

## The Role of Micro-RNAs in Post-Traumatic Stress Disorder

Ali Shahini<sup>1</sup>, Zabihollah Khaksar<sup>2</sup>, Sajad Sahab Negah<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuroscience, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup>Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

<sup>3</sup>Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

### Article Info:

Received: 23 Aug 2017

Revised: 9 Oct 2017

Accepted: 21 Oct 2017

## ABSTRACT

**Introduction:** Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a form of anxiety disorders. PTSD typically follows an exposure to severe stress. It is characterized by a particular clinical syndrome, including re-experiencing symptoms and alterations in arousal, avoidance, cognition, and mood conditions. Recent evidences propose that micro-RNAs are crucial epigenetic players in mental disorders. It has been demonstrated that micro-RNAs are promising non-invasive biomarkers for different mental health disorders. It has been reported that the levels of micro-RNAs have been changed in psychotic diseases, including Alzheimer's disease and PTSD. **Conclusion:** Micro-RNAs seem to play a role in pathophysiology of psychological diseases. In this article, we discussed the new findings suggesting a relationship between micro-RNAs and PTSD as well as the possible roles of micro-RNAs in diagnosis and treatment of this mental disorder.

### Key words:

1. Stress Disorders, Post-Traumatic
2. Amygdala
3. Hippocampus
4. Prefrontal Cortex

\*Corresponding Author: Sajad Sahab Negah

E-mail: sahabnegahs@mums.ac.ir

## نقش micro-RNA ها در اختلال اضطرابی پس از ضربه

علی شاهینی<sup>۱</sup>، ذبیح الله خاکسار<sup>۲</sup>، سجاد سحاب نگاه<sup>۳\*</sup><sup>۱</sup>گروه علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران<sup>۲</sup>گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران<sup>۳</sup>مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفاء، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران

## اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۲۹ مهر ۱۳۹۶

اصلاحیه: ۱۷ مهر ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۱ شهریور ۱۳۹۶

## چکیده

**مقدمه:** اختلال اضطرابی پس از ضربه یک نوع از اختلالات اضطرابی است. اختلال اضطرابی پس از ضربه معمولاً به دنبال مواجهه با یک استرس شدید ایجاد می‌شود. این اختلال با علایم بالینی خاصی از جمله تجربه مجدد علایم و تغییرات در تحریک، اجتناب، شناخت و شرایط خلقی مشخص می‌گردد. شواهد اخیر پیشنهاد می‌دهد که micro-RNA ها نقش مهمی در اپیژنتیک اختلالات روانی دارند. نشان داده شده است که micro-RNA ها به عنوان نشانگرهای زیستی غیر تهاجمی برای اختلالات سلامت روانی متعدد نویدبخش هستند. گزارش شده است که سطوح micro-RNA ها در بیماری‌های روانی از قبیل بیماری آلزایمر و اختلال اضطرابی پس از ضربه تغییراتی داشته است. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد micro-RNA ها در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های روانی نقش دارند. در این مطالعه ما در مورد یافته‌های جدید ارتباط بین micro-RNA ها و اختلال اضطرابی پس از ضربه و همچنین نقش احتمالی micro-RNA ها در تشخیص و درمان اختلالات روانی بحث می‌کنیم.

## کلید واژه‌ها:

۱. اختلالات اضطرابی پس از ضربه
۲. آمیگدالا
۳. هیپوکامپ
۴. قشر پیش‌پیشانی

\* نویسنده مسئول: سجاد سحاب نگاه

آدرس الکترونیکی: sahabnegahs@mums.ac.ir

## مقدمه

هورمونی و روانشناسی مطرح شده‌اند که هیچ کدام تا به امروز کاربرد بالینی نداشته‌اند (۱۵).

برای به وجود آمدن PTSD لازم است حتماً تروما وارد شده به فرد باعث به وجود آمدن تغییراتی پایدار در ژن‌ها و بیان آن‌ها شود. از این رو تحقیقات به سمت تغییرات اپیژنتیک، از جمله متیلاسیون DNA، تغییر در هیستون‌ها بعد از ترجمه آن‌ها و micro-RNA ها که در ۱۵ سال اخیر شناخته شده‌اند، متمرکز شده است (۱۶-۱۸). برای مثال از تغییرات اپیژنتیک در تنظیم آنزیمی به نام COMT<sup>۳</sup> که در تنظیم سطح دوپامین مؤثر است، برای کاهش ترس حاصل از PTSD استفاده شده است (۱۹، ۲۰). امروزه به دلیل بررسی و توانایی دخالت آسان‌تر بر روی micro-RNA ها توجه به این مولکول‌ها خیلی بیشتر از متیلاسیون DNA و تنظیمات هیستونی است. به همین دلیل در این مقاله به استفاده از micro-RNA ها در تشخیص و درمان بیماری PTSD پرداخته خواهد شد.

بررسی‌ها نشان داده است که نقش RNA ها تنها میانجی‌گری بین DNA و پروتئین نیست. این مولکول‌ها همچنین می‌توانند در عملکرد سلول نقش بارزی را ایفاء کنند. RNA ریبوزومی و mRNA ها در اوایل دهه ۵۰ میلادی شناخته شدند اما سایر RNA ها از جمله RNA های کوچک هسته‌ای<sup>۴</sup>، RNA های بلند غیرکدکننده<sup>۵</sup> و RNA های در گردش<sup>۶</sup>، چندین سال بعد شناسایی شده‌اند و اعمال بیولوژیک فراوانی هم برای آن‌ها شناخته شده است. در سال ۱۹۹۳ اولین micro-RNA در نماتودی به نام *Caenorhabditis elegans* شناسایی شد و جهشی در مولکول‌های زیستی ایجاد کرد (۲۱، ۲۲). برخلاف گذشته که تصور می‌شد که این مولکول‌ها نقش و اهمیت بیولوژیکی چندانی ندارند، امروزه روز به روز بر اهمیت تنظیمی این مولکول‌ها در بدن افزوده می‌شود. micro-RNA ها مولکول‌های کوچکی به اندازه حدوداً ۲۲ نوکلئوتید و اندوژن هستند که از پیش سازهایی گیره‌ای شکل تشکیل می‌شوند. امروزه بر روی نحوه تشکیل این مولکول‌ها مطالعات فراوانی صورت گرفته است و مشخص شده است که به صورت پیش سازی به نام pri-miRNA ها رونویسی می‌شوند. سپس درون هسته سلول توسط RNase III کلاس دو که Drosha نام دارد و با کمک کوفاکتورها به مولکول‌هایی به نام pre-miRNA تبدیل می‌شوند. سپس مولکولی به نام exportin-5 آن را به سیتوپلاسم منتقل می‌کند. درون سیتوپلاسم، pre-miRNA ها توسط RNase III هایی به نام Dicer تبدیل به فرم نهایی خود می‌شوند و به پروتئینی به نام Argonaute که جزئی از کمپلکس قطعه قطعه کننده RNA ها (RISC)<sup>۷</sup> است، متصل می‌شود

اختلال اضطرابی پس از ضربه<sup>۱</sup> که به اختصار PTSD خوانده می‌شود، یک اختلال مزمن روانی است که در اثر تماس با موقعیت‌های تهدید کننده حیات از جمله جنگ به وجود می‌آید. به همین خاطر این اختلال در سربازان دیده می‌شود (۱). افراد مختلف معمولاً بعد از وارد شدن استرس‌های روانی، آن‌ها را تحمل می‌کنند و در نهایت به آرامش می‌رسند. اما گاهی برای بعضی از افراد این استرس‌ها تبدیل به ناراحتی‌های مزمن از جمله PTSD می‌شوند (۲).

PTSD نخستین بار در سال ۱۹۸۰ شناسایی شد و از آن زمان اطلاعاتی راجع به ویژگی‌هایش، چگونگی پیشرفت بیماری و اپیدمیولوژی آن به دست آمده است (۳). در همین راستا مشخص شد که ۳/۶ درصد افراد ۱۸ تا ۵۴ سال در آمریکا درگیر این بیماری هستند (۴). علایم PTSD علاوه بر کاهش روابط اجتماعی، بی‌اعتمادی، رفتارهایی آسیب زنده برای خود، خشم زیاد، سرزنش خود و احساس شرم، شامل علایم جسمی از جمله کاهش حجم عضلانی، افزایش احتمال شکستگی استخوان، پوکی استخوان و زوال عقل می‌شود (۵، ۶). PTSD را می‌توان بر اساس فاصله زمانی بین تماس با استرس و بروز علایم به دو شکل حاد و مزمن تقسیم‌بندی کرد. در نوع حاد این فاصله زمانی بین یک تا سه ماه در نظر گرفته می‌شود. حال آن که در نوع مزمن، این زمان بیشتر از سه ماه است (۷). علایم کلینیکی بیماران شامل احساس ناامیدی، تحریک‌پذیری و پاسخی شدید و همراه با ترس به شرایطی که ممکن است او را به یاد صحنه ناخوشایند بیندازد، است. از این رو افراد مبتلا به PTSD به راه‌های نامناسبی از جمله سیگار و الکل برای رهایی از خاطرات بد روی می‌آورند (۸). این بیماران علاوه بر این که سه برابر بیشتر در معرض خودکشی هستند، باعث تحمیل خسارتی ۳ میلیارد دلاری در سال به دنیا می‌شوند (۹). نشانه‌های بیوشیمیایی مشخص در این بیماری، شامل افزایش کورتیزول و نور اپی‌نفرین در ادرار، افزایش چربی و کلسترول خون و همچنین افزایش نوراپی‌نفرین در مایع مغزی-نخاعی است (۱۰-۱۳). روش‌های تشخیص بیماران PTSD به طور عمده شامل بررسی وضعیت عقلانی، علایم بالینی، سابقه و تاریخچه بیمار و یا اظهارات خود بیمار است که متأسفانه به دلیل هم‌پوشانی بسیاری از علایم این بیماری با بیماری‌هایی مانند افسردگی، احتمال خطا در تشخیص با استفاده از این روش‌ها بالاست (۱۴). به همین دلیل نیاز به روش‌هایی جدید و دقیق احساس می‌شود. تاکنون روش‌هایی از جمله روش‌های تصویربرداری مانند تصویرسازی تشدید مغناطیسی (MRI)<sup>۲</sup> و بررسی تغییرات

<sup>۱</sup> Post-traumatic stress disorder

<sup>۲</sup> Magnetic resonance imaging

<sup>۳</sup> Catechol-O-methyl transferase

<sup>۴</sup> Small nuclear RNA

<sup>۵</sup> Long non-coding RNA

<sup>۶</sup> Circulatory RNA

<sup>۷</sup> RNA-Induced slicing complex

قشر پیش‌پیشانی (PFCs)<sup>۸</sup>، آمیگدالا و هیپوکامپ قسمت‌های اصلی درگیر شده در PTSD هستند که نشانه‌هایی از تغییر میزان micro-RNA ها در آن‌ها دیده شده است (۳۷). امروزه ارتباط micro-RNA ها در ساخت نورون‌ها و تکامل مغزی، بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی و همچنین نقش آن‌ها در تنظیم میزان ترشح ناقلین عصبی<sup>۱۱</sup> بررسی شده است. برای مثال می‌توان به miR-130a و miR-206 اشاره کرد که مانع ترشح ماده P (که نوروپتیدی با ۱۱ آمینواسید و عضو خانواده تاکینین‌ها است) می‌شوند (۳۹، ۳۸). مشخص شده است که اینترلوکین -۱ آلفا (ترکیبی از خانواده اینترلوکین‌ها که عمدتاً وظیفه ایجاد التهاب را در بدن برعهده دارد) به‌عنوان یک نوع آنتاگونیست، با عمل این micro-RNA ها مخالفت می‌کند و اثر مهار آن‌ها را بر ترشح ماده P خنثی می‌کند (۴۱، ۴۰). البته تحقیقات نشان داده است که چگونگی تغییرات فعالیت قسمت‌های مختلف مغز با هم متفاوت است. برای مثال در PTSD شاهد افزایش فعالیت آمیگدالا ولی کاهش فعالیت قشر پیش‌پیشانی هستیم (۲۴). به همین خاطر الگوی تغییر micro-RNA ها نیز در قسمت‌های مختلف مغز متفاوت است. در این میان نقش افزایش فعالیت آمیگدالا در ترس‌های ایجاد شده پس از آسیب، بارزتر است (۱۵). حال برای فهم بهتر اهمیت اختلالات روانی، خصوصاً PTSD، قبل از پرداختن به بررسی دقیق‌تر micro-RNA ها در قسمت‌های مختلف سیستم عصبی فرد مبتلا به PTSD، اجمالاً به این اختلالات می‌پردازیم.

### اختلالات روانشناسی

برای اختلالات روانی همانند بسیاری از بیماری‌ها می‌توان دو دسته از علت‌ها را در نظر گرفت. البته در واقع ترکیبی از این علل عامل بروز این بیماری‌ها هستند. ۱- علت‌های مرتبط با ژنتیک مانند پلی‌مورفیسم در ژن‌ها، کم و زیاد شدن قسمت‌هایی در ژن‌ها و حتی جا به جایی قسمت‌هایی از کروموزوم‌ها ۲- عوامل محیطی، از جمله تمامی استرس‌هایی که ممکن است یک فرد در طول زندگی با آن‌ها تماس داشته باشد که شیوه ایجاد تغییرات پایدار در این گروه از عوامل به وسیله به کارگیری اپی‌ژنتیک، مانند متیلاسیون و RNA های ترجمه نشده، روی ژنوم فرد است (۴۳). اختلالات دوقطبی، افسردگی، شیزوفرنی، اوتیسم و PTSD بیماری‌هایی هستند که روی ارتباط آن‌ها با micro-RNA ها کار شده است (۴۷-۴۴).

افسردگی اختلالی است که ارتباط زیادی با PTSD دارد. از بین ۶۸۶۳ نفر از افراد مستعد و در معرض تروما، ۲۸/۴ درصد آن‌ها دچار PTSD و افسردگی بودند. ۱۰/۱ درصد حادثه دیدگان ۱۱ سپتامبر سال ۲۰۰۱، نیز دچار PTSD و افسردگی به مدت ۱۰ سال بودند.

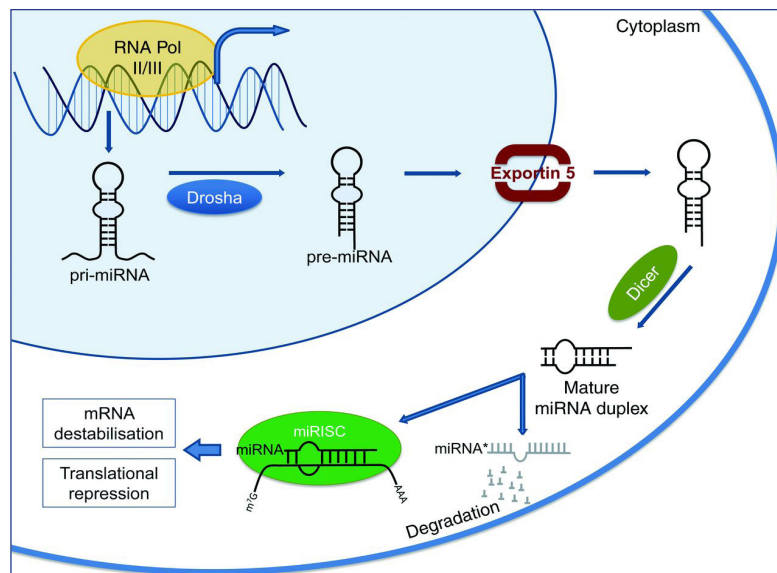
که بیان ژن‌ها را از طریق جفت شدن با قسمتی از ناحیه ۳ mRNA ها تنظیم می‌کند (تصویر ۱)-(۲۳-۲۲). بعد از مدتی مشخص شد که micro-RNA ها در عمل تنظیم بعد از رونویسی ژن‌ها اثر دارند و حدود ۳۰ درصد از ژن‌های ژنوم انسانی را تنظیم می‌کنند (۲۴). تا قبل از کشف micro-RNA ها مکانیسم بسیاری از اتفاقات سلولی از جمله آپوپتوز، چگونگی تمایز و تکثیر سلولی برای ما به طور کامل مشخص نبود (۲۷-۲۵). اولین بار در لوسمی لنفوسیتی، تغییرات غلظتی دو micro-RNA مشاهده و بررسی شد که از آن به بعد بحث استفاده از این مولکول‌ها در تشخیص بیماری‌ها داغ‌تر شد (۲۸). micro-RNA های موجود در جریان خون به دلیل پایداری زیادشان به‌عنوان نشانگر زیستی<sup>۸</sup> مناسبی مطرح شده‌اند (۲۵). این مولکول‌ها نشان داده‌اند که از طریق تنظیم بیان تعداد زیادی از ژن‌ها، نقش کلیدی در بسیاری از فرایندهای زیستی دارند (۲۹). شیوه عملکرد micro-RNA ها از طریق جفت شدن با بازهای مکمل آن‌ها در mRNA ها است. پس از جفت شدن بازهای این دو مولکول، mRNA ها از طریق کوتاه شدن دم پلی A یا گسستن زنجیره آن‌ها ناپایدار می‌شوند. در مواردی نادرتر، micro-RNA ها اثر خود را به صورت ترجمه mRNA ها به پروتئین‌هایی با کارایی کمتر اعمال می‌کنند (۳۰). پس در مجموع، وظیفه micro-RNA ها کاهش بیان mRNA ها است البته با این حال می‌توانند باعث تحریک فرایند ترجمه شوند (۳۱). به دلیل اندازه کوتاه micro-RNA ها، این مولکول‌ها می‌توانند تنها قسمت کوچکی از mRNA را مورد هدف قرار دهند. در نتیجه با یک نوع micro-RNA می‌توان چندین نوع mRNA را هدف قرار داد (۳۲). همچنین گاهی چندین نوع micro-RNA در فرایند تنظیم ژن‌ها دخیل هستند. در نتیجه بحث استفاده از micro-RNA ها به‌عنوان نشانگرهایی با ضریب اطمینان بالا برای تشخیص بیماری‌ها داغ است (۳۴، ۳۳). تلاش‌های صورت گرفته باعث کشف ارتباط miR-132 و miR-134 با اختلالات خفیف شناختی (MCI)<sup>۹</sup> شده است که نشانه‌هایی از مراحل اولیه و غیر علامت‌دار آسیب‌های نورونی هستند (۳۶، ۳۵). با این حال با تمام مزایای micro-RNA ها هنوز از آن‌ها به‌عنوان نشانگر زیستی در تشخیص PTSD استفاده نشده است به همین دلیل نیاز به تلاش‌های بیشتری در این زمینه احساس می‌شود. برای بررسی سطح micro-RNA ها، از غلظت پلاسمایی، غلظت مولکولی در سلول‌های مونونوکلئر و سلول‌های لنفوبلاستوئید استفاده شده است. یکی از اشکالات وارد شده بر این بحث این است که تا به امروز، بررسی‌ها در نمونه‌هایی با حجم کم بررسی شده‌اند که نشان‌دهنده نیاز به افزایش حجم نمونه در مطالعات آینده است (۳۱).

<sup>8</sup> Biomarker

<sup>9</sup> Mild cognitive impairment

<sup>10</sup> Prefrontal cortex

<sup>11</sup> Neurotransmitters



**تصویر ۱-** درون سلول در اثر قرار گرفتن نوکلئوتیدها پشت سرهم، مولکول اولیه به نام Pri-microRNA (عمدتاً توسط RNA پلیمرز II) ساخته می‌شود که این مولکول توسط مجموعه‌ای از مولکول‌ها که حاوی Drosha است، فرآوری شده و پیش‌ساز دیگری به نام Pre-microRNA را می‌سازد. سپس این مولکول توسط Exportin 5 به سیتوپلاسم فرستاده می‌شود و کمپلکس اندونوکلازی خاصی که حاوی Dicer در ساختارش است، ناحیه حلقه‌ای موجود در Pre-microRNA حذف شده و باعث شکل‌گیری micro-RNA های بالغ می‌شود. در نهایت این مولکول بالغ درون کمپلکس miRISC برای انجام وظیفه اصلی micro-RNA ها؛ یعنی تنظیم mRNA، قرار داده می‌شود (۴۲).

که وظیفه اصلی را در تبدیل حافظه کوتاه‌مدت به بلندمدت انجام می‌دهد. به همین دلیل نقش بارزی در حافظه دخیل در PTSD دارد (۵۲). مطالعات نشان داده‌اند که miR-34c بر عملکرد هسته مرکزی آمیگدالا مؤثر است؛ بدین صورت که هنگام اعمال استرس‌های حاد و مزمن دچار افزایش بیان می‌شود. miR-182 مولکول دیگری است که بر اثر اعمال ترس شنوایی دچار کاهش بیان در هسته جانبی آمیگدالا می‌شود (۵۴، ۵۳). miR-34c در ارتباط با mRNA کدکننده مولکول CRFR1<sup>۱۵</sup> است. به این صورت که با اعمال اثر آنتاگونیست CRFR1، میزان این micro-RNA بالا می‌رود که احتمال ارتباط آن را PTSD بسیار پررنگ می‌کند (۵۵). همچنین با مهار miR-34a در موش، نقش آن در تثبیت حافظه درد اثبات شد و مشاهده شد که سطح این مولکول اندکی پس از اعمال استرس در آمیگدالا بالا می‌رود. دلیل انتخاب این زمان برای بررسی، داده‌های مطالعات گذشته مبنی بر ثبت اطلاعات، اندکی پس از اعمال استرس در حافظه است (۳۲).

در یکی از تحقیقات صورت گرفته روی موش صحرایی به‌عنوان مدل حیوانی PTSD که تحت اعمال شوک الکتریکی دمی قرار گرفته بود، سطح micro-RNA های آمیگدالا در روز وارد شدن شوک به حیوان اندازه‌گیری شد و نشان داد که سطح اکثر micro-RNA ها کاهش یافته است. این کاهش به دلیل تنظیم فعالیت‌های پروتئین‌های دخیل در حافظه ترس است (۱). علاوه

این یافته‌ها نشان می‌دهند که برای درک بهتر هر دو اختلال، بررسی ارتباط micro-RNA ها با بیماری‌زایی<sup>۱۲</sup> و مکانیسم هر دو بیماری ضروری است (۲۴).

مکانیسم احتمالی PTSD به‌عنوان عضوی مهم در بیماری‌های روحی-روانی نیز همانند بسیاری از بیماری‌هایی که در اثر تماس با تروماها و انواع استرس‌ها ایجاد می‌شوند، مانند سرطان‌ها و بیماری‌های قلبی-عروقی، تغییرات اپی‌ژنتیک از جمله متیلاسیون، تغییرات هیستونی و micro-RNA ها است (۴۸). برای مثال متیلاسیون ژن FKBP5<sup>۱۳</sup> که به‌عنوان ژن دخیل در PTSD مطرح است، نمونه‌ای از اثر اپی‌ژنتیک در بیماری‌زایی PTSD است (۴۰). جهت پی بردن به نقش مهم micro-RNA ها در اختلالات اضطرابی، بهتر است با تمرکز بیشتر تغییرات آن‌ها را در نواحی درگیر در PTSD بررسی کرد. در ادامه، مطالعات انجام شده در نواحی آمیگدالا، قشر پیش‌پیشانی و هیپوکامپ مورد بحث قرار می‌گیرند.

#### ارتباط آمیگدالا و micro-RNA ها در فرد دچار PTSD

آمیگدالا ناحیه‌ای بادامی شکل در مغز است. ناحیه‌هایی که با نام هسته‌های آمیگدالا می‌شناسیم، در انسان و سایر حیوانات متفاوت‌اند. این هسته‌ها شامل هسته قاعده‌ای-جانبی، هسته قشری، هسته میانی و تجمعات سلول‌های بینابینی<sup>۱۴</sup> هستند (۴۹-۵۱). آمیگدالا به‌عنوان مرکزی دخیل در حافظه، همواره مورد توجه بوده است

<sup>۱۲</sup> Pathogenicity

<sup>۱۳</sup> K506 binding protein 5

<sup>۱۴</sup> Intermediate cells (ITCs)

<sup>۱۵</sup> Corticotrophin releasing factor receptor



پس از ۷۲ روز، انواع micro-RNA های جدا شده از قشر پیش‌پیشانی آن‌ها مشخص شدند که نشان داد mmu-miR-19473p، ebv-miR-BART8-3p، miR-1971، mmu-miR-33-5p micro-RNA های‌اند که کاندید توجه بیشتر هستند. بررسی بیشتر این مولکول‌ها با RT-qPCR<sup>۱۸</sup> نشان داد که سطح mmu-miR-1971 پس از مصرف فلوکستین به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش پیدا کرده است. با توجه به اطلاعات موجود، این اولین مطالعه‌ای بود که بر روی سطح micro-RNA ها در موش دچار PTSD صورت گرفته است که اهمیت و تأثیر قشر پیش‌پیشانی را نشان می‌دهد (۶۰، ۶۱). البته مطالعات بیشتری جهت شناسایی نقش دقیق‌تر micro-RNA ها در این قشر مورد نیاز است.

#### ارتباط هیپوکامپ و micro-RNA ها در فرد دچار PTSD

مطالعاتی راجع به ناحیه شاخ آمون در هیپوکامپ (CA1)<sup>۱۹</sup> و ارتباط آن با مسائل رفتاری انجام گرفته است. برای مثال نشان داده شده است که سطح micro-RNA ها بعد از تحمل استرس‌های مزمن و حاد، دچار تغییر می‌شود که این تغییرات در استرس‌های مزمن بیشتر است. همچنین نشان داده شد که نوع micro-RNA های تغییر یافته، البته به استثنا miR-Let-7a-1، در آمیگدالا و CA1 با هم متفاوت هستند. در تغییرات مشاهده شده شامل افزایش miR-376b و miR-208 و کاهش miR-9-1 است (۵۸، ۶۲). miR-132 مولکولی مرتبط با آلزایمر است و تغییراتی در میزان بیان آن در این بیماری دیده شده است که حاکی از اهمیت این مولکول در بیماری‌های عصبی است. همچنین مطالعات صورت گرفته روی ncRNA ها نشان داده‌اند که می‌توان miR-132 کاندیدی جهت مطالعات بیشتر در زمینه PTSD باشد (۶۳). در مطالعه‌ای برای بررسی ساختار ترس در موش‌ها، مشخص شد که miR-92 در هیپوکامپ حیوان دچار افزایش گذرا می‌شود که از این طریق باعث کاهش بیان ژن‌های CPEB3<sup>۲۰</sup> (مؤثر در افزایش دم پلی A در RNA پیام‌رسان)، MEF2D<sup>۲۱</sup>، KCC2<sup>۲۲</sup> (مؤثر در هم انتقالی پتاسیم و کلر) شد. البته زمان تغییرات متفاوت است. زمان کاهش برای ژن KCC2 ۶ ساعت پس از اعمال ترس بر حیوان ولی برای دو ژن دیگر ۹۰ دقیقه است (۶۴، ۶۵).

#### نقش micro-RNA ها در درمان PTSD

امروزه برای درمان PTSD روی علایم مختلف آن مانند نگرانی و افسردگی تمرکز می‌کنند. به همین منظور از داروهای مهارکننده بازجذب سروتونین و مهارکننده بازجذب سروتونین-نوراپی نفرین استفاده می‌کنند.

بر این به‌منظور بررسی micro-RNA های دخیل در تثبیت حافظه و حافظه بلندمدت، سطح این مولکول‌ها، دو هفته بعد از اعمال استرس، بررسی و مشاهده شد که به دلیل فرایندهای پاتوفیزیولوژی PTSD، میزان اکثر این مولکول‌ها از جمله miR-124 که باعث کاهش بیان گیرنده مینرالوکورتیکوئیدها می‌شود، افزایش یافت (۵۶، ۱). سایر micro-RNA های مؤثر در ترس‌های بسیار زیاد miR-142-5p، miR-421-3p، miR-223، miR-1928، 19b می‌باشند که تغییرات اکثر آن‌ها ناشی از PTSD است (۱).

پیش‌سازهای micro-RNA ها توسط آنزیمی به نام DICER1 تبدیل به فرم بالغ می‌شوند. در حقیقت این آنزیم در تنظیم پس از رونویسی ژن‌ها در مغز و سایر بافت‌ها اثر دارد. پس از اعمال یک حادثه ترسناک، آمیگدالای راست فعال شده و اثراتی را در بدن فرد اعمال می‌کند. یکی از این تغییرات، کاهش بیان DICER1 در خون است. یک وارینت ژنتیکی واقع در ناحیه ترجمه نشده قسمت ۳ ژن DICER1، rs10144436، به طور واضحی با بیان این ژن و PTSD همراه با افسردگی مرتبط است. علاوه بر این، ارزیابی میزان بیان micro-RNA ها در سرم و خون افراد مبتلا به PTSD و افسردگی نشان داد که سطح micro-RNA های miR-3130-5p و miR-212-3p در قیاس با گروه کنترل کاهش پیدا می‌کند. اطلاعات به دست آمده نشان می‌دهد که DICER1 در مکانیسم مولکولی افسردگی و PTSD از طریق تنظیم micro-RNA ها دخیل است (۵۷).

#### ارتباط قشر پیش‌پیشانی و micro-RNA ها در فرد دچار PTSD

مطالعات نشان داده است که سطح بیان micro-RNA ها در قشر مغز در حالت‌های مختلف فیزیوپاتولوژیک تغییر می‌کند. برای مثال بعد از برخورد با یک استرس حاد میزان برخی micro-RNA ها، از جمله miR-26b، miR-9، miR-494، miR-30b، miR-29b، می‌کند. در صورتی که این تغییرات در سایر مراکز مانند هیپوکامپ مشاهده نشده است (۵۸). به همین دلیل می‌توان روی قشر پیش‌پیشانی به‌عنوان یکی دیگر از مراکز درگیر در PTSD تمرکز کرد. نشان داده شده است که miR-128-b در اینفرالیمبیک پیش‌پیشانی موش بعد از اعمال استرس، افزایش پیدا کرده است (۵۹). نظر به این است که miR-1971 در پاتوبیولوژی PTSD مؤثر است. به همین منظور برای مطالعه روی سطح mmu-miR-1971<sup>۲۳</sup> در موشی که با استفاده از شوک در ناحیه پا دچار PTSD شده است، داروی فلوکستین<sup>۲۴</sup> را به موش‌های گروه کنترل تزریق کردند.

<sup>16</sup> Mus musculus miR

<sup>17</sup> Fluoxetine

<sup>18</sup> Quantitative reverse transcription PCR

<sup>19</sup> Cornu ammonis

<sup>20</sup> Cytoplasmic polyadenylation element binding protein 3

<sup>21</sup> Myocyte-specific enhancer factor 2D

<sup>22</sup> Is also called potassium-chloride transporter member 5

یافتن نشانگر زیستی مناسب و مرتبط با PTSD که در سرم و آمیگدالا موجود هستند، صورت گرفت (۷۰). در این مطالعه از موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم درماندگی آموخته شده<sup>۲۵</sup> که این سندرم در انسان‌ها یا حیوانات در اثر احساس ناتوانی در فرار از آسیب‌ها ایجاد می‌شود، استفاده شد. روش القای این سندرم در موش‌ها به این صورت است که موش‌های صحرایی دو ساعت در روز و به مدت سه روز متوالی در معرض شوک دمی همراه با بی‌حرکتی قرار می‌گرفتند که در حین بازداشتن حیوان از حرکت ۴۰ عدد شوک به فاصله‌های ۱۵۰ تا ۲۱۰ ثانیه داده می‌شد. miR-142-5p، miR-19b، miR-322، miR-223-3p، miR-1928، miR-463، miR-421-3p، مولکول‌های شناسایی شده با میزان بیان متفاوت در سرم هستند که در آمیگدالا نیز حضور دارند. به همین دلیل به‌عنوان نشانگرهای احتمالی در PTSD مطرح می‌شوند. در این بین با استفاده از روش‌های بیوانفورماتیک مشخص شد که پنج مولکول miR-142-5p، miR-19b، miR-1928، miR-223 و miR-421-3p تنظیم ژن‌های دخیل در ترس بیش از حد، نقش دارند (۱). micro-RNA‌هایی هم وجود دارند که در بیماری‌های قلبی در ارتباط با PTSD نقش دارند. از این گروه می‌توان به miR-29 اشاره کرد. Van Rooij و همکاران در مطالعه روی میزان micro-RNA‌های مرتبط با پاتولوژی قلب در موش قرار گرفته در معرض استرس کوتاه‌مدت به این نتیجه رسید که miR-29b به‌عنوان یک میانجی در فرایندهای مرتبط با ترمیم زخم در آریتمی‌ها و فیبروزهای میوکاردی افزایش می‌یابد (۵۵). مطالعات صورت گرفته، داده‌هایی را در ارتباط با تغییر وضعیت سیستم ایمنی در یک فرد مبتلا به PTSD نشان داده‌اند که می‌توان با توجه به تغییراتی که در micro-RNA‌های مرتبط با سیستم ایمنی به وجود می‌آید از آن‌ها برای شناسایی افرادی که درگیر این بیماری هستند، استفاده کرد. در همین راستا نتایج مطالعه Zhou و همکاران افزایشی را در سطح سایتوکین‌هایی از جمله IL-17 و اینترفرون- $\gamma$  و همچنین مونوکلترها و لنفوسیت‌های سربازان مبتلا به PTSD نسبت به گروه کنترل نشان داد. در این بیماران همچنین تغییراتی در میزان سلول‌های لنفوسیت T شناسایی شد. این تغییرات خود را به صورت افزایشی در تعداد Th1 و Th17 و کاهش در تعداد سلول‌های T تنظیم‌کننده نشان می‌دهد. حال میزان این تغییرات به‌شدت بیماری بستگی دارد (۷۱). در PTSD حالت‌هایی مرتبط با افسردگی و اضطراب‌های روحی وجود دارد. از آنجایی که ارتباط عدم توازن گیرنده‌های سروتونینریک با حالت‌های اضطراب شناسایی شده است، به همین دلیل می‌توان بین micro-RNA‌ها که در سیر بیماری

الته در کنار این داروها، از سایر داروهای ضدافسردگی شامل بنزودیازپین‌ها نیز استفاده می‌کنند. برای سایر ناراحتی‌های همراه از جمله بی‌خوابی هم می‌توان از پرازوسین و آلفا-۱-آدرنرژیک‌ها استفاده کرد. با این حال متأسفانه هنوز داروهایی برای پیشگیری از بروز PTSD بعد از بروز یک تروما وجود ندارد (۶۷، ۶۶، ۲۰).

همواره تغییراتی که داروها می‌توانند روی مولکول‌های زیستی بدن بگذارند، مورد بحث بوده است. از این رو می‌توان روی تغییرات سطح micro-RNA‌ها در اختلالات اضطرابی پس از ضربه تمرکز کرد. به همین خاطر مطالعاتی صورت گرفته است که نشان می‌دهند micro-RNA‌ها می‌توانند در مکانیسم عملکردی داروهای ضد افسردگی<sup>۲۳</sup> تأثیر داشته باشند (۵۸). سطح خونی miR-34c-5p و miR-770-5p بعد از مصرف داروی ضد افسردگی Escitalopram<sup>۲۴</sup>، کاهش پیدا کرده است (۶۸). Paroxetine و Ketamine داروهای ضد افسردگی دیگری‌اند که به ترتیب مسبب افزایش ۵ برابری در سطح miR-151-3p و کاهش در سطح miR-451 در پلازما هستند (۶۹). به علاوه همان‌طور که بیان شد، سطح mmu-miR-1971 در قشر پیش‌پیشانی مدل موشی PTSD با مصرف fluoxetine کاهش پیدا می‌کند (۶۰). متأسفانه هنوز تأثیر داروها بر مولکول‌های زیستی دخیل در PTSD به طور قابل توجهی بررسی نشده است ولی به دلیل ارتباط و نزدیکی اختلالات روانی به یکدیگر، شاید بتوان با تمرکز بر این مولکول‌ها یا حتی سایر مولکول‌های مشابه، درمان‌هایی نوین و مؤثر را برای PTSD پایه‌گذاری کرد. خصوصاً اینکه با درمان‌های فعلی تنها ۲۰-۳۰ درصد از بیماران به طور کامل به وضعیت عادی خود باز می‌گردند (۲۴). البته با این حال پاسخ پرسش‌های زیادی شامل نحوه انتقال داروهای مؤثر به محل مورد نظر، شناخت دقیق مکانیسم عمل micro-RNA‌ها و حتی چگونگی واکنش بدن، خصوصاً سیستم ایمنی به درمان هنوز به طور کامل داده نشده است.

#### نقش micro-RNA‌ها در تشخیص PTSD

micro-RNA‌ها قابل اندازه‌گیری در مایعات در حال گردش بدن از جمله ادرار، سرم، مایع مغزی-نخاعی و بزاق هستند. غلظت پلاسمایی این مولکول‌ها در حالت نرمال با غلظت آن‌ها در سلول‌های خونی دارای تعادلی است و در حالت طبیعی در بازه‌ای نرمال قرار گرفته است. حال با خروج بدن از حالت طبیعی خود مانند تماس با استرس‌های روحی، این تعادل بر هم می‌خورد. اعتقاد بر این است که می‌توان با توجه به الگوی تغییرات ایجاد شده در micro-RNA‌ها بیماری‌های مختلف را شناسایی کرد (۵۸). در یکی از مطالعات، بر اساس نقش micro-RNA‌ها در تنظیم ترس، تلاش‌هایی برای

<sup>۲۳</sup> Anti-depressant

<sup>۲۴</sup> The brand name is Lexapro

<sup>۲۵</sup> Helplessness syndrome

می‌شود. سپس مشخص شد که در مورد miR-320a، GRIN2A<sup>۲۶</sup>، ژن کدکننده زیر واحد اپسیلون گیرنده گلوتامات و DISC1 که در تکثیر و تمایز سلول‌ها نقش دارد، ژن‌های هدف هستند (۶۹). میزان رونویسی از GRIN2A نشان‌دهنده سطح فعالیت آن است و در افرادی که اقدام به خودکشی کرده‌اند، افزایش پیدا می‌کند (۷۳). برعکس، سرکوب آن سبب بروز پاسخی ضد افسردگی در فرد می‌شود که اهمیت و درستی یافته‌ها پیرامون آن را دو چندان می‌کند (۷۴).

از دیگر micro-RNA هایی که ارتباط افزایش سطح سرمی آن‌ها با افسردگی تا حدودی زیادی بررسی شده است، می‌توان به miR-320d، miR-101-3p، miR-106-5p، miR-423-5p و miR-93-5p اشاره کرد (۷۵). پس در نتیجه خانواده miR-320 بعد از اختلالات ناشی از PTSD، خصوصاً افسردگی، دچار عدم توازن می‌شوند.

اثر دارند و این گیرنده‌های سروتونینریک ارتباط برقرار کرد. مطالعاتی که در زمینه داروهای ضد افسردگی صورت گرفته است نشان داده‌اند که سطح miR-135 و miR-3130-5p در خون بیماران دچار افسردگی کاهش یافته است (۷۲، ۵۷). همچنین بعد از مصرف داروهای ضد افسردگی، افزایش قابل توجهی در سطح خونی miR-135 دیده شد. در نتیجه miR-135 می‌تواند به‌عنوان یک ماده ضد افسردگی اندوژن مطرح باشد (۷۲).

در مطالعه‌ای پیرامون سطح micro-RNA ها در پلاسما خون بیماران مبتلا به بیماری‌های روحی مهم یعنی شیذوفرنی و اختلال دو قطبی نوعی عدم توازن دیده شد. از مهم‌ترین نشانگرهای زیستی مرتبط با فرد افسرده می‌توان miR-451a و miR-320a را نام برد که سطح پلاسمایی آن‌ها به ترتیب دچار کاهش و افزایش

جدول ۱- micro-RNA های مهم و دخیل در فرایند ایجاد PTSD.

| نوع micro-RNA                                          | دلیل اهمیت                                              | محل مورد مطالعه             | شماره منبع |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------|------------|
| miR-34c                                                | نقش احتمالی در حافظه بعد از استرس                       | سنترال آمیگدالا             | (۵۴، ۵۳)   |
| miR-182                                                | نقش احتمالی در حافظه بعد از استرس                       | لترال آمیگدالا              | (۵۴، ۵۳)   |
| miR-34a                                                | تثبیت حافظه درد                                         | آمیگدالا موش                | (۳۲)       |
| miR-132                                                | نقش در اختلالات خفیف شناختی                             | سیستم عصبی مرکزی            | (۳۵)       |
| miR-124                                                | تنظیم گیرنده مینرالوکورتیکوئیدها                        | آمیگدالا                    | (۵۶، ۱۰)   |
| miR-223، miR-1928، miR-421-3p.                         | نقش در ترس بسیار زیاد ناشی از استرس                     | آمیگدالا                    | (۱)        |
| miR-26b، miR-9، miR-30b، miR-29b، miR-494.             | نشانگرهای زیستی احتمالی برای تشخیص آسیب ناشی از استرس   | قشر مغز                     | (۷۶)       |
| miR-128-b                                              | مولکول کمک‌کننده برای یافتن نشانگر زیستی مناسب در انسان | اینفرالیمبیک پیش‌پیشانی موش | (۵۹)       |
| mmu-miR-1971                                           | کاهش یافته بعد از مصرف fluoxetine                       | قشر پیش‌پیشانی موش          | (۶۰)       |
| miR-208 و miR-376b و miR-9-1                           | تغییر غلظت پس از اعمال استرس                            | ناحیه شاخ آمون در هیپوکامپ  | (۷۶، ۶۲)   |
| miR-92                                                 | کاهش بیان ژن‌های CPEB3، KCC2، MEF2D                     | هیپوکامپ                    | (۶۵، ۶۴)   |
| miR-34c-5p و miR770-5p                                 | کاهش بعد از مصرف escitalopram                           | سرم                         | (۶۸)       |
| miR-151-3p                                             | افزایش ۵ برابری بعد از مصرف Paroxetine                  | سرم                         | (۶۹)       |
| miR-451                                                | کاهش غلظت پس از مصرف داروی ketamine                     | سرم                         | (۶۹)       |
| miR-320a                                               | اثر روی ژن‌های GRIN2A و DISC1                           | سرم                         | (۶۹)       |
| miR-135                                                | مطرح شده به‌عنوان ماده ضد افسردگی اندوژن                | سرم و مغز                   | (۷۲)       |
| miR-101-، miR-320d، miR-106-5p، 3p، miR-93-5p و 423-5p | دارای سطح سرمی مرتبط با افسردگی                         | سرم                         | (۷۵)       |

تفصیلات

<sup>26</sup> Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A



## نتیجه‌گیری

مناسب و امکان اندازه‌گیری در قسمت‌های مختلف بدن و اختصاصی بودن آن‌ها برای بیماری‌های گوناگون، از ویژگی‌های بسیار خوب micro-RNA ها هستند که آن‌ها را خصوصاً برای تشخیص اختلالاتی با عدم توانایی تهیه بیوپسی، درمان با حداقل آسیب‌رسانی به بیمار، پیشگیری و حتی طبقه‌بندی بیماری‌ها، مناسب کرده است. به همین خاطر می‌توان از micro-RNA ها در تشخیص و درمان PTSD استفاده کرد که البته راهی طولانی برای فهمیدن تمام رازهای مربوط به این مولکول‌های مهم و حیاتی بدن باقی مانده است که نیازمند تحقیقات بیشتر و جدی‌تری است.

## منابع

1. Balakathiresan NS, Chandran R, Bhomia M, Jia M, Li H, Maheshwari RK. Serum and amygdala microRNA signatures of posttraumatic stress: fear correlation and biomarker potential. *Journal of psychiatric research*. 2014; 57: 65-73.
2. Sones HM, Thorp SR, Raskind M. Prevention of posttraumatic stress disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2011; 34(1): 79-94.
3. First MB. DSM-5 handbook of differential diagnosis: American Psychiatric Pub; 2013.
4. Psychosocial I. Health status of Vietnam veterans. *JAMA*. 1988; 259: 2701-7.
5. Childress JE, McDowell EJ, Dalai VVK, Bogale SR, Ramamurthy C, Jawaid A, et al. Hippocampal volumes in patients with chronic combat-related posttraumatic stress disorder: a systematic review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013; 25(1): 12-25.
6. Van der Kolk BA, McFarlane AC. Traumatic stress: the effects of overwhelming experience on mind, body, and society: Guilford Press; 2012.
7. Alexander W. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder in combat veterans: focus on antidepressants and atypical antipsychotic agents. *Pharmacy and Therapeutics*. 2012; 37(1): 32-8.
8. Berna G, Vaiva G, Ducrocq F, Duhem S, Nandrino J. Categorical and dimensional study of the predictive factors of the development of a psychotrauma in victims of car accidents. *J Anxiety Disord*. 2012; 26(1): 239-45.
9. Gray MJ, Elhai JD, Frueh BC. Enhancing patient satisfaction and increasing treatment compliance: patient education as a fundamental component of PTSD treatment. *Psychiatric Quarterly*. 2004; 75(4): 321-32.
10. Kroes MC, Rugg MD, Whalley MG, Brewin CR.

مطالعات بسیار زیادی در سال‌های گذشته صورت گرفته است که همگی بر تغییر میزان بیان micro-RNA ها در بافت‌های دچار آسیب تأکید داشته‌اند. به همین خاطر اهمیت این مولکول‌ها را به‌عنوان نشانگرهایی زیستی برای تشخیص دقیق‌تر و حتی استفاده در درمان‌هایی با عوارض کمتر و عملکرد مفیدتر دو چندان می‌کند. همچنین به دلیل پیچیدگی بسیار زیاد و هم پوشانی فراوان در علائم بیماری‌های روانی و همچنین ناکارآمدی بسیاری از درمان‌های فعلی، نیاز به روش‌های نوین درمانی و تشخیصی کاملاً احساس می‌شود. پایداری

Structural brain abnormalities common to posttraumatic stress disorder and depression. *J Psychiatry Neurosci*. 201; 36(4): 256-65.

11. Hawk LW, Dougall AL, Ursano RJ, Baum A. Urinary catecholamines and cortisol in recent-onset posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *Psychosom Med*. 2000; 62(3): 423-34.

12. Solter V, Thaller V, Karlovic D, Crnkovic D. Elevated serum lipids in veterans with combat-related chronic posttraumatic stress disorder. *Croat Med J*. 2002; 43(6): 685-9.

13. Geraciotti Jr TD, Baker DG, Ekhtator NN, West SA, Hill KK, Bruce AB, et al. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(8): 1227-30.

14. Weathers FW, Keane TM, Davidson JR. Clinician-administered PTSD scale: a review of the first ten years of research. *Depress Anxiety*. 2001; 13(3): 132-56.

15. Schmidt U, Kaltwasser SF, Wotjak CT. Biomarkers in posttraumatic stress disorder: overview and implications for future research. *Disease Markers*. 2013; 35(1): 43-54.

16. Chi Y, Zhou D. MicroRNAs in colorectal carcinoma-from pathogenesis to therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016; 35(1): 43.

17. Kalozoumi G, Yacoub M, Sanoudou D. MicroRNAs in heart failure: small molecules with major impact. *Global Cardiology Science and Practice*. 2014; 2: 30. doi.org/10.5339/gcsp.2014.30.

18. Baghishani F, Sahab Negah S. The role of neurogenesis in anxiety disorders. *Shefaye Khatam*. 2017; 5(2): 98-109.

19. Norrholm SD, Jovanovic T, Smith AK, Binder E,

- Klengel T, Conneely K, et al. Differential genetic and epigenetic regulation of catechol-O-methyltransferase is associated with impaired fear inhibition in posttraumatic stress disorder. *Front Behav Neurosci*. 2013; 7: 30. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00030.
20. Sahab Negah S, Khaksar Z, Kazemi H, Aligholi H, Safahani M, Modarres Mousavi M, et al. The role of dopamine receptors during brain development. *Shefaye Khatam*. 2014; 2(3): 65-76
21. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004; 116(2): 281-97.
22. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. Elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell*. 1993; 75(5): 843-54
23. Wahid F, Shehzad A, Khan T, Kim YY. MicroRNAs: synthesis, mechanism, function, and recent clinical trials. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2010; 1803(11): 1231-43.
24. Giridharan V, Thandavarayan R, Fries G, Walss-Bass C, Barichello T, Justice N, et al. Newer insights into the role of miRNA a tiny genetic tool in psychiatric disorders: focus on post-traumatic stress disorder. *Translational Psychiatry*. 2016; 6(11): e954.
25. Schöler N, Langer C, Döhner H, Buske C, Kuchenbauer F. Serum microRNAs as a novel class of biomarkers: a comprehensive review of the literature. *Experimental Hematology*. 2010; 38(12): 1126-30.
26. Fu X, Han Y, Wu Y, Zhu X, Lu X, Mao F, et al. Prognostic role of microRNA-21 in various carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2011; 41(11): 1245-53.
27. Sahab Negah S, Mohammad Sadeghi S, Kazemi H, Modarres Mousavi M, Aligholi H. Effect of injured brain extract on proliferation of neural stem cells cultured in 3-dimensional environment. *Shefaye Khatam*. 2015; 3(1): 49-56.
28. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002; 99(24): 15524-9.
29. Geeleher P, Huang SR, Gamazon ER, Golden A, Seoighe C. The regulatory effect of miRNAs is a heritable genetic trait in humans. *BMC Genomics*. 2012; 13(1): 383. doi.org/10.1186/1471-2164-13-383.
30. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009; 136(2): 215-33.
31. Place RF, Li L-C, Pookot D, Noonan EJ, Dahiya R. MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008; 105(5): 1608-13.
32. Dias BG, Goodman JV, Ahluwalia R, Easton AE, Andero R, Ressler KJ. Amygdala-dependent fear memory consolidation via miR-34a and Notch signaling. *Neuron*. 2014; 83(4): 906-18.
33. Rong H, Liu TB, Yang KJ, Yang HC, Wu DH, Liao CP, et al. MicroRNA-134 plasma levels before and after treatment for bipolar mania. *Journal of Psychiatric Research*. 2011; 45(1): 92-5.
34. Lai C-Y, Yu S-L, Hsieh MH, Chen C-H, Chen H-Y, Wen C-C, et al. MicroRNA expression aberration as potential peripheral blood biomarkers for schizophrenia. *PloS One*. 2011; 6(6): e21635.
35. Sheinerman KS, Tsivinsky VG, Crawford F, Mullan MJ, Abdullah L, Umansky SR. plasma microRNA biomarkers for detection of mild cognitive impairment. *Aging (Albany NY)*. 2012; 4(9): 590- 605.
36. Mohammad Sadeghi S, Sahab Negah S, Khaksar Z, Kazemi H, Aligholi H. Laminin Position as one of the important components of the extracellular matrix in tissue engineering of nervous system. *Shefaye Khatam*. 2014; 2(1): 69-74.
37. Mahan AL, Ressler KJ. Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends in Neurosciences*. 2012; 35(1): 24-35.
38. Harrison S, Geppetti P. Substance P. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2001; 33(6): 555-76.
39. Datar P, Srivastava S, Coutinho E, Govil G. Substance P. Structure, function, and therapeutics. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2004; 4(1): 75-103.
40. Greco SJ, Rameshwar P. MicroRNAs regulate synthesis of the neurotransmitter substance P in human mesenchymal stem cell-derived neuronal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104(39): 15484-9.
41. Bankers-Fulbright JL, Kalli KR, McKean DJ. Interleukin-1 signal transduction. *Life Sciences*. 1996; 59(2): 61-83.
42. Donadeu FX, Schauer S, Sontakke S. Involvement of miRNAs in ovarian follicular and luteal development. *Journal of Endocrinology*. 2012; 215(3): 323-34

43. Issler O, Chen A. Determining the role of microRNAs in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015; 16(4): 201-12.
44. Caputo V, Ciolfi A, Macrì S, Pizzuti A. The emerging role of MicroRNA in schizophrenia. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. 2015; 14(2): 208-21.
45. Suarez-Gomez M, Alejandre-Durán E, Ruiz-Rubio M. MicroRNAs in bipolar disorder: diagnostic and therapeutic applications. *Revista De Neurologia*. 2011; 53(2): 91-8.
46. Vasu MM, Anitha A, Thanseem I, Suzuki K, Yamada K, Takahashi T, et al. Serum microRNA profiles in children with autism. *Molecular Autism*. 2014; 5(1): 40. doi.org/10.1186/2040-2392-5-40.
47. Pasand Mozhdeh H, Zeynali B, Aligholi H, Kashani Radgerdi I, Sahab Negah S, Hassanzadeh G. The effect of intracerebroventricular administration of streptozocin on cell proliferation in subventricular zone stem cells in a rat model of alzheimer's disease. *Shefaye Khatam*. 2015; 3(4): 80-6.
48. Shorter KR, Miller BH. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2015; 118(1): 1-7.
49. Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah N, et al. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anatomy and Embryology*. 2005; 210(5-6): 343-52.
50. Bešć B. The amygdala and the emotions. *Ben Bešć Science*. 2004.
51. Solano-Castiella E, Anwender A, Lohmann G, Weiss M, Docherty C, Geyer S, et al. Diffusion tensor imaging segments the human amygdala in vivo. *Neuroimage*. 2010; 49(4): 2958-65.
52. Learning P. Why we think plasticity underlying viewpoint Pavlovian fear conditioning occurs in the basolateral amygdala. *Neuron*. 1999; 23: 229-32.
53. Haramati S, Navon I, Issler O, Ezra-Nevo G, Gil S, Zwang R, et al. MicroRNA as repressors of stress-induced anxiety: the case of amygdalar miR-34. *Journal of Neuroscience*. 2011; 31(40): 14191-203.
54. Griggs EM, Young EJ, Rumbaugh G, Miller CA. MicroRNA-182 regulates amygdala-dependent memory formation. *Journal of Neuroscience*. 2013; 33(4): 1734-40.
55. Van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, DiMaio JM, Naseem RH, Marshall WS, et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008; 105(35): 13027-32.
56. Mannironi C, Camon J, De Vito F, Biundo A, De Stefano ME, Persiconi I, et al. Acute stress alters amygdala microRNA miR-135a and miR-124 expression: inferences for corticosteroid dependent stress response. *PLoS One*. 2013; 8(9): e73385.
57. Wingo AP, Almlı LM, Stevens JJ, Klengel T, Uddin M, Li Y, et al. DICER1 and microRNA regulation in post-traumatic stress disorder with comorbid depression. *Nat Commun*. 2015; 6: 10106. doi: 10.1038/ncomms10106.
58. Dwivedi Y. Emerging role of microRNAs in major depressive disorder: diagnosis and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014; 16(1): 43-61.
59. Lin Q, Wei W, Coelho CM, Li X, Baker-Andresen D, Dudley K, et al. The brain-specific microRNA miR-128b regulates the formation of fear-extinction memory. *Nature Neuroscience*. 2011; 14(9): 1115-7.
60. Schmidt U, Herrmann L, Hagl K, Novak B, Huber C, Holsboer F, et al. Therapeutic action of fluoxetine is associated with a reduction in prefrontal cortical miR-1971 expression levels in a mouse model of posttraumatic stress disorder. *Front Psychiatry*. 2013; 4: 66. doi: 10.3389/fpsyt.2013.00066.
61. Sahab Negah S, Khaksar Z, Mohammad Sadeghi S, Erfanimajd N, Modarres Mousavi M, Aligholi H, et al. Effect of nettle root extract on histometrical parameters of cerebral and cerebellar cortices in rat following administration of testosterone. *Shefaye Khatam*. 2015; 3(1): 71-8.
62. Meerson A, Cacheaux L, Goosens KA, Sapolsky RM, Soreq H, Kaufer D. Changes in brain MicroRNAs contribute to cholinergic stress reactions. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2010; 40(1-2): 47-55.
63. Schmidt U, Keck ME, Buell DR. miRNAs and other non-coding RNAs in posttraumatic stress disorder: a systematic review of clinical and animal studies. *Journal of Psychiatric Research*. 2015; 65: 1-8.
64. Rešćivo L, Vetere G, Bontempi B, Ammassari-Teule M. The formation of recent and remote memory is associated with time-dependent formation of dendritic spines in the hippocampus and anterior cingulate cortex. *Journal of Neuroscience*. 2009; 29(25): 8206-14.
65. Vetere G, Barbato C, Pezzola S, Frisone P, Aceti

- M, Ciotti M, et al. Selective inhibition of miR-92 in hippocampal neurons alters contextual fear memory. *Hippocampus*. 2014; 24(12): 1458-6.
66. Sullivan GM, Neria Y. Pharmacotherapy of PTSD: current status and controversies. *Psychiatr Ann*. 2009; 39(6): 342.
67. Sahab Negah S, Eshaghabadi A, Mohammadzadeh E. The neuroprotective role of progesterone in traumatic brain injury; reduction of inflammatory cytokines. *Shefaye Khatam*. 2015; 3(4): 139-50.
68. Bocchio-Chiavetto L, Maffioletti E, Bettinsoli P, Giovannini C, Bignotti S, Tardito D, et al. Blood microRNA changes in depressed patients during antidepressant treatment. *European Neuropsychopharmacology*. 2013; 23(7): 602-11.
69. Camkurt MA, Acar Ş, Coşkun S, Güneş M, Güneş S, Yılmaz MF, et al. Comparison of plasma MicroRNA levels in drug naive, first episode depressed patients and healthy controls. *J Psychiatr Res*. 2015; 69: 67-71
70. Morey RA, Gold AL, LaBar KS, Beall SK, Brown VM, Haswell CC, et al. Amygdala volume changes in posttraumatic stress disorder in a large case-controlled veterans group. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69(11): 1169-78.
71. Zhou J, Nagarkatti P, Zhong Y, Ginsberg JP, Singh NP, Zhang J, et al. Dysregulation in microRNA expression is associated with alterations in immune functions in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *PLoS One*. 2014; 9(4): e940.
72. Issler O, Haramati S, Paul ED, Maeno H, Navon I, Zwang R, et al. MicroRNA 135 is essential for chronic stress resiliency, antidepressant efficacy, and intact serotonergic activity. *Neuron*. 2014; 83(2): 344-60.
73. Sequeira A, Mamdani F, Ernst C, Vawter MP, Bunney WE, Lebel V, et al. Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression. *PloS One*. 2009; 4(8): e6585.
74. Boyce-Rustay JM, Holmes A. Genetic inactivation of the NMDA receptor NR2A subunit has anxiolytic and antidepressant-like effects in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(11): 2405
75. Liu X, Zhang L, Cheng K, Wang X, Ren G, Xie P. Identification of suitable plasma-based reference genes for miRNAome analysis of major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2014; 163: 133-9.
76. Dwivedi Y. Emerging role of microRNAs in major depressive disorder: diagnosis and therapeutic implications. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2014; 16(1): 43.