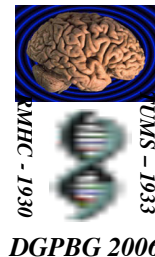




با نام و یاد خداوند متعال



خبرنامه علمی

دپارتمان روان پزشکی و رفتارشناسی ژنومیک

بیمارستان روزبه

دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

شماره دوم - اردیبهشت ۱۳۹۶

رئیس دپارتمان روان پزشکی و رفتارشناسی

ژنومیک: دکتر اسماعیل شاهسوند آنالو

گروه متخصصین (الفبایی):

دکتر گلناز بهرامعلی - دکتری تخصصی

بیوانفورماتیک - انستیتو پاستور ایران

دکتر مهدی تهرانی دوست - روان پزشکی کودک و نوجوان

دکتر محمود رضا حاجی قاسم - دکتری تخصصی نوروساینس

دکتر اسماعیل شاهسوند آنالو - روان پزشکی ژنومیک

دکتر محمد حسین قهرمانی - دکتری تخصصی فارماکولوژی مولکولی

گروه ها و مسوولین آن ها (الفبایی):

گروه نوروساینس: علی بزرگمهر - دانشجوی

دکتری نوروساینس - دانشگاه علوم پزشکی ایران

گروه بیوانفورماتیک: گلناز بهرامعلی - دکتری

تخصصی بیوانفورماتیک - انستیتو پاستور ایران

گروه روان پزشکی محاسباتی: اسماعیل

شاهسوند آنالو - روان پزشکی ژنومیک - دانشگاه

علوم پزشکی تهران

گروه روانداروژنومیک: لیدا شفقی - دانشجوی

دکتری نوروساینس - دانشگاه علوم پزشکی تهران

گروه نوروآپی ژنتیک: فاطمه علیزاده - دانشجوی

دکتری ژنتیک پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی

تهران

گروه نوروژنتیک: ستار نوروزی افق - دانشجوی

دکتری نوروساینس-دانشگاه علوم پزشکی ایران



تماس با ما: ملاقات با شما در دپارتمان روانپزشکی و رفتارشناسی ژنومیک مایه ی خوشوقتی ما خواهد بود.

آدرس پستی: تهران، خیابان کارگر جنوبی، شماره ی ۵۱۷، بیمارستان روزبه، ساختمان شماره ی ۶، دپارتمان روانپزشکی و رفتارشناسی ژنومیک. کد پستی

۱۳۳۳۷۹۵۹۱۴

تلفن: ۵-۵۵۴۱۹۱۵۱ (داخلی ۳۳۰)

نمبر: ۵۵۴۱۹۱۱۳

وبگاه: <http://roozbehhospital.tums.ac.ir>

ایمیل: dgpbg13852006@gmail.com

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 شفق - دانشجوی دکتری نوروساینس - دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر گلناز بهرامعلی - دکتری تخصصی زیست - داده ورزی - انستیتو پاستور ایران

فهرست مطالب

- سخنی با خوانندگان (دکتر اسماعیل شاهسوند آنانلو)
- روان پزشکی محاسباتی (دکتر اسماعیل شاهسوند آنانلو)
- زیست نشانگرهای جدید و پاسخ به داروهای ضد افسردگی (ستار نوروزی افق)
- کاهش متیلاسیون نادرست ژن دیسبایندین در بیماران دوقطبی و اسکیزوفرنیا توسط داروهای آنتی سایکوتیک (فاطمه علیزاده)
- مهار حافظه ترس در انسان با مهار کننده آنزیم متالوپروتئیناز، دوکسی سیکلین (علی بزرگمهر)
- شناسایی دو عامل خطر ژنتیک به منظور پیش بینی بروز نوتروپنی و آگرانولوسیتوز در مصرف کلوزاپین (لیدا شفق)
- بیوانفورماتیک بالینی (دکتر گلناز بهرامعلی)

سخنی با خوانندگان:

سلام و عرض ادب.

این دومین شماره از خبرنامه علمی دپارتمان روان پزشکی و رفتارشناسی ژنومیک بیمارستان روزبه می باشد. در بخش های گوناگون این شماره به موضوعات روان پزشکی محاسباتی، نوروژنتیک، نوروآپی ژنتیک، نوروساینس، روانداروژنومیک، و بیوانفورماتیک بالینی اشاره خواهد شد.

همان گونه که در شماره پیشین نیز اشاره شد، با تلاش گروهی از اعضای محترم هییت علمی از گروه های مختلف، و نیز دانشجویان دوره دکتری رشته های گوناگون تلاش داریم تا قدمی هرچند کوچک در راستای دانش خود و همکاران عرصه سلامت ذهن برداریم.

فعالیت های دپارتمان روان پزشکی و رفتارشناسی ژنومیک بیمارستان روزبه و نیز خبرنامه علمی آن، بین رشته ای است. بنابراین در راستای ارتقای این خبرنامه دست همکاری به سوی تمامی علاقمندان آورده و این همکاری را ارج می نهیم.

دکتر اسماعیل شاهسوند آنانلو

رییس دپارتمان روان پزشکی و رفتارشناسی ژنومیک



روان پزشکی محاسباتی

(Computational Psychiatry)

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

امروزه سلامت ذهن (به طور عام)، و روان پزشکی و روان شناسی (به طور خاص) نیاز جدی به الگوسازی (Model Making) دارند. الگوسازی نیز نیاز مبرم به شناخت همه جانبه ذهن و رفتار خواهد داشت. به طور ساده می توان الگوسازی را در راستای درک و تبیین فراگشت های ذهن و رفتار در تمامی سطح ها (از ژنوم تا علامت شناسی) و نیز مهندسی این سطوح تا شکل گیری آن فراگشت ها دانست. بدیهی است در مورد الگوسازی برای پیچیده ترین بخش بدن انسان - یعنی مغز و سیستم عصبی - و نیز پیچیده ترین کارکرد وی - یعنی ذهن - بسیار دشوار، ولی اجتناب ناپذیر است. در این مجال می خواهیم نگاهی کوتاه به روان پزشکی محاسباتی به عنوان رویکردی برای الگوسازی داشته باشیم.

به عنوان مقدمه، تنها به برخی از چالش های موجود در روان پزشکی و روان شناسی اشاره می کنم. البته همان طور که پیش تر اشاره شد این چالش ها را به دلیل پیچیدگی ساختار و کارکرد سیستم عصبی از یک سو و نیز ساختار و کارکرد سیستم ذهن و رفتار از سوی دیگر، در پیش رو داریم.

چالش اول - ساختار تشخیص: امروزه نظام های مبتنی بر علامت شناسی برای تشخیص مورد استفاده قرار می گیرند. از جمله این نظام ها می توان به DSM ها اشاره کرد. گو این که این نظام ها در جهت تشخیص کمک کننده هستند، ولی باید پذیرفت با چالش های جدی، مانند پایایی و اعتبار روبرو می باشند.

چالش دوم - ارزیابی: به نظر می رسد شاید مهم ترین ابزار ارزیابی بر اساس مصاحبه و بیان مراجعین باشد. بدون آن که بخواهم از اهمیت این ابزار بکاهم، ولی باید پذیرفت که به کار نگرفتن ابزارهای عینی تر، در ارزیابی مراجعین با چالش های جدی روبرو خواهیم بود.

چالش سوم - درمان: بدیهی است که با درمان های موجود (دارویی و غیر دارویی) گروهی از بیماران بهبودی می یابند، ولی در بهترین شرایط، درصد قابل توجهی از ایشان به این درمان ها پاسخ مطلوبی نمی دهند.

چالش چهارم - پیشگیری: در این عرصه نیز با ابهامات و چالش های بزرگی روبرو هستیم. شاید این وضعیت ناشی از نداشتن یک رویکرد همه جانبه در تمامی سطوح - از ژنوم تا فنوم ذهن - باشد.

روان پزشکی محاسباتی از جمله عرصه هایی است که به سرعت در حال رشد می باشد. این روان پزشکی به دنبال آن است که با استفاده از دست آوردهای سال های اخیر راه حل هایی برای این چالش ها پیشنهاد نماید. روان پزشکی محاسباتی به دنبال الگوسازی برای ناهنجاری های ذهن و رفتار در سطوح گوناگون (مانند سطوح ژنومیک، نورونی، و ...)، و نیز برهم کنش های آن ها با محیطی (Environmental) و رشدی (Developmental) بوده که مبنای روان - آسیب شناسی بشمار می روند. به بیان دیگر، این عرصه به دنبال درک مکانیسم های ایجاد کننده ویژگی های بهنجار و ناهنجار ذهن و رفتار بشر بوده و با تلاش در جهت ایجاد همگرایی دانش های گوناگون سعی دارد به این مهم دست یابد.

امیدوارم در شماره های آینده بتوانم به این موضوع بیشتر بپردازم.

ستار نوروزی افق - دانشجوی دکتری نوروساینس -

دانشگاه علوم پزشکی ایران

زیست نشانگرهای جدید و پاسخ به داروهای ضد افسردگی

فاطمه علیزاده - دانشجوی دکتری ژنتیک پزشکی -

دانشگاه علوم پزشکی تهران

کاهش متیلاسیون نادرست ژن دیسبایندین در بیماران دوقطبی (BD) و اسکیزوفرنیا (SCZ) توسط داروهای آنتی سایکوتیک

Abdolmaleky et al, 2015

American journal of Neuropsychiatric genetic (PMID: 26285059)

به دلیل عدم شناخت همراهی یک ژن خاص با پاتوژن اسکیزوفرنیا، هر دو عامل ژنتیک و اپی ژنتیک در پاتوژن بیماری دخیل هستند. در این مطالعه وضعیت متیلاسیون ناحیه پروموتری ژن دیسبایندین در نمونه های بزاق و مغز پس از مرگ (post mortem) بررسی شده است. برای این منظور از پروفایل متیلاسیون Illumina و سکانس بی سولفیت و نیز روش qMSP برای ارزیابی CpG سایت های بیماران و بستگان درجه یک آن ها و افراد کنترل و نیز مغزهای پس از مرگ نمونه های SCZ و BD استفاده شد. هایپر متیلاسیون DNA در ناحیه پروموتری ژن دیسبایندین در نمونه های بزاق بیماران اسکیزوفرنیا (P=0.036, 12.5%) به خصوص در افراد دارو - نگرفته (P=0.011, 20%) و گرایش به سوی هایپرمتیلاسیون در بستگان درجه یک (P=0.08) در مقایسه با کنترل ها وجود دارد.

آنالیز مغزهای پس از مرگ، همراهی معکوس بین متیلاسیون دیسبایندین و بیان آن و نرمالایز شدن تغییر اپی ژنتیک به وسیله دارو های آنتی سایکوتیک کلاسیک را نشان داد. متیلاسیون پروموتری این ژن ممکن است یک عنصر کلیدی در پانل بیومارکرهای تشخیصی، مداخله ای یا درمانی در اسکیزوفرنیا و در افراد در معرض خطر (high risk) باشد که باید با مطالعات دارای نمونه های بیشتر تایید شود.

Berg et al. (2016; November).

Behavioral Genetics (PMID: 26857596)

از جمله فرضیه های ارائه شده برای افسردگی فرضیه نوروتروفیک است. بر اساس این فرضیه ارتباط معناداری بین اثرات روی نوروپلاستیسیته و پاسخ بالینی به داروهای ضد افسردگی وجود دارد. در این مطالعه تنوع افراد از لحاظ اثرات داروهای ضد افسردگی روی توانایی تقسیم سلول های لنفوبلاستوئید در افراد مورد بررسی قرار گرفت. این افراد در دو گروه قرار گرفتند: ۲۵ نفر از این افراد بیماران مقاوم به درمان بودند و همین تعداد از افراد از میان بیماران که پاسخ دارویی داشتند انتخاب شدند. علاوه بر این، ژن های دخیل در تکثیر سلولی (نورونی) و تنوع افراد در بیان این ژن ها برای یافتن ژن های کاندید که در ارتباط با تکثیر نورونی هستند مورد بررسی قرار گرفته است. برای ارزیابی تکثیر سلول ها از روش سنجش EdU (5-ethynyl-2'-deoxyuridine) استفاده شده است. پیش از سنجش به مدت ۲۱ روز سلول ها با دوز هایی از دو داروی (0.5ng/fluoxetine; 0.3ng/μl) و citalopram (0.3ng/μl) انکوبه شدند. بیان ژن های کاندید نیز به روش RT-PCR مورد سنجش قرار گرفت. ارزیابی های مولکولی تفاوت معناداری در رابطه با اثرات این دارو ها بر تکثیر سلولی بین دو گروه نشان داد. ABCB1، FZD7 و WNT2B از جمله این ژن ها بودند. بی شک چنین ارزیابی هایی می تواند بعنوان زیست نشانگر های کارکردی در رابطه با پاسخ افراد به دارو های ضد افسردگی در نظر گرفته شود.

علوم اعصاب

علی بزرگمهر - دانشجوی دکتری نوروساینس - دانشگاه علوم پزشکی ایران

Bach et al. (2017, April)

Molecular Psychiatry (PMID: 28373691)

مهار حافظه ترس در انسان با مهار کننده آنزیم متالوپروتئیناز، دوکسی سیکلین

توانایی پیش بینی تهدید، امری ضروری در بسیاری از موجودات به حساب می آید. بر اساس مطالعاتی که تاکنون در محیط های کشت سلولی و نیز مطالعات حیوانی صورت گرفته است، احتمال می رود که تغییرات سیناپسی مرتبط با یادگیری پیش بینی تهدید با آنزیمی به نام متالوپروتئیناز (Metalloproteinase) در ماتریس خارج سلولی (Extracellular matrix) در ارتباط باشد. با این حال، شواهد کافی مبتنی بر آزمایش های درون تنی (In Vivo studies) در این زمینه وجود ندارد. در این مطالعه، تاثیر مهارکننده آنزیم متالوپروتئیناز، داکسی سیکلین (Doxycycline)، بر شرطی شدن ترس (Fear conditioning) در انسان بررسی شده است. نتایج نشان داد که فراخوانش حافظه ترس، هفت روز پس از شکل گیری آن، در افرادی که دوکسی سیکلین مصرف کرده بودند، حدود ۶۰٪ کاهش یافته بود. این اختلال در حافظه، شکل گیری حافظه ترس جدید را نیز به تاخیر انداخته بود. یافته های این مطالعه نشان می دهد که مسیرهای پیام رسانی خارج سلولی در شکل گیری حافظه ترس نقش بسزایی دارند. علاوه بر آن، این نتایج، مسیرهای پیام رسانی خارج سلولی را به عنوان اهداف درمانی نوین در کاهش علائم اختلال استرس پس از سانحه (Post-traumatic stress disorder; PTSD) مطرح می سازد.

روان - دارو ژنتیک (سایکوفارماکوژنتیک)

لیدا شفق - دانشجوی دکتری نوروساینس - دانشگاه علوم پزشکی تهران

van der Weide (2016, May)

Pharmacogenomics (PMID: 27168101)

شناسایی دو عامل خطر ژنتیک به منظور پیش بینی بروز نوتروپنی و آگرانولوسیتوز در مصرف کلوزاپین

تجویز کلوزاپین، به دلیل عوارض جانبی آگرانولوسیتوز و نوتروپنی، همواره با چالش های فراوانی رو به رو بوده است. تا کنون چندشکلی ژنی که با دقت و حساسیت بالا امکان پیش بینی بروز آگرانولوسیتوز را در مصرف کنندگان کلوزاپین فراهم کند، مورد تایید قرار نگرفته است. بر اساس این مطالعه ای در یک جمعیت ۳۱۰ نفری از بیماران مقاوم به درمان مبتلا به اسکیزوفرنیا که کلوزاپین دریافت می کردند و برخی از آنان عارضه خونی (۳۸ نفر نوتروپنی و ۳۱ نفر آگرانولوسیتوز) را نشان داده بودند، مشخص شد که جهش در ژن NQO۲ که سلول ها را در برابر متابولیت های اکسیداتیو محافظت می کند، به شکل معنی داری در نمونه های مبتلا به آگرانولوسیتوز نسبت به گروه کنترل، افزایش پیدا کرده بود. این یافته تاییدکننده پژوهش های پیشین است که اختلال ایمونولوژیک ناشی از کلوزاپین را به دلیل جهش در آنزیم های متابولیزه کننده آن، تولید متابولیت های سمی و رادیکال های آزاد در نظر می گرفتند. نتیجهی دیگر آن بود که وجود چندشکلی در ژن مرتبط با انتقال دارو به نام ABCB۱ (که وظیفه ای انتقال دارو به بیرون از نوتروفیل ها را بر عهده دارد) می تواند در ایجاد نوتروپنی موثر باشد. مشخص شده که وجود این گوناگونی ژنی با تجمع بیش از حد دارو در سلول های ایمنی همراه است و همین امر احتمال اکسیداسیون نامطلوب را نیز افزایش می دهد.

زیست - داده ورزی (بیوانفورماتیک)

دکتر گلناز بهرامعلی - دکتری تخصصی بیوانفورماتیک
- انستیتو پاستور ایران

بیوانفورماتیک بالینی



در یک نگاه کلی این علم در فهم کارکردهای بالینی شامل ارتباط بین تنوع ژنتیکی با عوامل خطرزا، ظهور بیماری و پاسخ متفاوت به درمان، تاثیر بسزایی داشته و با ایجاد بانک های اطلاعاتی سازمان یافته و روش های داده کاوی، ساخت مدل و شبیه سازی آن به طور گسترده ای به جامعه پزشکی می تواند کمک نماید.

امروزه بیوانفورماتیک بالینی (Clinical Bioinformatics) یکی از شاخه های علم بیوانفورماتیک بوده که به عنوان نیروی محرکه توسعه فناوری های پس از ژنومیک (Postgenomic) در حوزه پژوهش های بالینی و درمان درآمده است. در حقیقت این شاخه منجر به ایجاد زیرساخت ها و دستیابی به دانش فنی لازم جهت بالا بردن سطح مراقبت های سلامت فردی با استفاده از منابع اطلاعات پزشکی و بیوانفورماتیک می شود.

بیوانفورماتیک بالینی به عرصه های مختلف از جمله تجزیه و تحلیل اطلاعات در سطح ژنوم، دسترسی به داده پایگاه ها و بررسی آن ها، پردازش فناوری ریز آرایه ها (Microarrays) با استفاده از روش های آماری و شناسایی الگوهای بیان ژنی، ایجاد ابزار جهت مطالعات پروتئومیکس (Proteomics) و ساخت داده پایگاه های مرتبط، شناسایی اهداف دارویی، بررسی روند پیشرفت بیماری و اثربخشی داروها و هموار کردن راه با هدف داروشناسی در رایانه (In Silico Pharmacology) و در نهایت دیدگاه زیست سامانه ای (Systems biology) و ایجاد مدل های زیستی می پردازد.