

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

Ali Shahini¹, Zabihollah Khaksar², Sajad Sahab Negah^{1,3*}

¹Department of Neuroscience, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

²Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

³Shefa 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^۱، ذبیح الله خاکسار^۲، سجاد سحاب نگاه^{*۱،۲}

^۱گروه علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۲گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

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 عموماً به دنبال مواجه با یک استرس شدید ایجاد می‌شود. این اختلال با علایم بالینی خاصی از جمله تحریب مجدد علایم و تغییرات در تحریک، اجتناب، شناخت و شرایط خلقی مشخص می‌گردد. شواهد اخیر پیشنهاد می‌دهد که micro-RNA ها نقش مهمی در اپیزوتیک 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-RNA‌ها که در ۱۵ سال اخیر شناخته شده‌اند، متمرکز شده است در ۱۶–۱۸^(۱۶). برای مثال از تغییرات اپیژنتیک در تنظیم آنزیمی به نام COMT^(۱۷) که در تنظیم سطح دوپامین مؤثر است، برای کاهش ترس حاصل از PTSD استفاده شده است^(۱۹، ۲۰). امروزه به دلیل بررسی و توانایی دلالت آسان‌تر بر روی micro-RNA‌ها توجه به این مولکول‌ها خیلی بیشتر از متیلاسیون DNA و تنظیمات هیستونی است. به همین دلیل در این مقاله به استفاده از micro-RNA‌ها در تشخیص و درمان بیماری PTSD پرداخته خواهد شد.

بررسی‌ها نشان داده است که نقش RNA‌ها تنها میانجی‌گری بین DNA و پروتئین نیست. این مولکول‌ها همچنین می‌توانند در عملکرد سلول نقش بارزی را ایفاء کنند. RNA ریبوزومی و mRNA‌ها در اوایل دهه ۵۰ میلادی شناخته شدند اما سایر RNA‌ها از جمله RNA‌های کوچک هسته‌ای^(۱۸)، RNA‌های بلند غیرکدکننده^(۱۹) و RNA‌های در گردش^(۲۰)، چندین سال بعد شناسایی شده‌اند و اعمال بیولوژیک فراوانی هم برای آن‌ها شناخته شده است. در سال ۱۹۹۳ اولین micro-RNA در *Caenorhabditis elegans* شناسایی شد و ناتسودی به نام pre-miRNA^(۲۱) ایجاد کرد^(۲۲). وجهشی در مولکول‌های زیستی این مولکول‌ها در بدن 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-RNA‌ها مولکول‌های کوچکی به اندازه حدوداً ۲۲ نوکلئوتید و اندوئن هستند که از پیش سازه‌ای 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^(۲۳) رونویسی می‌شوند. سپس درون هسته سلول توسط RNase III کلاس دو که نام Drosophila^(۲۴) 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-miRNA‌ها توسط RNase III هایی به نام Dicer تبدیل به فرم نهایی خود می‌شوند و به پروتئینی به نام Argonaute که جزوی از کمپلکس قطعه قطعه کننده RNA‌ها (RISC)^(۲۵) است، متصل می‌شود

اختلال اضطرابی پس از ضربه^(۱) 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 سر بازان 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 در گیر این بیماری هستند^(۴). علایم PTSD علاوه بر کاهش روابط اجتماعی، بی‌اعتمادی، رفتارهایی آسیب زننده 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 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 نالمیدی، 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 خسارati ۳ میلیارد دلاری در سال به دنیا می‌شوند^(۹). نشانه‌های بیوشیمیابی مشخص در این بیماری، شامل افزایش کورتیزول و نور اپی‌نفرین در ادرار، افزایش چربی و کلسترول خون و همچنین افزایش نور اپی‌نفرین 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 خطأ 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)^(۱۵) و بررسی تغییرات

^۱ Post-traumatic stress disorder

^۲ Magnetic resonance imaging

^۳ Catechol-O-methyl transferase

^۴ Small nuclear RNA

قشر پیش‌پیشانی (PFCs)^{۱۰}، 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^{۱۱} بررسی شده است. برای مثال می‌توان به miR-206 و miR-130a اشاره کرد که مانع ترشح ماده P (که نوروپیتیدی با ۱۱ آمینواسید و عضو خانواده تاکی کینین‌ها است) می‌شوند (۳۸، ۳۹). مشخص شده است که اینترلوکین ۱-alfa (ترکیبی از خانواده اینترلوکین‌ها که عمدها وظيفة ایجاد التهاب را در بدن بر عهده دارد) به عنوان یک نوع آنتاگونیست، با عمل این micro-RNA مخالفت می‌کند و اثر مهاری آن‌ها را بر ترشح ماده P خنثی می‌کند (۴۰، ۴۱). 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 (۴۲)، 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 (۴۴-۴۷).

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.

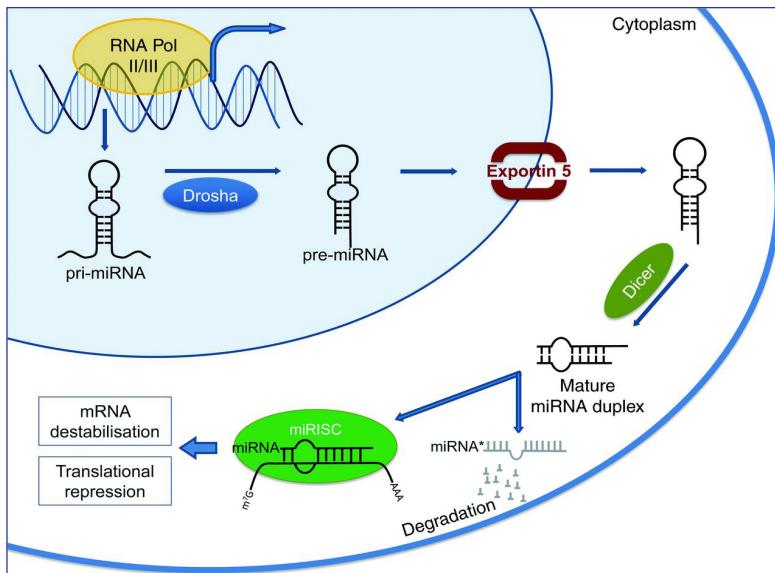
⁸ Biomarker

⁹ Mild cognitive impairment

که بیان ژن‌ها را از طریق جفت شدن با قسمتی از ناحیه^{۱۰} mRNA ها تنظیم می‌کند (تصویر ۱-۲۲). 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 (۴۴). 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 (۴۵-۴۷). اولین بار در لوسومی لنفویتی، تغییرات غلظتی دو micro-RNA مشاهده و بررسی شد که از آن به بعد بحث استفاده از این مولکول‌ها در تشخیص بیماری‌ها داغ‌تر شد (۴۸). micro-RNA های موجود در جریان خون به دلیل پایداری زیادشان، به عنوان نشانگر زیستی^۸ مناسبی مطرح شده‌اند (۴۹). این مولکول‌ها نشان داده‌اند که از طریق تنظیم بیان تعداد زیادی از ژن‌ها، نقش کلیدی در بسیاری از فرایندهای زیستی دارند (۴۹). شیوه عملکرد micro-RNA ها از طریق جفت شدن با بازهای مکمل آن‌ها در mRNA ها است. پس از جفت شدن بازهای این mRNA ها از طریق کوتاه شدن دم پلی A گسیلن 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 (۴۰). پس در مجموع، وظیفه micro-RNA ها کاهش بیان mRNA ها است البته با این حال می‌توانند باعث تحریک فرایند ترجمه شوند (۴۱). 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 (۴۲). همچنین گاهی چندین نوع micro-RNA در فرایند تنظیم ژن‌ها دخیل هستند. در نتیجه بحث استفاده از micro-RNA ها به عنوان نشانگرهایی با ضریب اطمینان بالا برای تشخیص بیماری‌ها داغ است (۴۳، ۴۴). تلاش‌های صورت گرفته باعث کشف ارتباط miR-132 و miR-134 با اختلالات خفیف شناختی (MCI)^۹ شده است که نشانهایی از مراحل اولیه و غیر علامت‌دار آسیبهای نورونی هستند (۴۵، ۴۶). با این حال با تمام مزایای micro-RNA ها هنوز از آن‌ها به عنوان 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 (۴۷).

¹⁰ Prefrontal cortex

¹¹ Neurotransmitters



تصویر ۱- درون سلول در این قرار گرفتن نوکلوتیدها پشت سر هم، مولکول اولیه به نام Pri-microRNA (عدم توسیع RNA پلیمراز II) ساخته می شود که این مولکول توسط مجموعه ای از مولکول ها که حاوی Exportin است، فراوری شده و پیش ساز دیگری به نام Pre-microRNA را می سازد. سپس این مولکول توسط Dicer در ساختارش است. ناحیه ۵ به سیتوپلاسم فرستاده می شود و کمپلکس اندونوکلازی خاصی که حاوی ۳' UTR های micro-RNA باشد، در همایت این قاعده موجود در Pre-microRNA حذف شده و باعث شکل گیری micro-RNA های بالغ می شود. در نهایت این مولکول بالغ درون کمپلکس miRISC برای انجام وظیفه اصلی micro-RNA ها؛ یعنی تنظیم mRNA قرار داده می شود.^(۴)

که وظیفه اصلی را در تبدیل حافظه کوتاهمدت به بلندمدت انجام می‌دهد. به همین دلیل نقش بارزی در حافظهٔ دخیل در PTSD دارد (۵۲). مطالعات نشان داده‌اند که miR-34c بر عملکرد هستهٔ 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 شناوی‌ی دچار کاهش بیان در هستهٔ جانبی آمیگدالا می‌شود (۵۳، ۵۴). miR-34c در ارتباط با mRNA کدکنندهٔ CRFR1^{۱۵} است. به این صورت که با اعمال اثر آنTAGونیست، میزان این micro-RNA بالا می‌رود که احتمال ارتباط آن را PTSD بسیار پررنگ می‌کند (۵۵). همچنین با مهارa miR-34a در موش، نقش آن در تثبیت حافظهٔ درد اثبات شد و مشاهده شد که سطح این مولکول انکی پس از اعمال استرس در آمیگدالا بالا می‌رود. دلیل انتخاب این زمان برای بررسی، داده‌های مطالعات گذشته مبنی بر ثبت اطلاعات، انکدی پس از اعمال استرس در حافظهٔ است (۳۲).

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

این یافته‌ها نشان می‌دهند که برای درک بهتر هر دو اختلال، بررسی ارتباط micro-RNA‌ها با بیماری‌زایی^{۱۲} و مکانیسم هر دو بیماری ضروری است (۲۴).

مکانیسم احتمالی PTSD به عنوان عضوی مهمند در بیماری‌های روحی-روانی نیز همانند بسیاری از بیماری‌هایی که در اثر تماس با تروماهای 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 زن FKB5^۳ که به عنوان زن 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 تمرکزی 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 می‌شناشیم، در انسان و سایر حیوانات متفاوت‌اند. این هسته‌ها شامل هسته قائداتی-جانبی، هسته قشری، هسته میانی و تجمعات سلول‌های بینایینی^{۱۴} هستند (۴۹-۵۱). آمیگدالا به عنوان مرکزی دخیل در حافظه، همواره مورد توجه بوده است

¹² Pathogenicity

¹³ K506 binding protein 5

شناخت

پس از ۷۲ روز، انواع micro-RNA های جدا شده از قشر پیش‌پیشانی آن‌ها مشخص شدند که نشان داد mmu-miR-19473p^{۱۶}, ebv-miR-BART8-3p^{۱۷}, miR-1971 mmu-miR-33-5p^{۱۸} و mmu-miR-1971^{۱۹} micro-RNA هایی‌اند که کاندید توجه بیشتر هستند. بررسی بیشتر این مولکول‌ها با RT-qPCR نشان داد که سطح mmu-miR-1971 پس از مصرف فلوکسٹین 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^{۲۰} 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 miR-Let-7a-1^{۲۱} RNA های تغییر یافته، البته به استثنای CA1 در آمیگدالا و CA1 با هم متفاوت هستند. در miR-376b^{۲۲} و miR-132^{۲۳} تغییرات مشاهده شده شامل افزایش miR-9-1^{۲۴} و کاهش miR-9-1 است (۵۸، ۶۲). مولکولی 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^{۲۵} (مؤثر در افزایش دم پلی A در RNA پیام‌رسان)، MEF2D^{۲۶}، KCC2^{۲۷} (مؤثر در هم انتقالی پتانسیم 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 عالیم مختلف آن مانند نگرانی و افسردگی تمرکز می‌کند. به همین منظور از داروهای مهارکننده بازجذب سروتونین و مهارکننده بازجذب سروتونین -نوراپی نفرين استفاده می‌کنند.

^{۱۶} Mus musculus miR

^{۱۷} Fluoxetine

^{۱۸} Quantitative reverse transcription PCR

^{۱۹} Cornu ammonis

بر این بهمنظور بررسی micro-RNA های دخیل در ثبت 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^{۲۰} که باعث کاهش بیان گیرندهٔ مینرالوکورتیکوئیدها می‌شود، افزایش یافت (۱، ۵۶). سایر miR-، miR-142-5p^{۲۱}، miR-223^{۲۲}، miR-1928، miR-421-3p^{۲۳}، miR-223^{۲۴} مؤثر در ترس‌های بسیار زیاد باشند که تغییرات اکثر آن‌ها ناشی از PTSD است (۱).

پیش‌سازهای micro-RNA ها توسط آزمیش 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 حداثهٔ ترسناک، آمیگدالای راست فعال شده و اثراتی را در بدن فرد اعمال می‌کند. یکی از این تغییرات، کاهش بیان DICER1 در خون است. یک واریانت ژنتیکی واقع در ناحیهٔ ترجمه نشده قسمت ۳^{۲۵} 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 سرمه و خون افراد مبتلا به PTSD و افسردگی نشان داد که سطح micro-RNA و افسردگی در قیاس با گروه کنترل miR-3130-5p^{۲۶} و miR-212-3p^{۲۷} 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^{۲۸} در قشر مغز افزایش پیدا می‌کند. در صورتی که این تغییرات در سایر مراکز مانند هیپوکامپ مشاهده نشده است (۵۸). به همین دلیل می‌توان روی قشر پیش‌پیشانی به عنوان یکی دیگر از مراکز درگیر در PTSD تمرکز کرد. نشان داده شده است که miR-128-b^{۲۹} در اینفرالیمبیک پیش‌پیشانی موش بعد از اعمال استرس، افزایش پیدا کرده است (۵۹). نظر به این است که miR-1971 در پاتوفیزیولوژی PTSD مؤثر است. به همین منظور برای مطالعه روی سطح mmu-miR-1971^{۳۰} در موشی که با استفاده از شوک در ناحیهٔ پا دچار PTSD شده است، داروی فلوکسٹین^{۳۱} را به موش‌های گروه کنترل تزریق کردند.

^{۲۰} Cytoplasmic polyadenylation element binding protein 3

^{۲۱} Myocyte-specific enhancer factor 2D

^{۲۲} 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 سندروم درمانگی آموخته شده^{۲۴} که این سندروم در انسان‌ها یا حیوانات در اثر احساس ناتوانی در فرار از آسیب‌ها ایجاد می‌شود، استفاده شد. روش القای این سندروم 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 بازداشت حیوان از حرکت ۴۰ عدد شوک به فاصله‌های ۱۵۰ تا ۲۱۰ ثانیه داده می‌شد. miR-142-5p، miR-324.miR-322.miR-223-3p، miR-19b، miR-1928، miR-463.miR-421-3p، miR-421-3p و miR-223 تنظیم ژن‌های دخیل در ترس بیش از حد، نقش دارند (۱). دارند که در بیماری‌های قلبی در ارتباط با PTSD نقش دارند. از این گروه می‌توان به miR-29 Van Rooij و همکاران در مطالعه روی میزان micro-RNA های مرتبط با پاتولوژی قلب در موش قرار گرفته در معرض استرس کوتاه‌مدت به این نتیجه رسید که miR-29b به عنوان یک میانجی در فرایندهای مرتبط با ترمیم زخم در آریتمی‌ها و فیبرозهای 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-RNA های 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-۲ و همچنین مونونوکلئرها و لنفوцит‌های سربازان مبتلا به PTSD نسبت به گروه کنترل نشان داد. در این بیماران همچنین تغییراتی در میزان سلول‌های لنفوцит T شناسایی شد. این تغییرات خود را به صورت افزایشی در تعداد Th17 و کاهشی در تعداد سلول‌های T تنظیم‌کننده نشان می‌دهد. حال میزان این تغییرات به شدت بیماری بستگی دارد (۷۱). در PTSD حالت‌هایی مرتبط با افسردگی و اضطراب‌های روحی وجود دارد. از آنجایی که ارتباط عدم توازن گیرنده‌های سروتونینرژیک با حالت‌های اضطراب شناسایی شده است، به همین دلیل می‌توان بین micro-RNA ها که در سیر بیماری

البته در کنار این داروها، از سایر داروهای ضدافسردگی شامل بنزوپیازپین‌ها 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 (۶۶، ۶۷).

همواره تغییراتی که داروها می‌توانند روی مولکول‌های زیستی بدن بگذارند، مورد بحث بوده است. از این رو می‌توان روی تغییرات سطح micro-RNA ها در اختلالات اضطرابی پس از ضربه مرکز کرد. به همین خاطر مطالعاتی صورت گرفته است که نشان می‌دهند micro-RNA ها می‌توانند در مکانیسم عملکردی داروهای ضد افسردگی^{۲۳} تأثیر داشته باشند (۵۸). سطح خونی miR-34c-5p و miR770-5p بعد از مصرف داروی ضد افسردگی Escitalopram و کاهش پیدا کرده است (۶۸). Ketamine و Paroxetine داروهای ضد افسردگی دیگری‌اند که به miR-151-3p و miR-451 در سطح miR-451 در پلاسما هستند (۶۹). به علاوه همان طور که بیان شد، سطح mmu-miR-1971 در قشر پیش‌پیشانی مدل موشی PTSD با مصرف fluoxetine کاهش پیدا می‌کند (۶۰). متأسفانه هنوز تأثیر داروهای 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 تمکز 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-RNA ها و حتی چگونگی واکنش بدن، خصوصاً سیستم ایمنی به درمان هنوز به طور کامل داده نشده است.

نقش micro-RNA ها در تشخیص PTSD

micro-RNA ها 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-RNA ها بیماری‌های مختلف را شناسایی کرد (۵۸). در یکی از مطالعات، بر اساس نقش micro-RNA ها در تنظیم ترس، تلاش‌هایی برای

²³ Anti-depressant

²⁴ The brand name is Lexapro

²⁵ Helplessness syndrome

شناخت

می‌شود. سپس مشخص شد که در مورد miR-320a^{۲۶}، زن کدنده زیر واحد اپسیلون گیرنده گلوتامات و DISC1 که در تکثیر و تمایز سلول‌ها نقش دارد، زن‌های هدف هستند (۶۹). میزان رونویسی از GRIN2A نشان‌دهنده سطح فعالیت آن است و در افرادی که اقدام به خودکشی کرده‌اند، افزایش پیدا می‌کند (۷۳). بر عکس، 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-RNA‌هایی که ارتباط افزایش سطح سرمی آن‌ها با افسردگی تا حدودی زیادی بررسی شده است، می‌توان به miR-101-3p، miR-320d، miR-93-5p و miR-423-5p، 106-5p در نتیجه خانواده miR-320 بعد از اختلالات ناشی از PTSD، خصوصاً افسردگی، دچار عدم توازن می‌شوند.

اثر دارند و این گیرنده‌های سروتونینرژیک 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، ۷۷). همچنین بعد از مصرف داروهای ضد افسردگی، افزایش قابل توجهی در سطح خونی miR-135 دیده شد. در نتیجه miR-135 می‌تواند به عنوان یک ماده ضد افسردگی اندوژن مطرح باشد (۷۲).

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

جدول ۱. ماده‌های مهم و دخیل در فرایند ایجاد PTSD.

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

²⁶ Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A

نتیجه‌گیری

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 به عنوان نشانگرهایی زیستی برای تشخیص دقیق‌تر و حتی استفاده در درمان‌هایی با عوارض کمتر و عملکرد مفیدتر دو چندان می‌کند. همچنین به دلیل پیجیدگی بسیار زیاد و هم پوشانی فراوان در عالیم بیماری‌های روانی و همچنین ناکارآمدی بسیاری از درمان‌های فعلی، نیاز به روش‌های نوبن درمانی و تشخیصی کاملاً احساس می‌شود. پایداری

منابع

- Structural brain abnormalities common to posttraumatic stress disorder and depression. *J Psychiatry Neurosci.* 201; 36(4): 256-65.
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. 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, Ekhator 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. Best B. The amygdala and the emotions. Ben Best Science. 2004.
51. Solano-Castiella E, Anwander 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, Almli 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/fpsyg.2013.00066.
61. Sahab Negah S, Khaksar Z, Mohammad Sadeghi S, Erfanmajd 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. Restivo 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, Bettinoli 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.