



## بررسی تأثیر داروهای ضدافسردگی بر تکوین مغز و ژن

### های مرتبط با آن در جنین

رامش رنجبر<sup>۱</sup>، علی محمد احدی<sup>۲</sup>، \*زهرا زمانزاده<sup>۱</sup>

۱. گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید اشرفی اصفهانی، اصفهان، ایران

۲. گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

\*پست الکترونیک مسئول مکاتبات: Za.zamanzadeh@yahoo.com

### چکیده

#### زمینه و هدف

افسردگی، یک اختلال خلقی است که باعث احساس مداوم غم و اندوه و از دست دادن علاقه می شود. افسردگی شایع ترین اختلال خلقی در جامعه کنونی است. این بیماری در خانمها دو برابر بیشتر از آقایان اتفاق می افتد و معمولاً شروع اولیه افسردگی در سالهای تولید مثل یک زن است. حدود ۷٪ از زنان باردار در طول دوران بارداری تجربه افسردگی و مصرف داروهای ضدافسردگی را دارند. عدم درمان افسردگی در طی این دوران پیامدهای جبران ناپذیری دارد همچنین درمان مادران مبتلا به افسردگی به وسیله داروهای ضدافسردگی با توجه به اینکه داروهای ضد افسردگی مکانیسم اثر یکسانی دارند و بر مغز تأثیر می گذارند بسیار خطرناک است زیرا ممکن است مصرف این داروها موجب تغییر در بیان ژنهای دخیل در تکوین مغز و در نتیجه موجب اختلالات مغزی در جنین شوند بدین جهت در این مقاله به بررسی تأثیر داروهای ضدافسردگی بر تکوین مغز جنین و ژنهای کلیدی اثرگذار در تکوین مغز پرداخته شده است.

#### روش بررسی

این پژوهش یک مطالعه مروری است و در این پژوهش از بانکهای اطلاعاتی ایرانی و خارجی همچون

NCBI، PUBMED و غیره برای جمع آوری اطلاعات استفاده شده است.

## یافته‌ها

براساس یافته‌های به دست آمده رشد مغز شامل تعامل مداوم محیط و فاکتورهای ژنتیکی است و ژن‌های بسیاری در تنظیم اندازه مغز مؤثرند تحقیقات نشان داده داروهای ضدافسردگی بر بیان ژن‌های مؤثر در تکوین مغز تاثیرگذار است و منجر به تکوین نامناسب مغز جنین و اختلالات مغزی ژنتیکی مانند میکروسفالی اولیه (MCPH)، ماکروسفالی، اوتیسم و غیره می‌شوند.

## نتیجه گیری

طبق مقالات بررسی شده و مستندات به دست آمده تنظیم اندازه مغز مستلزم مکانیسم‌ها و ژن‌های مختلفی است و باتوجه به اثر داروهای ضدافسردگی بر بیان ژن‌های دخیل در تکوین مغز مصرف داروهای ضدافسردگی جهت جلوگیری از به وجود آمدن اختلالات مغزی و روانی در جنین، مصرف این داروها در مادران باردار و شیرده باید منع گردد.

## کلمات کلیدی

داروهای ضدافسردگی، تکوین مغز، بیان ژن، اختلالات مغز

مجله تحقیقات

ژنتیک پزشکی

سال: ۱۳۹۹ - شماره: ۱

مجله تحقیقات ژنتیک پزشکی

Medical Genetic Research



[www.mgr.ir](http://www.mgr.ir)



## Study of Antidepressant Drugs Effect on Development of the Brain and Related Genes

Ramesh Ranjbar<sup>1</sup>, Ali Mohammad Ahadi<sup>2</sup>, \*Zahra Zamanzadeh<sup>1</sup>

1. Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences and Technology, Shahid Ashrafi University of Isfahan, Isfahan, Iran.
2. Department of Genetics, Faculty of Life Sciences, Shahrekord University, Shahrekord, Iran.

\* Correspondence e-mail: Za.zamanzadeh@yahoo.com

### Abstract

#### Background and objective

Depression is a mood disorder that causes constant feelings of sadness and loss of interest. Depression is the most common mood disorder in today's society. It is twice as common in women as in men, and the initial start of depression is usually in woman's reproductive years .

About 7% of pregnant women experience depression and using antidepressants during pregnancy. Failure to treat depression during this period has irreversible consequences. also, treating depressed mothers with antidepressants given that they have the same mechanism as antidepressants and affecting the brain is very dangerous because the use of these medicines may alter the expression of genes involved in brain development and thus cause brain disorders in the fetus. Therefore, this article examines the effect of antidepressants on fetal brain development and key genes affecting brain development.

#### Method

This research is a review study and Iranian and foreign databases such as PUBMED, NCBI and etc. have been used to collect information in this research.

#### Results

Based on the findings, brain development involves the constant interaction of the environment and genetic factors, and many genes are effective in regulating brain size. Research has shown that antidepressants affect the expression of genes involved in brain development and lead to malformations Genetic brains such as primary microcephaly (MCPH), macrocephaly, autism, etc.

#### Conclusion

According to the reviewed articles and the obtained documents, brain size regulation requires different mechanisms and genes. Due to the effect of antidepressants on the expression of genes involved in brain development and their use to prevent brain and mental disorders in the fetus, the use of antidepressants in pregnant women and lactating mothers should be prohibited.

#### Keywords

Antidepressant Drugs, Brain Development, Gene Expression, Brain Disorder

## مقدمه

می‌گذارند. به طور کلی داروهای ضد افسردگی به طرق مختلف کار می‌کنند و تأثیر کلی یکسانی دارند و وظیفه آن‌ها متعادل کردن انتقال دهنده‌های عصبی در مغز است. داروهای ضد افسردگی در دهه ۱۹۵۰ به بازار آمدند و امروزه حدود ۳۰ نوع داروهای ضد افسردگی از ۴ گروه مختلف وجود دارد این ۴ گروه عبارتند از: داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونین، بازدارنده‌های مونوآمین اکسیداز و مهارکننده‌های انتخابی سروتونین - نورادرنالین [۳].

## تاریخچه

ایمی‌پرامین در سال ۱۹۵۹ برای معالجه افسردگی اساسی (MDD) توسط سازمان غذا و دارو (FDA) تصویب شد، که باعث ایجاد کلاس داروهای موسوم به ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای شد. از این جهت ۳ حلقه‌ای نامیده می‌شوند که در ساختار شیمیایی آن‌ها ۳ حلقه وجود دارد مانند آمی‌تریپتیلین و نورتریپتیلین و غیره. این داروها اولین دسته از داروهای ضد افسردگی هستند که پیدایش آن‌ها تحول بزرگی را در درمان بیماران افسرده ایجاد کرد. عمل اصلی داروهای این گروه در مغز مهار باز جذب سروتونین و نوراپی نفرین با بلوک نمودن عملکرد انتقال دهنده‌های سروتونین و نوراپی نفرین است. لذا موجب افزایش سطح مغزی سروتونین و نوراپی نفرین می‌شوند و عمل استیل کولین و تا حدودی هیستامین را مسدود می‌کنند. این داروها اثر بسیار کمی بر روی انتقال دهنده‌های دوپامین دارند [۴]. اگرچه آن‌ها در درمان افسردگی موثر هستند اما تأثیر آن‌ها

اختلال افسردگی بیانگر یک مسئله‌ی جدی بهداشتی جامعه‌ی مدرن است و بسیاری از خانم‌هایی که در سن باروری هستند از افسردگی عمده یا اختلال دو قطبی رنج می‌برند. در بعضی از موارد خاص، حامگی یا زایمان ممکن است اختلالات عاطفی جدیدی را ایجاد کند. میزان تخمین افسردگی و سایر اختلالات خلقی در دوران بارداری از ۹ تا ۱۶٪ متغیر است. حدود ۳٪ از زنان باردار در دوران بارداری با داروهای ضد افسردگی درمان می‌شوند. پس از زایمان تعداد زنان تحت درمان به ۵ تا ۷٪ افزایش می‌یابد. یکی از مهمترین معضله‌های متخصصان زنان و زایمان برای درمان یا عدم درمان افسردگی در دوران بارداری است. پیامدهای افسردگی درمان نشده در دوران بارداری می‌تواند آنقدر جدی باشد که موجب اقدام به خودکشی، نارس بودن نوزاد، زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد و غیره همراه باشد [۱].

داروهای ضد افسردگی به داروهایی گفته می‌شود که نه تنها برای درمان افسردگی بلکه برای درمان اختلالات روانی دیگر نیز مثل اختلال افسردگی اساسی، اختلال اضطراب، اختلال وسواس فکری-عملی، اختلال خوردن، اختلال بیش فعالی، میگرن، قاعدگی دردناک، درد نوروپاتی، اختلالات اعتیاد، اختلال خواب، اختلال پانیک، اختلال جمع هراسی، اختلال گذر هراسی، اختلال فشار روانی پس از آسیب و غیره به کار می‌روند. داروهای ضد افسردگی با افزایش سطح ترشح و تغییر دادن چگونگی کارکرد دوپامین، نورادرنالین و سروتونین در مغز تأثیرات خود را بر جای

بر سایر گیرنده‌ها از جمله گیرنده‌های سروتونین، هیستامین، کولینرژیک، آدرنرژیک و بعد از سیناپسی غیر مرتبط با افسردگی، منجر به ایجاد عوارض جانبی غیرقابل تحمل می‌شوند [۳]. از عوارض بارز این داروها می‌توان به خواب‌آلودگی، افزایش وزن، خشکی دهان، تاری دید و اثرات آنتی کولینرژیک اشاره کرد و همچنین کاهش فشار خون و طولانی شدن فاصله QT (نشان دهنده‌ی زمان لازم برای مجموع فعالیت بطن‌ها در طی یک چرخه قلبی است) در نوار قلب شوند و به همین جهت استفاده از آن‌ها در بیماران قلبی و سنین بالا می‌تواند مخاطره‌آمیز باشد. در حال حاضر این داروها به عنوان خط دوم درمان یا در موارد مقاوم به درمان استفاده می‌شوند [۵ و ۳].

در سال ۱۹۸۸ میلادی اولین مهارکننده‌ی انتخابی بازجذب سروتونین، فلوکستین، در ایالات متحده معرفی شد. این داروها از جذب مجدد سروتونین در سیناپس‌ها جلوگیری می‌کنند مانند سیتالوپرام، سرتالین و فلووکسامین، آسنترا. از شایع‌ترین عوارض این داروها می‌توان به کاهش میل جنسی و تأخیر در رسیدن به اوج لذت جنسی اشاره کرد. این عوارض کمتر برای آقایان مشکل‌آفرین است ولی در خانم‌ها نیاز به درمان مستقل پیدا می‌کند [۳].

در اوایل دهه ۱۹۵۰ میلادی، اثرات تقویت‌کننده خلق و خوی مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز کشف شد. مونوآمین اکسیدازها مانند داروهای ۳ حلقه‌ای باعث افزایش سروتونین و نوراپی نفرین در مغز می‌شوند و عبارتند از ترانسیلپرومین، فنلوزین، موکلوبمید. این نوع ضد

افسردگی‌ها این روزها به ندرت تجویز می‌شوند. اگر این دسته از داروها همراه با غذاهایی که حاوی ماده‌ای موسوم به تیرامین هستند مصرف شوند می‌توانند منجر به افزایش فشار خون شوند و در نتیجه زمان استفاده از این داروها پزشک باید لیست غذاهایی که باید پرهیز شوند را به بیمار بدهد [۵ و ۳].

ونلافاکسین در سال ۱۹۳۳، به بازار ایالات متحده معرفی شد. این داروها نیز با تأثیرگذاری بر پیام رسان‌های شیمیایی و انتقال دهنده‌های عصبی که برای ارتباط بین سلول‌های مغزی استفاده می‌شوند، افسردگی را کاهش می‌دهند. مانند اکثر داروهای ضد افسردگی مهارکننده بازجذب سروتونین و نورادرنالین در نهایت با ایجاد تغییر در شیمی مغز و ارتباطات در مدار سلول‌های عصبی مغز که برای تنظیم خلق و خو شناخته شده‌اند کار می‌کنند تا به کاهش افسردگی کمک کنند. این دسته از داروها با مسدود کردن و یا تأخیر در بازگشت مجدد سروتونین و نوراپی نفرین را در مغز افزایش می‌دهند. داروهای ضدافسردگی مهارکننده بازجذب سروتونین- نورادرنالین متداول شامل: دولوکستین و دسونلافاکسین و میلنراسپیران است [۴].

### اختلال مغز و اعصاب

با توجه به مکانیسم اثر داروهای ضدافسردگی و اثر آن‌ها بر روی مغز و سلول‌های مغزی مصرف این داروها ممکن است بر روی ژن‌های دخیل در تکوین مغز اثر گذارد و منجر به اختلالاتی مغزی در جنین شود.

اختلال مغز و اعصاب به هرگونه وضعیتی که ناشی از اختلال عملکرد در بخشی از مغز یا سیستم عصبی باشد و منجر به علائم جسمی و روانی شود، اطلاق می‌گردد. از آنجایی که مغز مرکز کنترل بدن است، هنگامی که مشکلی در آن ایجاد شود می‌تواند بر بسیاری از بخش‌های بدن تأثیر بگذارد و فعالیت طبیعی سایر اعضای بدن را مختل کند. سیستم عصبی بسیار آسیب‌پذیر بوده و می‌تواند در اثر مشکلات ژنتیکی، اختلالات خود ایمنی، ضربه، عفونت، اختلال در جریان خون، قرارگیری در معرض مواد سمی و غیره آسیب ببیند. ژن‌های بی‌شماری در مغز انسان بیان می‌شوند. تقریباً ۸۰-۹۵٪ از ژن‌های کد کننده پروتئین در حداقل یک منطقه از مغز طی حداقل یک دوره از رشد یا بزرگسالی بیان شده‌اند. جهش و تغییرات بیان در هر یک از این ژن‌ها موجب ایجاد اختلالات مغزی مادرزادی مادام‌العمر می‌شود [۶].

از جمله ناهنجاری‌های ژنتیکی مادرزادی مغز که منجر به ایجاد سندروم‌ها و اختلالات عصبی و غیره می‌شوند می‌توان به: ناهنجاری مادرزادی ورم مخچه و مغز، سندروم ژوبرت، میکروسفالی اولیه مغلوب اتوزومال، اوتیسم، اسکیزوفرنی، صرع اشاره کرد. افراد مبتلا به سندروم ژوبرت مبتلا به ناهنجاری‌های حرکتی و رفتاری و اختلال در رشد ذهنی موارد دیگر هستند. به دلیل عدم توسعه ناحیه‌ای از مخچه (ناحیه‌ای از مغز که کنترل تعادل و هماهنگی را انجام می‌دهند) و همچنین ساقه مغز (ارتباط دهنده مغز و نخاع) که به علت جهش در ژن *AHI1* به وجود می‌آید. اوتیسم یک اختلال عصبی رشدی است که با رفتارهای ارتباطی

مشخص می‌شود. بررسی‌ها نشان داده که ناهنجاری‌های ژن *RBFOX1* باعث این اختلال و سایر اختلالات عصبی می‌شود [۷و۶].

میکروسفالی اولیه یک اختلال عصبی است و منجر به کوچک شدن غیر طبیعی مغز می‌شود. برخی از ژن‌های موثر در این بیماری در تکامل مغز انسان نقش دارد. بسیاری از جهش‌های ژنتیکی شناخته شده که باعث میکروسفالی اولیه انسانی می‌شوند سانتروزوم را هدف قرار می‌دهند و تا حد زیادی در اثر جهش‌هایی ایجاد می‌شود که ژن‌های کد کننده پروتئین سانتروزومی مانند *MCPH, ASPM, CDK5RAP2, CENPJ, STIL, WDR62, CEP152* را مختل می‌کنند. افراد دچار این اختلال از ناتوانی فکری و تاخیر زبان رنج می‌برند [۸و۹].

مطالعات نشان داده که بیماری صرع و ناتوانی‌های ذهنی می‌تواند در اثر جهش‌های موجود در حداقل ۱۰٪ از سلول‌های مغزی ایجاد شود. احتمالاً این جهش‌ها در مراحل اولیه و قبل از نوروزن رخ داده‌اند [۶].

### افسردگی در مادران باردار

بسیاری از ژن‌ها در سنین مختلف بیان می‌شوند که این بیان ژن در مرحله‌های مختلف از زندگی نقش مهمی در چندین رویداد مهم در رشد مغز از جمله مهاجرت سلول‌های عصبی، سیناپتوزن و غیره دارند [۹و۶].

در جامعه کنونی افراد بسیاری مبتلا به اختلالات خلقی به ویژه افسردگی هستند و زنان در طول زندگی بیشتر از

آقایان درگیر این اختلال می‌شوند زیرا حاملگی، دوره پس از زایمان، یائسگی و چرخه قاعدگی همه با تغییرات چشمگیر جسمی و هورمونی همراه است به همین دلیل زنان انواع خاصی از افسردگی را در مراحل مختلف زندگی تجربه می‌کنند.

از آنجایی که شمار زیادی از این زنان در شرف بارداری و یا باردار و شیرده هستند، این افراد باید تحت درمان با امن‌ترین داروهای ضد افسردگی قرار گیرند. طبق تحقیقات انجام شده این داروها بر بیان ژن‌های دخیل در تکوین مغز اثر گذاشته و مصرف این داروها ممکن است اثر منفی بر تکوین مغز جنین بگذارد و می‌تواند خطری برای رشد عصبی و رفتاری بعد از تولد باشد.

این داروها می‌توانند باعث کاهش جریان خون در رحم و به دنبال آن هیپوکسی و غیره شوند و استفاده از این داروها در سه ماهه سوم بارداری می‌تواند موجب تأخیر رشد عصبی، سقط جنین، فشار خون ریوی و موارد دیگر شود. این داروها می‌توانند بر رشد مدار عصبی تأثیر گذاشته و موجب افسردگی، رفتارهای پر خاشگرانه، اضطراب و اوتیسم در بلوغ، بزرگسالی و پیری نمایان شود. همانطور که توضیح داده شد توسعه و عملکرد مغز ما توسط یک طرح ژنتیکی اداره می‌شود و از کل ژنوم انسان، ۱۰۰۰۰ ژن (تقریباً یک سوم) فقط در طول رشد مغز بیان می‌شوند و افزایش و یا کاهش بیان هر کدام از این ژن‌ها موجب اختلالاتی همچون ماکروسفالی، لیزنسفالی، آلزایمر و غیره می‌شود [۶۹].

دوره اولیه جنینی یک دوره مهم در رشد نئوکورتکس مغز است که بیشتر نورون‌های قشر مغز در آن زمان ایجاد می‌شوند و بسیاری از آنها به موقعیت‌های خود در نئوکورتکس مهاجرت کرده و از طریق شبکه‌های اساسی مغز برای پردازش اطلاعات شروع به کار می‌کنند. در پایان هفته دوم جنینی جنین یک ساختار ساده بیضی شکل دارد و مثل یک توپ پر از سلول است که لایه بالایی حاوی سلول‌های اپی بلاست و لایه زیرین حاوی سلول‌های هیپوبلاست است. در پایان هفته سوم جنین از طریق مجموعه‌ای از فرایندهای گاسترولاسیون به ساختار دیگری تبدیل می‌شود که این مرحله مرحله رشد و تحولات بعدی در جنین را تشکیل می‌دهد. سلول‌های اپی بلاست به ۳ رده سلول بنیادی اصلی متمایز می‌شوند که در نهایت باعث به وجود آمدن کلیه ساختارها در جنین در حال رشد می‌شوند در حالیکه سلول‌های هیپوبلاست اجزای جنین را تشکیل می‌دهند. سلول‌های بنیادی عصبی جنین در طی گاسترولاسیون به وجود می‌آیند. سلول‌های بنیادی عصبی قادر به تولید سلول‌های مختلفی هستند. مغز و سیستم عصبی مرکزی را تشکیل می‌دهند و سلول پیش ساز عصبی نامیده می‌شوند و تمایز این سلول‌ها به سلول‌های مولد عصبی نتیجه سیگنالینگ ملکولی پیچیده است که شامل چندین ژن است. دوره جنینی رشد انسانی از نهمین هفته حاملگی تا پایان بارداری گسترش می‌یابد مغز انسان به عنوان یک ساختار صاف (LISSENCEPHALI) شروع می‌شود و به تدریج بالغ و چین خورده می‌شود. رشد مغز انسان فرایندی طولانی است که از هفته سوم حاملگی با

تمایز سلول‌های پیش ساز عصبی شروع می‌شود و با پایان دوره جنینی، ساختارهای بنیادی مغز و سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌شود. تولید نورون در انسان از روز ۴۲ جنینی شروع می‌شود. پس از این نورون‌ها به مناطق مختلف مغز مهاجرت می‌کنند و در آنجا شروع به برقراری ارتباط با سایر سلول‌های عصبی می‌کنند و شبکه‌های عصبی ابتدایی ایجاد می‌شود. *E108* اتمام نوروزن است. سیناپس‌ها حدود هفته ۲۳ بارداری مشاهده می‌شوند و پس از ۲۵ هفته پس از بارداری هر شش لایه قشر مغز تشکیل می‌شود. فرایند نهایی رشد مغز میلی‌ناسیون است. توسعه مغز به مدت طولانی پس از زایمان ادامه می‌یابد [۱۰].

ناهنجاری‌های ژنتیکی قشر مغز یک عامل مهم ناتوانی عصبی در کودکان است. در طی چند دهه گذشته پیشرفت‌های چشمگیری در رابطه با مکانیسم‌های رشد مغز پستانداران حاصل شده که مطالعات سلولی و ملکولی در این زمینه تصویری از فرآیندهای ژنتیکی سازمان یافته اما به طور مداوم در حال تغییر در رابطه با رشد مغز ارائه می‌دهند. در ژنتیک بیان ژن بنیادی ترین سطح است که در آن ژنوتیپ به فنوتیپ منجر می‌شود. بیان ژن یک نتیجه دارد: تولید یک ملکول پروتئین، این محصولات ملکولی بیان ژن برای همه جنبه‌های توسعه ضروری هستند پروتئین‌ها عوامل موثر در رشد بیولوژیکی هستند بنابراین ژن‌ها حاوی اطلاعاتی هستند که برای رشد و عملکرد ارگان‌های بیولوژیکی ضروری هستند. اطلاعات موجود در توالی‌های ژنی باید استخراج، بازنویسی و به پروتئین‌ها ترجمه شوند. این پروتئین‌ها وارد آبشارهای سیگنالینگ پیچیده می‌شوند

که معمولاً بسیاری از محصولات ژن و همچنین تاثیراتی از محیط را شامل می‌شوند. بنابراین یک ژن خاص یکی از عناصر اساسی است که برای حمایت و راهنمایی فرآیند پیچیده رشد مغز تعامل دارند. حداقل یک سوم از ژن مختلفی که ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند در درجه اول در مغز فعال هستند این بالاترین نسبت ژن‌های بیان شده در هر قسمت از بدن است. بنابراین ژن‌ها یکی از عناصر اساسی هستند که برای حمایت و راهنمایی فرآیند پیچیده رشد مغز تعامل دارند و عواملی از جمله جهش، پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی، تنوع در تعداد کپی، تغییرات اپی ژنتیکی و غیره در کاهش و یا افزایش بیان ژن‌ها دخیل هستند [۱۱ و ۱۲].

ژن‌های دخیل در این اختلالات برای رشد طبیعی قشر مغز ضروری هستند بنابراین شناسایی این ژن‌ها و بررسی عملکرد آن‌ها به ما در درک بیشتر مکانیسم‌های طبیعی بیولوژیکی رشد مغز کمک می‌کند در جدول ۱-۱ جایگاه‌های ژنی که جهش در آن موجب میکروسفالی اولیه مغلوب اتوزومال می‌شود مشخص شده و در جدول ۱-۲ به تعدادی از ژن‌های درگیر در تکوین مغز اشاره شده است.

در آزمایشی که توسط کرنوز و همکارانش در سال ۲۰۱۵ انجام شد مشاهده شد مصرف طولانی مدت داروی ضدافسردگی فلوکسیتین باعث تغییرات طولانی مدت در بیان ژن‌های درگیر در میلی‌ناسیون دارند [۱۳].

همچنین در آزمایشی که توسط ریا و همکاران در سال ۲۰۱۸ صورت گرفت مشخص شد داروی ضدافسردگی



ونلافاکسین ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم در موش‌های  
صحرایی موجب کاهش بیان ژن *Stoob* در هیپوکامپ  
شده بوده است [۱۵].

سیتالوپرام موجب کاهش قابل توجه نورونز در مغز  
جنین‌های موش شده بود [۱۴].

در تحقیقی دیگر که در سال ۲۰۱۶ توسط وانگ و  
همکارانش صورت گرفت یافته‌ها نشان داد درمان با

منابع	ژن‌های موثر در میکروسفالی	جایگاه ژنومی میکروسفالی
[۹و۸]	<i>BRIT1</i>	MCPH1
	<i>WDR62</i>	MCPH2
	<i>CDK5RAP2</i>	MCPH3
	<i>ASC5</i>	MCPH4
	<i>ASPM</i>	MCPH5
	<i>CENPJ</i>	MCPH6
	<i>STIL</i>	MCPH7
	<i>CENP135</i>	MCPH8
	<i>CENP152</i>	MCPH9
	<i>ZNF335</i>	MCPH10
	<i>PHC1</i>	MCPH11
	<i>CDK6</i>	MCPH12

جدول ۱-۱ ۱۲ جایگاه ژنومی میکروسفالی اولیه و ژن‌های درگیر در ایجاد آن

منابع	جایگاه	عملکرد	ژن
[۱۶]	7q31	رمزگذاری فاکتور رونویسی که به شدت در نئوکورتکس در حال رشد بیان می‌شود	<i>FOXP2</i>
[۱۷]	11p	اثر بر بقا و رشد نورون‌های حسی و سمپاتیک	<i>BDNF</i>
[۱۸]	1q31.3	پروتئین‌های بیان شده توسط این ژن جهت تنظیم نورونز طبیعی ضروری است	<i>ASPM</i>
[۱۹]	8p23.1	موثر در رشد قشر مغز و مهاجرت سلول‌های عصبی	<i>MCPH1</i>
[۲۰]	3q29	در سلول‌های عصبی و گلیال شعاعی و سلول‌های بنیادی عصبی بیان می‌شود	<i>HES1</i>
[۲۱]	19q13.12	کنترل رشد مغز انسان	<i>WDR62</i>
[۲۲]	20q13.12	تنظیم کننده نورونز در مهره داران	<i>ZNF335</i>
[۲۳]	1q33	بیان این ژن در مغز جنین ۱۶ هفته‌ای از تکثیر سلول‌های عصبی پشتیبانی می‌کند	<i>STIL</i>

[۲۴]	1q21.1	افزایش تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی و تاخیر در بلوغ عصبی	<i>NOTCH2NL</i>
[۲۵]	1q32.1	نقش در مهاجرت عصبی و تمایز عصبی و رشد سیناپسی و مقدار سلول‌های عصبی قشر مغز افزایش و تعداد اتصالات بین نورون‌ها و کنترل رشد نئوکورتکس که مسئول زبان، تفکر، هوشیاری است	<i>SRGAP2C</i>
[۲۶]	4q12	رمزگذاری پروتئین سانتروزومی	<i>CEP135</i>
[۲۷]	13q12.12	حفظ یکپارچگی سانتروزوم، مورفولوژی نرمال اسپندل، جداسازی میکروتوبول	<i>CENPJ</i>
[۲۸]	15q15.1	تشکیل کینه توکور و تفکیک مناسب کروموزوم‌ها و در نواحی تکثیر سلولی اطراف بطن‌ها در طی رشد مغز جنین تنظیم می‌شود	<i>CASC5</i>
[۲۹]	21q22.3	عملکرد صحیح سانتروزوم‌ها	<i>PCNT</i>
[۳۰]	15q13.2	تولید سلول‌های بنیادی مغزی و در نتیجه گسترش نئوکورتکس در طول تکامل	<i>ARHGAP11B</i>
[۳۱]	9q33.2	تنظیم نورون‌ز	<i>CDK5RAP2</i>
[۳۲]		نورون‌ز و مهاجرت و تکثیر سلول‌های مغز	<i>EMX2</i>
[۳۳]	Xq28	به سازماندهی صدها پروتئین که بر روی غشای سلول‌های پس سیناپسی قرار دارند کمک می‌کند که برای هماهنگی پاسخ سلول به سیگنال‌های سلول پیش سیناپسی لازم است	<i>TMLHE</i>

#### جدول ۱-۲ ژن‌های درگیر در تکوین مغز و عملکرد آن‌ها

با توجه به مکانیسم اثر داروهای ضدافسردگی و نتایج تحقیقات مشخص شده است که داروهای ضدافسردگی بر بیان ژن‌های دخیل در تکوین مغز تأثیر گذار است. تحقیقات نشان داده جهش در ژن‌های درگیر در نورون‌ز مانند *MCPH1*, *BDNF*, *ZNF335* و یا ژن‌هایی که در سیناپتوزن نقش دارند مانند *SHANK3* می‌توانند موجب تکوین نامناسب مغز شوند جهش در ژن‌های سانتروزومی با توجه به مکانیسم اثر داروهای ضدافسردگی و نتایج تحقیقات مشخص شده است که داروهای ضدافسردگی بر بیان ژن‌های دخیل در تکوین مغز تأثیر گذار است. تحقیقات نشان داده جهش در ژن‌های درگیر در نورون‌ز مانند *MCPH1*, *BDNF*, *ZNF335* و یا ژن‌هایی که در سیناپتوزن نقش دارند مانند *SHANK3* می‌توانند موجب تکوین نامناسب مغز شوند جهش در ژن‌های سانتروزومی

(*CEP135*, *CEP152*, *CENPJ*)، ژن‌های مرتبط با توبولین (*TUBB5*, *TUBA1*, *TUBB2B*) و ژن‌های مرتبط با پروتئین کینزین (*KIF14*, *KIF11*) بر روی تکوین مغز اثر گذاشته و موجب اختلالات مغزی ژنتیکی مانند میکروسفالی اولیه (*MCPH*)، ماکروسفالی، اوتیسم و دیگر اختلالات ژنتیکی مغزی می‌شود و مصرف این داروها در طی دوران بارداری و شیردهی باید منع گردد.

clinical psychiatry,3(1),22–27.  
<https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0105>

Hillhouse, T. M., & Porter, J. H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 23(1), 1–21.  
<https://doi.org/10.1037/a0038550>

Kupfer D. J. (2005). The pharmacological management of depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, 7(3), 191–205

Bae, B.-I., Jayaraman, D., & Walsh, C. A. (2015). Genetic changes shaping the human brain. *Developmental Cell*,32(4),423–434.  
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2015.01.035>

Douet, V., Chang, L., Cloak, C., & Ernst, T. (2014). Genetic influences on brain developmental trajectories on neuroimaging studies: from infancy to young adulthood. *Brain Imaging and Behavior*, 8(2), 234–250.  
[-https://doi.org/10.1007/s11682-013-9260](https://doi.org/10.1007/s11682-013-9260)

Faheem, M., Naseer, M. I., Rasool, M., Chaudhary, A. G., Kumosani, T. A., Ilyas, A. M., Pushparaj, P., Ahmed, F., Algahtani, H. A., Al-Qahtani, M. H., & Saleh Jamal, H. (2015). Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview. *BMC medical genomics*, 8 Suppl 1(Suppl 1), S4.  
<https://doi.org/10.1186/1755-8794-8-S1-S4>

Jayaraman, D., Bae, B. I., & Walsh, C. A. (2018). The Genetics of Primary Microcephaly. *Annual review of genomics and human*

## پیشنهادها

توصیه می‌شود در ارتباط با داروهای ضد افسردگی و مصرف آن‌ها در دوران بارداری و شیردهی مطالعات بیشتری صورت گیرد.

## سیاسگذاری

سیاس از اساتید بزرگوارم که من را در این راه یاری نمودند.

## تعارض منافع

این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه با عنوان بررسی تأثیر داروی ونلافاکسین بر تمایز مغز و بیان برخی از ژن‌های مربوط به آن در مقطع کارشناسی ارشد در سال ۱۳۹۹ است که با حمایت دانشگاه شهید اشرفی اصفهانی اجرا شده است.

## مراجع

Dubovicky, M., Csaszarova, E., Brnoliakova, Z., Ujhazy, E., Navarova, J., & Mach, M. (2012). Effect of prenatal administration of venlafaxine on postnatal development of rat offspring. *Interdisciplinary Toxicology*, 5 (2), 92–97.  
<https://doi.org/10.2478/v10102-012-0016-3>

Pandya, M., Altinay, M., Malone, D. A., Jr, & Anand, A. (2012). Where in the brain is depression?. *Current psychiatry reports*, 14(6), 634–642. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0322-7>

Ferguson J. M. (2001). SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Primary care companion to the Journal of*

- Wang, C.-H., Gu, J.-Y., Zhang, X.-L., Dong, J., Yang, J., Zhang, Y.-L., ... Li, Y. (2016). Venlafaxine ameliorates the depression-like behaviors and hippocampal S100B expression in a rat depression model. *Behavioral and Brain Functions : BBF*, 12(1), 1–34. ACS Chem Neurosci. Author manuscript; available in PMC 2018 May 17
- Published in final edited form as: *ACS Chem Neurosci*. 2017 May 17; 8(5): 1019–1025. Published online 2017 Jan 13. doi: 10.1021/acschemneuro.6b00339
- Nudel, R., & Newbury, D. F. (2013). FOXP2. *Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science*, 4(5), 547–560. <https://doi.org/10.1002/wcs.1247>
- Bathina, S., & Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of medical science : AMS*, 11(6), 1164–1178. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>
- Zhang J. (2003). Evolution of the human ASPM gene, a major determinant of brain size. *Genetics*, 165(4), 2063–2070.
- Pirozzi, F., Nelson, B., & Mirzaa, G. (2018). From microcephaly to megalencephaly: determinants of brain size. *Dialogues in clinical neuroscience*, 20(4), 267–282
- Kageyama, R., Ohtsuka, T., & Kobayashi, T. (2007). The Hes gene family: repressors and genetics, 19, 177–200. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083117-021441>
- Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology review*, 20(4), 327–348. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>
- Liu, H., Gu, Y., Yin, J., Zheng, G., Wang, C., Zhang, Z., Deng, M., Liu, J., Jia, X., & He, Z. (2014). SET-mediated NDRG1 inhibition is involved in acquisition of epithelial-to-mesenchymal transition phenotype and cisplatin resistance in human lung cancer cell. *Cellular signalling*, 26(12), 2710–2720. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2014.08.010>
- Eliaszewicz, M., & Donner, A. (1991). A generalized non-iterative approach to the analysis of family data. *Annals of human genetics*, 55(1), 77–90. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1991.tb00400.x>
- Y Kroeze, D Peeters, F Boule, D L A van den Hove, H van Bokhoven, H Zhou, J R Homberg *Transl Psychiatry*. 2015 Sep; 5(9): e642. Published online 2015 Sep 22. doi: 10.1038/tp.2015.145
- Riya R. Kanherkar, Bruk Getachew, Joseph Ben-Sheetrit, Sudhir Varma, Thomas Heinbockel, Yousef Tizabi, Antonei B. Csoka *Int J Genomics*. 2018; 2018: 8929057. Published online 2018 Jul 25. doi: 10.1155/2018/8929057

Affect Notch Signaling and Cortical Neurogenesis. *Cell*, 173(6), 1356–1369.e22.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.051>

Sporny, M., Guez-Haddad, J., Kreusch, A., Shakartzi, S., Neznansky, A., Cross, A., Isupov, M. N., Qualmann, B., Kessels, M. M., & Opatowsky, Y. (2017). Structural History of Human SRGAP2 Proteins. *Molecular biology and evolution*, 34(6), 1463–1478.

<https://doi.org/10.1093/molbev/msx094>

Inanç, B., Pütz, M., Lalor, P., Dockery, P., Kuriyama, R., Gergely, F., & Morrison, C. G. (2013). Abnormal centrosomal structure and duplication in Cep135-deficient vertebrate cells. *Molecular biology of the cell*, 24(17), 2645–2654. <https://doi.org/10.1091/mbc.E13-03-0149>

Garcez, P. P., Diaz-Alonso, J., Crespo-Enriquez, I., Castro, D., Bell, D., & Guillemot, F. (2015). Cenpj/CPAP regulates progenitor divisions and neuronal migration in the cerebral cortex downstream of Ascl1. *Nature communications*, 6, 6474.

<https://doi.org/10.1038/ncomms7474>

Szczepanski, S., Hussain, M. S., Sur, I., Altmüller, J., Thiele, H., Abdullah, U., Waseem, S. S., Moawia, A., Nürnberg, G., Noegel, A. A., Baig, S. M., & Nürnberg, P. (2016). A novel homozygous splicing mutation of CASC5 causes primary microcephaly in a large Pakistani family. *Human genetics*, 135(2), 157–170. <https://doi.org/10.1007/s00439-015-1619-5>

oscillators that orchestrate embryogenesis. *Development (Cambridge, England)*, 134(7), 1243–1251.

<https://doi.org/10.1242/dev.000786>

Fernandez, R., & McGinnis, J. (1974). Nutritive value of triticale for young chicks and effect of different amino acid supplements on growth. *Poultry science*, 53(1), 47–53.

<https://doi.org/10.3382/ps.0530047>

Yang, Y. J., Baltus, A. E., Mathew, R. S., Murphy, E. A., Evrony, G. D., Gonzalez, D. M., Wang, E. P., Marshall-Walker, C. A., Barry, B. J., Murn, J., Tatarakis, A., Mahajan, M. A., Samuels, H. H., Shi, Y., Golden, J. A., Mahajnah, M., Shenhav, R., & Walsh, C. A. (2012). Microcephaly gene links trithorax and REST/NRSF to control neural stem cell proliferation and differentiation. *Cell*, 151(5), 1097–1112.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.10.043>

Kumar, A., Girimaji, S. C., Duvvari, M. R., & Blanton, S. H. (2009). Mutations in STIL, encoding a pericentriolar and centrosomal protein, cause primary microcephaly. *American journal of human genetics*, 84(2), 286–290.

<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.01.017>

Fiddes, I. T., Lodewijk, G. A., Mooring, M., Bosworth, C. M., Ewing, A. D., Mantalas, G. L., Novak, A. M., van den Bout, A., Bishara, A., Rosenkrantz, J. L., Lorig-Roach, R., Field, A. R., Haeussler, M., Russo, L., Bhaduri, A., Nowakowski, T. J., Pollen, A. A., Dougherty, M. L., Nuttle, X., Addor, M. C., ... Haussler, D. (2018). Human-Specific NOTCH2NL Genes

345(3), 911–916.

<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.05.040>

Patarnello, T., Bargelloni, L., Boncinelli, L., E., Spada, F., Pannese, M., & Broccoli, V. (1997). Evolution of Emx genes and brain development in vertebrates. *Proceedings. Biological sciences*, 264(1389), 1763–1766. <https://doi.org/10.1098/rspb.1997.0244>

Nava, C., Lamari, F., Héron, D., Mignot, C., Rastetter, A., Keren, B., Cohen, D., Faudet, A., Bouteiller, D., Gilleron, M., Jacquette, A., Whalen, S., Afenjar, A., Périsset, D., Laurent, C., Dupuits, C., Gautier, C., Gérard, M., Huguet, G., Caillet, S., ... Depienne, C. (2012). Analysis of the chromosome X exome in patients with autism spectrum disorders identified novel candidate genes, including TMLHE. *Translational psychiatry*, 2(10), e179. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.10>

Endoh-Yamagami, S., Karkar, K. M., May, S. R., Cobos, I., Thwin, M. T., Long, J. E., Ashique, A. M., Zarbalis, K., Rubenstein, J. L., & Peterson, A. S. (2010). A mutation in the pericentrin gene causes abnormal interneuron migration to the olfactory bulb in mice. *Developmental biology*, 340(1), 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2010.01.017>

Kalebic, N., Gilardi, C., Albert, M., Namba, T., Long, K. R., Kostic, M., Langen, B., & Huttner, W. B. (2018). Human-specific ARHGAP11B induces hallmarks of neocortical expansion in developing ferret neocortex. *eLife*, 7, e41241. <https://doi.org/10.7554/eLife.41241>

Tang B. L. (2006). Molecular genetic determinants of human brain size. *Biochemical and biophysical research communications*,