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคซึมเศร้า โดยมีผลการดำเนินงานที่สำคัญ ดังนี้

1. เก็บตัวอย่างดีเอ็นเอ ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้า โดยเฉพาะกลุ่มที่เป็น recurrent major depressive disorder และกลุ่มควบคุม มากกว่า 1,000 ตัวอย่าง
2. เก็บข้อมูลทางคลินิก ของกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุม ด้วยแบบเก็บข้อมูล Thai DIGS [Diagnostic Interview for Genetics Study: Thai version] และ ติดตามเก็บข้อมูล ความรุนแรงของโรค ด้วย HAM-D เป็นระยะเวลา 3 ปี

3. ดำเนินการศึกษา candidate genes ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคซึมเศร้า (ปี 2549-2551) โดยการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโพลีมอร์ฟิซึมของยีน 5-HTT, 5-HTR2A, CREB1 กับโรคซึมเศร้าในคนไทย โดยมีผลลัพธ์ที่สำคัญดังนี้
 - 1) สามารถเก็บข้อมูลกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมได้ 627 ตัวอย่าง และมีการบันทึกข้อมูลลงฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ซึ่งสามารถสืบค้นผ่านระบบ on-line ได้ที่ www.psy.si.mahidol.ac.th
 - 2) มีคลังตัวอย่างทางพันธุกรรมของผู้ป่วยในข้อ 1 เพื่อใช้ในการวิจัยในอนาคต โดยมีการเก็บตัวอย่าง DNA ไว้ที่ศูนย์วิจัยพันธุศาสตร์การแพทย์ สถาบันราชานุกูล
 - 3) ได้ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง SNP กับ โรคซึมเศร้า ทั้งนี้ข้อมูลในเบื้องต้นใน 201 ตัวอย่าง (126 cases/75 controls) พบว่า SNP บางตำแหน่งมีความสัมพันธ์กับการเกิด recurrent major depressive disorder แต่เมื่อทำการ genotype โดยใช้กลุ่มตัวอย่างเพิ่มเติม รวมทั้งเพิ่มจำนวน SNP ที่ genotype โดยใช้ micro-array technology ได้พบว่า ไม่มี SNP ใด ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคดังกล่าว
 - 4) มีผลผลิตทางวิชาการเพิ่มเติม เช่น การจัดทำโปรแกรมคอมพิวเตอร์ซึ่งสามารถเก็บบันทึกข้อมูลแบบสัมภาษณ์ได้ทุกชนิด, การพัฒนาบุคลากรโดยเฉพาะผู้สัมภาษณ์ข้อมูล, การนำเสนอผลงานวิชาการในการประชุมวิชาการในและต่างประเทศ เป็นต้น
4. ดำเนินการศึกษา genome wide association study [GWAS] (ปี 2552-2555) เพื่อค้นหา SNP ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคซึมเศร้าในคนไทย โดยมีผลลัพธ์ที่สำคัญดังนี้
 - 1) ร่วมมือกับสถาบัน RIKEN ประเทศญี่ปุ่น 1 ธันวาคม 2552 เป็นระยะเวลา 1 ปี ในการตรวจวิเคราะห์ SNP (single nucleotide polymorphism) จำนวนมากกว่า 500,000 SNPs ต่อราย [Illumina platform] ในกลุ่มผู้ป่วย 185 ราย และกลุ่มควบคุม 186 ราย และได้นำ 100 top SNPs ที่ได้จากการทำ GWAS มาตรวจยืนยันในกลุ่มตัวอย่างใหม่ จำนวน 957 ราย
ผลการศึกษานี้ แม้จะไม่มี SNPs ใด ที่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($p\text{-value} < 10^{-8}$) แต่ก็มี SNPs จำนวนหนึ่งที่มีค่า $p\text{-value}$ ต่ำมาก ($p\text{-value} < 10^{-6}$) ซึ่งพบว่า SNP เหล่านี้ มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับโรคทางจิตเวชอื่นที่ใกล้เคียงกัน เช่น bipolar disorder หรือ schizophrenia จึงเป็น SNP กลุ่มเป้าหมาย ที่จะถูกนำมาดำเนินการศึกษาต่อไป
 - 2) จากการวิเคราะห์ SNP (single nucleotide polymorphism) ในกลุ่มควบคุมทำให้เกิดชุดข้อมูลความหลากหลายทางพันธุกรรมแบบสนิปของคนไทย

ศูนย์วิจัยพันธุศาสตร์การแพทย์ ได้ประสานกับสถาบันจีโนม ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีแห่งชาติ ซึ่งเป็นผู้จัดทำและดูแลฐานข้อมูลสลิปของคนไทย ให้เป็นผู้ดูแลและใช้ประโยชน์จากข้อมูลที่เกิดขึ้นจากโครงการวิจัยนี้ และได้จัดทำพิธีส่งมอบข้อมูลสลิปคนไทย ระหว่างกรมสุขภาพจิต และศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ เมื่อวันที่ 18 สิงหาคม 2553 โดยฐานข้อมูลดังกล่าว เป็นข้อมูลจากกลุ่มควบคุม จำนวน 186 ตัวอย่าง โดยแต่ละตัวอย่าง มีข้อมูลสลิปไม่น้อยกว่า 500,000 ตำแหน่ง ข้อมูลนี้สามารถเข้าถึงได้ง่าย และจะเป็นประโยชน์ในการวิจัยทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับคนไทยในอนาคต

[<http://www4a.biotec.or.th/thaisnp2/>]

- 3) มีผลผลิตทางวิชาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการลงพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ เป็นต้น
5. ดำเนินการศึกษาด้านการประยุกต์ใช้ประโยชน์จาก stem cell โดยร่วมมือกับคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พัฒนา iPSCs [induced pluripotent stem cell] จากเซลล์ไฟโบรบลาสต์ของเด็กกลุ่มอาการดาวน์ (Down syndrome fibroblastic cell) โดยในขณะนี้ อยู่ในระหว่างการชักนำให้ iPSCs เปลี่ยนไปเป็น cortical neuron และ hypothalamus neuron เพื่อใช้ประโยชน์ในการทดสอบการเกิด Alzheimer's disease และทดสอบการตอบสนองต่อยาต้านเศร้า ผ่าน hypothalamus-pituitary-adrenal axis [HPA] ต่อไป

ผลการดำเนินงานที่ผ่านมา รวมทั้งการศึกษาในต่างประเทศ ได้ชี้ให้เห็นว่า การศึกษาทาง genetics, Epigenetics และ genomics โดยเฉพาะในโรคซึมเศร้า แม้จะยังไม่ได้ข้อสรุปของยีนที่เป็นสาเหตุที่ชัดเจน แต่ก็ได้เปิดมุมมอง และทิศทางของการวิจัย ในหลายด้าน ตั้งแต่ด้าน pharmacogenomic, biomarker (เพื่อการคัดแยก และการทำนายการตอบสนองต่อการรักษา), neuro-imaging และ functional study ใน model ต่างๆ สำหรับประเทศไทย ซึ่งมีจุดเด่นที่ผู้ป่วยโรคทางจิตเวชส่วนใหญ่ เข้ารับบริการในโรงพยาบาล/สถาบันจิตเวชศาสตร์ ในสังกัดกรมสุขภาพจิต รวมทั้งมีيارักษาโรคทางจิตเวชที่มีประสิทธิภาพและหมดลิขสิทธิ์แล้วอยู่จำนวนมาก ทิศทางการดำเนินโครงการวิจัยโรคทางจิตเวชในอนาคต ควรเน้นการสะสมต้นทุน เพื่อให้ นักวิจัยรุ่นใหม่สามารถเข้าสู่กระบวนการวิจัยได้อย่างรวดเร็ว โดยไม่ต้องเสียเวลาในการเก็บตัวอย่างและข้อมูล และควรเน้นการวิจัยที่ประยุกต์ใช้องค์ความรู้สู่การบริการ [translation research] ดังนี้

- 1) จัดทำ bio bank สำหรับโรคทางจิตเวชที่สำคัญในประเทศไทย ซึ่งประกอบไปด้วยการจัดทำฐานข้อมูลทางคลินิกที่สำคัญ และการจัดเก็บตัวอย่างทางพันธุกรรม ทั้งในรูปแบบ

ของ ดีเอ็นเอ และพลาสมา เพื่อให้สามารถรองรับโครงการวิจัยที่นักวิจัยอื่นๆจะนำไปใช้ในอนาคต

- 2) จัดทำ iPSCs ของผู้ป่วยโรคจิตเวชที่สำคัญ เพื่อเป็น disease model ที่นักวิจัยจะสามารถนำไปใช้ในการศึกษาเชิง functional study ของ neuronal cell ในผู้ป่วยได้
- 3) สนับสนุนการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยาทางจิตเวช ในข้อบ่งชี้อื่น (off label prescription) โดยเฉพาะยาที่หมดลิขสิทธิ์แล้ว เนื่องจากใช้เวลาน้อยกว่าการศึกษาใหม่ และมีรายงานความสำเร็จของยาตัวอื่นๆมาแล้ว เช่น การใช้ Valproate ซึ่งเป็นยารักษาโรคลมชัก ในการควบคุมพฤติกรรมก้าวร้าว เป็นต้น

Acknowledgement (กิตติกรรมประกาศ)

ขอขอบคุณ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย(สกว), ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีแห่งชาติ[BIOTEC], ศูนย์ความเป็นเลิศด้านชีววิทยาศาสตร์ (องค์กรมมหาชน) [TCELS]