

## سیگنالینگ mTOR (mechanistic target of rapamycin) در اختلالات روان

محدثه سادات علوی\*

۱- مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران

محدثه سادات علوی: alavimhd2@mums.ac.ir

### چکیده

هدف: اختلالات روان پزشکی با اختلال بالینی قابل توجه در شناخت، هیجان یا رفتار فرد مشخص می شود. طبق گزارش موسسه ملی سلامت روان (NIMH)، از هر پنج بزرگسال در ایالات متحده، یک نفر به حداقل یکی از بیماری های روان مبتلا است. اختلال افسردگی، اختلال دوقطبی، اضطراب و اسکیزوفرنی نمونه هایی از اختلالات روان پزشکی هستند. در این بخش در مورد نقش سیگنالینگ mTOR در اختلالات روان پزشکی بحث خواهیم کرد.

افسردگی: یکی از شایع ترین اختلالات روان پزشکی افسردگی است. تخمین زده می شود که ۱۷ درصد از جمعیت ایالات متحده و حدود ۱۲۱ میلیون نفر در سراسر جهان به افسردگی مبتلا هستند. سالانه حدود یک میلیون نفر به دلیل افسردگی شدید خودکشی کرده و جان خود را از دست می دهند. علاوه بر این، افرادی که از افسردگی شدید رنج می برند، دارای میزان بالایی از مشکلات اقتصادی و اجتماعی هستند. از آنجایی که فعالیت mTOR در سیستم عصبی تحت تأثیر عملکرد فاکتورهای رشد، سابتوکین ها و گیرنده های NMDA و متابوتروپیک (mGluR) گلوتامات قرار می گیرد، پس اختلالات mTOR با افسردگی در ارتباط است. شواهدی از اختلال در تنظیم سیگنالینگ mTOR و همچنین اختلال در سیستم گلوتاماترژیک در قشر مغز افراد افسرده نشان داده شده است. این اختلال به شکل کاهش پروتئین ریبوزومی P70S6 کیناز است. در یک مطالعه بالینی نشان داده شد که دوزهای پایین کتامین، باعث ایجاد اثر ضد افسردگی سریع در افراد مبتلا به افسردگی مقاوم به درمان می شود. این مطالعه نشان داد که اثرات کتامین توسط مسیر سیگنالینگ mTOR واسطه گری می شود.

اختلال دوقطبی: اختلال دوقطبی (BD) یک اختلال خلقی شدید است که با دوره های مکرر شیدایی و به دنبال آن افسردگی شناخته می شود. محققان نشان دادند که بیان ژن های AKT و mTOR در خون افراد افسرده تحت درمان با لیتیوم در مقایسه با افراد سالم کاهش یافته است. علاوه بر این، Raptor، یکی از اجزاء کمپلکس پروتئینی mTORC1، با این بیماری مرتبط است. کارا و همکاران نشان دادند که راپامایسین باعث بهبود رفتار شیدایی و ترنسیرولیموس باعث بهبود رفتار افسردگی شد.

اضطراب: اضطراب یک اختلال روان پزشکی رایج است و انواع شایع آن شامل اختلال اضطراب فراگیر، اختلال اضطراب اجتماعی، اختلال هراس و آگورافوبیا می باشند. بر اساس مطالعات گسترده مبتنی بر جمعیت، تا ۳۳/۷ درصد افراد در طول زندگی خود تحت تأثیر اختلالات اضطرابی قرار می گیرند. عوامل ژنتیکی نقش تعیین کننده ای در گرایش به رفتارهای اضطرابی دارند. مهار سیگنالینگ mTOR با حذف ژنتیکی p70S6 کیناز باعث افزایش رفتار شبه اضطرابی در موش ها شد.

اسکیزوفرنی: ارتباط بین mTOR و ریسک ابتلا به اسکیزوفرنی بسیار جالب است زیرا توضیحی بالقوه برای عوامل محیطی خطرناک را ارائه می دهد. در جمعیت هلندی و چینی که اوایل قرن بیستم قحطی شدیدی تجربه کرده بودند خطر اسکیزوفرنی به واسطه گرسنگی افزایش چشمگیری داشت که محققان را مرتبط با اختلالات مسیر mTOR می دانند.

نتیجه گیری: به نظر می رسد که mTOR می تواند هدف جدیدی برای درمان اختلالات عصبی روان پزشکی مانند اضطراب، افسردگی و اسکیزوفرنی باشد. mTOR ممکن است راه حل بسیاری از سوالات بی پاسخ در مورد پاتوفیزیولوژی این بیماری ها باشد.

واژه های کلیدی: mTOR، اختلالات روان پزشکی، کتامین



# mTOR: Exploring a new potential therapeutic target for psychiatric disorders

Mohaddeseh Sadat Alavi<sup>\*1</sup>

1- Pharmacological Research Center of Medicinal Plants, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Mohaddeseh Sadat Alavi: alavimhd2@mums.ac.ir

**Introduction:** Major depressive disorder (MDD) is a serious public health problem and one of the most common psychiatric disorders, with a lifetime prevalence of 17% in the United States and an estimated that 121 million people affected worldwide. Almost one million lives are lost yearly due to suicide, which translates to 3000 suicide deaths every day. Moreover, people suffering from severe depression have high rates of morbidity with profound economic and social consequences. Neuronal mTOR function is influenced by activity of growth factors, cytokines, and glutamate activity through NMDA and metabotropic receptors (mGluR), which have been reported to be involved with MDD. In addition, mTOR is associated with local protein synthesis and formation of new synapses.

**Bipolar Disorder:** Bipolar disorder (BD) is a severe mood disorder characterized by recurrent episodes of mania followed by depression. Moreover, BD is associated with high morbidity, mortality, and risk of suicide. It has been shown that people suffering with BD die 10-20 years earlier than the general population. Exploration of mTOR pathway involvement in BD could open new opportunities for drug development. Strong evidence implicates intracellular signaling cascades dysfunction in the pathophysiology of Bipolar Disorder. Many of the individuals with BD in this study were treated with mood stabilizers and/or antidepressants. Rodrigo Machado-Vieira et al. found the expression of AKT and mTOR mRNA in peripheral blood decreased during a depressive episode in patients taking the mood stabilizer lithium as compared to healthy controls. Moreover, Raptor, the component of the mTORC1 protein complex, is associated with BD. Kara et al. confirmed that when the mTOR inhibitor, rapamycin and autophagy enhancers, temsirolimus were administered to animal models of mania and depression, rapamycin improved manic behaviour and temsirolimus improved depressive behavior.

**Anxiety:** Anxiety is a common psychiatric disorder. Generalized anxiety disorder, social anxiety disorder, panic disorder, and agoraphobia are the most common types of anxiety. According to large population-based studies, up to 33.7% of people are affected by anxiety disorders during their lives. Genetic factors have a crucial role in the inclination to anxiety behaviors. Inhibition of mTOR signaling by genetic removal of p70S6 kinase 1 increased anxiety-like behavior in mice.

**Schizophrenia:** Schizophrenia is another psychiatric disorder characterized with abnormal social behavior. Evidence which supports a role of disrupted mTOR signaling in the neuropathology of schizophrenia is based on a range of studies which have reported that dysfunction of diverse upstream activators and environmental stressors that have been previously implicated in schizophrenia can lead to either over-activation or inhibition of the signaling pathway. For example, the occurrence of schizophrenia in complex 1 deficiency, related to the gene disrupted in schizophrenia I (DISC1), results in an increase in pAkt and pS6. This has been shown in a DISC1 knockdown cell line in which rapamycin intervention attenuated biochemical and behavioral outcomes.

**Conclusion:** It seems that, mTOR signaling is novel targets for the treatment of neuropsychiatric disorders such as anxiety, depression and schizophrenia. mTOR may be the solution for many unanswered questions about the pathophysiology of these diseases.

**Keywords:** Chronic Lymphocytic Leukemia, Thymoquinone, Apoptosis, Mononuclear Leukocytes

