

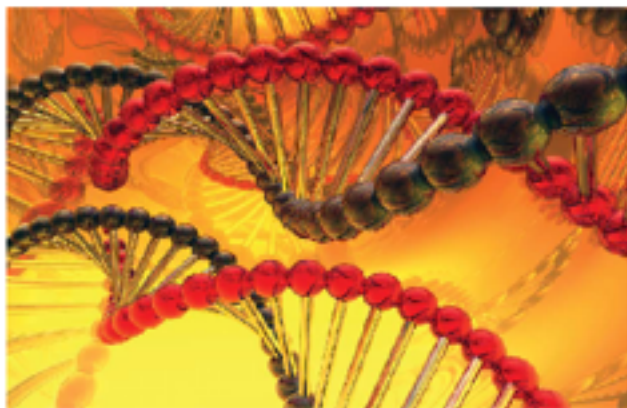
خبرنامه علمی

دپارتمان روان پزشکی و رفتارشناسی ژنومیک

بیمارستان روزبه

دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران



- روانپزشکی محاسباتی
- نوروزنتیک
- نوروآپی ژنتیک
- نوروساینس
- روان-دارو-ژنتیک
- بیوانفورماتیک
- واژگان



شماره چهارم - تیر ۱۳۹۶

رئیس دپارتمان روان پزشکی و رفتارشناسی ژنومیک:

دکتر اسماعیل شاهسوند آنانلو

هیئت علمی خبرنگار (الفبایی):

- دکتر گلناز بهرامعلی (بیوانفورماتیک) - انستیتو پاستور ایران
- دکتر مهدی تهرانی دوست (روان پزشکی کودک و نوجوان) -
دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران گروه
هیئت
- دکتر محمود رضا حاجی قاسم (نوروساینس) - دانشکده فن
آوری های نوین پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر اسماعیل شاهسوند آنانلو (روان پزشکی ژنومیک) -
دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر محمد حسین قهرمانی (فارماکولوژی مولکولی) -
دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی تهران



گروه نویسندگان این شماره:

- دکتر اسماعیل شاهسوند آنانلو - روان پزشکی ژنومیک -
دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ستار نوروزی افق - دانشجوی دکتری نوروساینس-دانشگاه
علوم پزشکی ایران
- فاطمه علیزاده - دانشجوی دکتری ژنتیک پزشکی -
دانشگاه علوم پزشکی تهران
- علی بزرگمهر - دانشجوی دکتری نوروساینس - دانشگاه
علوم پزشکی ایران
- لیدا شفقی - دانشجوی دکتری نوروساینس - دانشگاه
علوم پزشکی تهران
- دکتر گلناز بهرامعلی - دکتری تخصصی زیست - فن آوری
- انستیتو پاستور ایران
- ساجده حمیدیان - دانشجوی دکتری روان شناسی بالینی
- دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

طراح و صفحه آرا: سارا زارعی



فهرست مطالب

● سخنی با خوانندگان

● روان پزشکی محاسباتی (۳)

● **نوروژنتیک:** دخالت سیستم ایمنی در بروز افسردگی

● **نوروپای ژنتیک:** ارتباط معنی دار متبلاسیون $DRD3$ gene body و اسکیزوفرنیا

● **نوروساینس:** نقش ژنتیک در توانایی های مبتنی بر هوش

● **روان - دارو ژنتیک (سایکوفارماکوژنتیک):** شبکه عصبی پیش فرض عصبی و پاسخ به ضد افسردگی ها

● **زیست - داده ورزی (بیوانفورماتیک):** بیوانفورماتیک بالینی در ژنوم (۲)

● واژگان

سخنی با خوانندگان:

سلام و عرض ادب.

این چهارمین شماره از خبرنامه علمی دپارتمان روانپزشکی و رفتارشناسی ژنومیک بیمارستان روزبه می باشد. این شماره دارای مطالبی در زمینه روانپزشکی محاسباتی، نوروزنتیک، نوروآپی ژنتیک، نوروساینس، روان- داروژنتیک، بیوانفورماتیک، و نیز بخش واژگان خواهد بود. هدف از بخش واژگان آشنایی با واژگانی است که می تواند در فهم مطالب خبرنامه مفید واقع شود.

امیدواریم با کمک تمامی علاقمندان بتوانیم قدمی هر چند کوچک در جهت درک درست تری از کارکردهای مغز، ذهن و رفتار برداریم. کماکان دست همکاری به سوی تمامی صاحب نظران آورده و طلب یاری داریم.

علاقمندان می توانند در تماس با دپارتمان، مطالب علمی خود را ارسال فرموده تا پس از بررسی به نام خودشان در خبرنامه آورده شود.

دکتر اسماعیل شاهسوند آنانلو

دکتر اسماعیل شاهسوند آنالو - روان پزشکی ژنومیک -
دانشگاه علوم پزشکی ایران

در بخش اول روان پزشکی محاسباتی به موارد زیر اشاره شد:

- نیاز جدی به الگوسازی (Model Making) در عرصه سلامت ذهن، و روان پزشکی و روان شناسی.
- دشوار، ولی اجتناب ناپذیر بودن الگوسازی برای مغز و سیستم عصبی، و نیز ذهن.
- اشاره به برخی از چالش های موجود در روان پزشکی و روان شناسی از جمله: ساختار تشخیص، ارزیابی، درمان، و پیشگیری.

در بخش دوم روان پزشکی محاسباتی به ژنتیک به عنوان یک راهکار برای حل این چالش ها اشاره شد.

در این شماره به برخی امید های دیگر برای حل چالش های بالا اشاره خواهیم کرد.

مطالعه رفتار بر اساس حلقه های نورونی (Neural Circuit)

(Circuit): امروزه مطالعات نوروساینس در این که چگونه مغز در شکل گیری رفتار نقش دارد، بر روی حلقه های نورونی متمرکز است. این حلقه های نورونی می توانند در یک منطقه، و یا در مناطق گسترده ای از مغز قرار گرفته باشند. واحد های ساختاری این حلقه ها، نورون های گوناگون، زائیده ها و سیناپس های آن ها بوده که سبب برقراری ارتباط بین نورون ها می شوند. حلقه های نورونی می توانند ارتباط های نورونی (Neuronal communications) را برقرار کرده، این ارتباط ها را به اطلاعات (Information) تبدیل نموده، این اطلاعات را به شکل دستور (Command) درآورده، و این دستور ها را به صورت مناسبی به شکل رفتار (Behavior) در آورد. امروزه تحلیل های مبتنی بر حلقه های نورونی منجر به تبیین فرضیه هایی در مورد اختلال های روانپزشکی شده است. بر این اساس، بدکارکردی های حلقه های نورونی نقش بسزایی در

بروز اختلال های روانپزشکی دارند. بنابراین، شگفت آور نیست که بهبود بدکارکردی های حلقه های نورونی بتواند در درمان این گروه از اختلال ها بکار رود. تمرکز مطالعات بر روی حلقه های نورونی با پیشرفت فن آوری های زیرآرایه ای، فیزیولوژیک (شامل اندیکاتورهای فعالیت فلورسنت،)، مطالعات حیوانی، مهندسی ژنتیک، و ... میسر شده است. دستکاری های ژنتیک و زیست شناسی مولکولی سبب شده تا دانش بشر در مورد مبانی سلولی شکل گیری و حفظ و نگهداری حلقه های نورونی روزافزون باشد. در سال های اخیر، با استفاده از فن آوری های آپتوژنتیک و فارماکوژنتیک، این دستکاری ها ساده تر شده است. با استفاده از این ابزارها، می توان الگوی افروزش حلقه های نورونی طراحی نموده، ویژگی هر یک از عناصر این حلقه ها را در حین بروز یک رفتار مشخص کرد. از سوی دیگر می توان به این پرسش پاسخ داد که آیا مجموعه این طرح ها برای ایجاد یک رفتار، لازم و نیز کافی است؟ به عنوان نمونه، مطالعه بر روی رفتار های مشابه اضطراب و افسردگی سبب شده تا حلقه های نورونی مربوطه در آمیگدال و منطقه پیش-پیشانی، و نیز مراکز تنظیم کننده آن ها شناسایی شوند. از سوی دیگر، حلقه های نورونی مرتبط با بدکارکردی های شناختی در اسکیزوفرنیا (مانند حافظه کاری و کارکردهای اجرایی) نیز مورد مطالعه قرار گرفته اند.

در این میان، نکته مهم آن است که این مطالعات و یافته ها در خدمت بیماران و متخصصین بالینی قرار گیرد. مسیر پژوهش های آینده می تواند در راستای انسجام یافته های حاصل از بررسی های علامت شناختی، تصویربرداری مغز، و ژنتیک باشد. در پایان این گفتار باید توجه داشته باشیم که امروزه ارزیابی میزان اثربخشی هر یک از روش های درمانی (دارو، رواندرمانی های مرسوم، ...) باید با میزان بهبودی در کارکرد حلقه های نورونی نیز همراه باشد.

در شماره آینده (مرداد ماه ۱۳۹۶) به این گفتار ادامه خواهیم داد.

دخالت سیستم ایمنی در بروز افسردگی

Zhang et al. (May ۲۰۱۷)

Translational Psychiatry (PMID: ۲۸۵۵۶۸۳۳)

افسردگی به عنوان یک از اختلال های شایع و البته مزمن روان پزشکی معرفی می شود. اگرچه امروزه دارو های ضد افسردگی متنوعی در دسترس بیماران بوده، اما اثرات مفید این دارو ها محدود است. مطالعات دهه های اخیر نشان می دهند که سیستم ایمنی و عناصر این سیستم در بسیاری از اختلال های روان پزشکی از جمله افسردگی دخالت دارند.

مطالعه حاضر نشان می دهد که سیتوکاین های پیش التهابی (Proinflammatory cytokines) مثل اینترلوکین-۶ نقش مهمی در آسیب شناسی اختلال افسردگی ایفا می کنند. بلوک شدن گیرنده های این سیتوکاین توسط MR۱۶-۱ اثرات ضد افسردگی را به همراه داشت. نکته جالب در این مورد این بود که تزریق داخل وریدی این بلوک کننده اثرات ضد افسردگی قابل توجهی را در حیوانات آزمایشگاهی به دنبال داشت. این در حالی بود که تزریق داخل مغزی آن چنین اثرات مفیدی را دنبال نداشت. همچنین این بلوک کننده توانست توزیع و کارکرد پروتئین های سیناپسی همچون postsynaptic density protein 95 را بهنجار کند.

این مطالعه پیشنهاد می کند که بلوک کننده های گیرنده های سیتوکاین ها در آینده می توانند به عنوان دارو های زود اثر و مانا در درمان افسردگی کاربرد داشته باشند.

ارتباط معنی دار متیلاسیون DRD3 gene body و اسکیزوفرنیا

Dongiun Dai et al. (2014; August)

Psychiatry Research (PMID:28335437)

مطالعه حاضر اولین مطالعه ای است که توزیع متیلاسیون DRD3 در خطرزایی زیرگروه های اسکیزوفرنیا (SCZ) را نشان می دهد. این مطالعه شامل ۳۰ فرد پارانوئید (۱۵ مرد و ۱۵ زن) و ۲۹ بیمار اسکیزوفرنیای تمایز نیافته (۱۵ مرد و ۱۴ زن) و ۲۶ فرد کنترل سالم بود. نتایج، ارتباط معنی داری بین دو مین جزیره CpG2 (CpG2) و CG و SCZ نشان داد. تحلیل جنسیتی نشان داد که متیلاسیون CpG2 و CpG3 به طور معنی داری در بیماران مرد نسبت به مردان کنترل بالاتر است. هم چنین متیلاسیون CpG5 به طور معنی داری در بیماران زن بالاتر از زنان کنترل بود. تحلیل بیشتر از لحاظ جنس و زیرگروه های SCZ نشان داد که متیلاسیون CpG2 و CpG3 در مردان مبتلا به اسکیزوفرنیای پارانوئید و تمایز نیافته نسبت به مردان کنترل به طور معنی داری بالاتر بود. در مقابل، متیلاسیون CpG2 و CpG3 در زنان مبتلا به اسکیزوفرنیای تمایز نیافته نسبت به زنان کنترل پایین تر بود. علاوه بر آن متیلاسیون CpG5 در زنان پارانوئید نسبت به زنان کنترل به صورت معنی داری بالاتر بود. در نتیجه، یافته های این مطالعه نشان داد که متیلاسیون بدنه ژن DRD3 به طور معنی دار با خطر ابتلا به SCZ ارتباط دارد. البته مطالعات بیشتری نیاز است تا مکانیسمی که به وسیله آن افزایش متیلاسیون (hypermethylation) بدنه ژن DRD3 سبب افزایش خطر ابتلا به SCZ می شود را آشکار سازد.

شبکه عصبی پیش فرض عصبی و پاسخ به ضد افسردگی ها

*Spies et.al, (2017; January)**Translational Psychiatry (PMID: 28117844)*

در فراگشت درمان با داروهای ضد افسردگی، دو گونه پاسخ مورد انتظار است؛ پاسخی که زود هنگام و عموماً پس از دو هفته درمان شکل می گیرد و پاسخی که پس از حداقل هشت هفته درمان قابل مشاهده خواهد بود. مطالعات fMRI که تا پیش از این صورت گرفته است نشان داده اند که الگوی فعالیت مغزی در طی روند پردازش عاطف می تواند پیش بینی کننده اثرات دیر هنگام ضد افسردگی ها باشد. هدف از این مطالعه پاسخ به این پرسش بوده است که آیا میزان و نحوه ی فعالیت عصبی در طول اجرای آزمون تمایز عاطفی (EDT)، می تواند دورنمایی از اثرات زود هنگام ضد افسردگی ها را به دست بدهد. برای این منظور بیست و سه بیمار مبتلا به اختلال افسردگی اساسی توسط EDT و fMRI، تحت بررسی قرار گرفتند. به دنبال انجام این تصویربرداری، اسیتالوپرام دریافت کردند. آزمون افسردگی همیلتون، قبل، دو و چهار هفته پس از درمان انجام شد. میزان غیرفعال شدن پره کونیوس و قشر سینگولیت خلفی در طی روند EDT، نشان دهنده ی تغییر به سمت بهبودی در آزمون، در فاصله ی دو هفته پس از درمان بود. پره کونیوس و قشر سینگولیت قدامی از اجزای جدایی ناپذیر شبکه ی عصبی پیش فرض و پایه ای مغز (Default Mode Network) هستند. یکی از ویژگی های اساسی این شبکه غیر فعال شدن در طول انجام فعالیت های شناختی و هیجانی است. در نهایت بیمارانی که سطوح بالاتری از غیر فعال شدن DMN در آن ها صورت گرفته بود، با احتمال بیشتری پاسخ زود هنگام به ضد افسردگی ها را نشان داده بودند.

نقش ژنتیک در توانایی های مبتنی بر هوش

*Plomin et al. (2014; September)**Mol Psychiatry (PMID: 26728566)*

هوش، از جمله ساختارهای محوری در ژنتیک رفتاری به حساب آمده و امروزه نیز در حوزه علوم اعصاب شناختی مورد بحث و بررسی قرار می گیرد. این ویژگی یکی از بهترین پیش بینی کننده های آینده تحصیلی، شغلی، سلامت ذهنی و جسمانی و مرگ و میر در افراد مختلف به حساب می آید. هوش یکی از مهم ترین ویژگی های ارثی در انسان بشمار می آید. در این مقاله پنج یافته ژنتیک مهم در ارتباط با هوش و ارث پذیری آن مطرح شده است. (۱) میزان بروز ارث پذیری هوش در دوران نوزادی حدود ۲۰٪ و در بزرگسالی حدود ۸۰٪ می باشد. (۲) هوش و ویژگی های فنوتیپی شناختی مختلف در حدود ۰.۳ و خصوصیات ژنتیک مختلف، در حدود ۰.۶ با یکدیگر همبستگی دارند. (۳) در فراگشت (processing) گزینش همسر، هوش نقشی بسیار مهم تر از ویژگی های رفتاری، شخصیتی و فیزیکی ایفا می کند. (۴) بر خلاف اختلال های ذهنی، هوش توزیع بهنجاری در جمعیت دارد. هوش با تحصیلات و طبقه اجتماعی مرتبط است و علیت موجود میان این سه عامل را با تفاوت های موجود میان سبک زندگی و مرگ افراد به نحو مناسبی نشان می دهد. این یافته ها به طور عمده از مطالعات دوقلوها به دست آمده است. هوش با تحصیلات و طبقه اجتماعی مرتبط است و علیت موجود میان این سه عامل را با تفاوت های موجود میان سبک زندگی و مرگ افراد به نحو مناسبی نشان می دهد. این یافته ها نیز به طور عمده از مطالعات دوقلوها به دست آمده است و در مطالعات کمی گسترده ژنومی به تایید رسیده است. یکپارچه سازی مطالعات فنوتیپی و ژنوتیپی می تواند به درک اساس ژنتیک هوش کمک نماید.

دکتر گلناز بهرامعلی - دکتری تخصصی بیوانفورماتیک -
انستیتو پاستور ایران

بیوانفورماتیک بالینی در ژنوم (۲)

در ادامه معرفی داده پایگاه های توالی در این قسمت به معرفی و آشنایی با ابزارهای بررسی توالی ها خواهیم پرداخت. از جمله ابزارهای ارزشمند و اصلی در این حوزه ابزار BLAST (Blast Local Alignment Search Tool) می باشد.

ابزار BLAST از یک مجموعه برنامه ها در جهت جستجو و مقایسه همسانی و انجام بررسی های همولوژی بر روی توالی نوکلئوتید ها در DNA یا توالی های اسیدهای آمینه در پروتئین ها تشکیل شده است. این برنامه در سال ۱۹۹۰ توسط مؤسسه ملی بهداشت آمریکا (NIH) طراحی شد. BLAST از الگوریتم های مکاشفه ای برای انطباق دادن توالی مورد جستجو با توالی های موجود در داده پایگاه ها استفاده می نماید. این ابزار جهت بررسی های نوکلئوتیدی از داده پایگاه های زیر استفاده می کند:

- Non-redundant GenBank
 - Expressed Sequence Tags; EST
 - Genome Survey Sequence; GSS
 - High Throughput Genomic Sequences; HTGS
 - Whole Genome shotgun Sequences; WGS
- و غیره.

و نیز جهت بررسی توالی های اسیدهای آمینه از داده پایگاه های PDB، Swiss PROT، nr و غیره استفاده می نماید.

این ابزار دارای زیر مجموعه های، BLASTN، BLASTP، BLASTX، TBLASTN و TBLASTX می باشند که در قسمت های بعدی به آن ها خواهیم پرداخت.

واژگان

ساجده حمیدیان - دانشجوی دکتری روان شناسی بالینی -
دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی.

Locus: جایگاه (که در حالت جمع، loci گفته می شود) یک مکان کروموزومی خاص است که موقعیت یک ژن یا یک توالی DNA را مشخص می کند.

تک شکلی یا تک آلی (monomorphic)

(monoallelic): اگر در جمعیت در یک لوکوس یا جایگاه خاص، تنها یک آلل امکان پیدایش داشته باشد، می گوئیم که تک شکلی یا تک آلی است. اگر دو آلل در یک مکان امکان وجود داشته باشد، همانند حالتی که در اکثر چند شکلی های تک نوکلئوتیدی دیده می شود، آن را **دو آلی (diallelic)** می نامیم، و اگر امکان مشاهده ی چند آلل در یک جایگاه خاص وجود داشته باشد، از عبارت **چند شکلی یا چند آلی (polymorphism / polyallelic)** استفاده می کنیم.

آلل کوچک (minor allele): هنگامی که تنها امکان بروز

دو آلل در یک لوکوس باشد، آلی که فراوانی کمتری در جمعیت دارد، آلل مینور نامیده می شود.

فراوانی آلی (allele frequency): این واژه به معنی فراوانی

نسبی است، یعنی نسبت یک آلل در یک لوکوس را در میان افراد کل جمعیت مشخص می کند. این مفهوم تنوع ژنتیکی در جمعیت یک گونه نشان می دهد و به صورت نسبت یا درصد نشان داده می شود.

فراوانی آلل کوچک

(Minor allele frequency; MAF): این واژه به فراوانی

آلل کوچک در یک جمعیت گفته می شود.

تماس با ما:

تهران-کارگر جنوبی-بیمارستان روزبه-ساختمان شماره شش-

دپارتمان روانپزشکی و رفتارشناسی ژنومیک

تلفن: ۵۵۴۱۹۱۵۱ داخلی ۳۳۰

نمابر: ۵۵۴۱۹۱۱۳

ایمیل: dgpbg13852006@gmail.com