

Psikiyatrinin Yeni Kodları: MikroRNA'lar

Novel Codes of Psychiatry: MicroRNAs

Mehtmet Akif Camkurt, Salih Coşkun, Serkan Güneş, Nermin Yücel

Özet

Psikiyatrik bozuklukların nörobiyolojisi ve genetiği halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir. MikroRNA'lar çekirdekte sentezlenip olgunlaşmasını sitoplazmada devam ettiren, yaklaşık 22 nükleotid uzunluğuna erişen, genlerin açılımını post-transkripsiyonel aşamalarda etkileyen yapılardır. Sıklıkla inhibisyon yönünde etki eden bu yapıların sinaptik plastisite, nörogenез ve diğer nörobiyolojik süreçlerde oldukça önemli bir role sahip oldukları, psikiyatrik hastalıklarda gerek santral gerekse periferik dokularda disregüle oldukları gösterilmiştir. MikroRNA'ların zaman geçtikçe gelişen ve gençleşen bir alan olduğu, bugüne kadar yapılmış olan çalışmaların ilerde yapılacak olan çalışmalara ışık tutacağı ve halen yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Psikiyatri, mikroRNA, nörobiyoloji.

Abstract

Current knowledge on neurobiology and genetics of psychiatric disorders are limited. MicroRNA are approximately 22 nucleotides long. Their biogenesis starts in the nucleus and maturation continues in the cytoplasm of cells. MicroRNA influence the genes in posttranscriptional level that commonly appear as inhibition. MicroRNAs are crucial for neurogenesis, synaptic plasticity and several neurobiological processes. For psychiatric disorders they are found to be dysregulated in both central nervous system and peripheral tissues. Knowledge and research on microRNAs keep evolving day by day. Although they have been investigated widely, we still need extensive research on this field.

Key words: Psychiatry, microRNA, neurobiology.

PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR davranışsal ve duygusal belirtilerle seyrederek ve toplumda oldukça sık görülmektedir. Bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde bozmasının yanı sıra dünyada işlevsellik kaybına neden olan ilk 10 hastalıktan 5 tanesi psikiyatrik bozukluklardır. Bu durum, tek başına psikiyatrik bozukluklar önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir (Kessler ve Üstün 2004).

Psikiyatrik bozuklukların nörobiyolojisi ve genetiğini anlamaya dönük oldukça fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Genetik geçiş oranı bazı hastalık gruplarında %80'e kadar çıkıyor olsa da psikiyatrik hastalıklar genetik açıdan tam olarak tanımlanabilmiş değildir (Cardno ve Gottesman 2000, McGuffin ve ark. 2003, Williams ve ark. 2009, Özdemir et al. 2015). Genetik lokus analizleri bugüne kadar yoğun olarak çalışılmıştır. Ancak verilerin tekrarlanamamış olması ve belirlenen lokusların aday gen tespiti açısından yetersiz olması gibi zorluklarla karşılaşmıştır (Allen ve ark. 2008). Toplumda görülme sıklığı %0.4 ile %0.8 arasında değişen ve önemli ölçüde genetik komponent barındıran şizofreni için tanımlanmış olan 8p, 13q gibi kromozom bölgeleri şu ana kadar elde

edilen en somut veri gibi görünmektedir (Saha ve ark. 2005, Porteous 2008, Guipponi ve ark. 2014). Moleküler düzeyde yapılan araştırmalarda ise en çok öne çıkan yollar dopamin ve glutamat yolağıdır. Ancak bu yollarda yer alan genlerle ilişkili belirgin bir mutasyon saptanamamıştır (Owen ve ark. 2003). Bu durumlara ek olarak genetik araştırmalar sırasında karşılaşılan zorluklar arasında genetik ve fenotipik heterojenite, çevresel faktörlerin genler üzerine etkisi ve genlerin birbirleriyle epistatik etkileşimi sayılabilir (Burmeister 1999). İşte tam bu aşamada genlerin birbirleriyle olan etkileşiminde önemli rol alan ve gen açılımını değişik aşamalarda azaltıp arttırma kapasitesine sahip yapılar, yani mikroRNA'lar psikiyatrinin yeni kodları olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yazımızda mikroRNA'ların merkezi sinir sistemi nörogenezinde ve sinaptik plastisitedeki öneminden bahsedip, psikiyatrik bozukluklarla yapılmış çalışmaları (Tablo 2) irdelemeye çalışacağız.

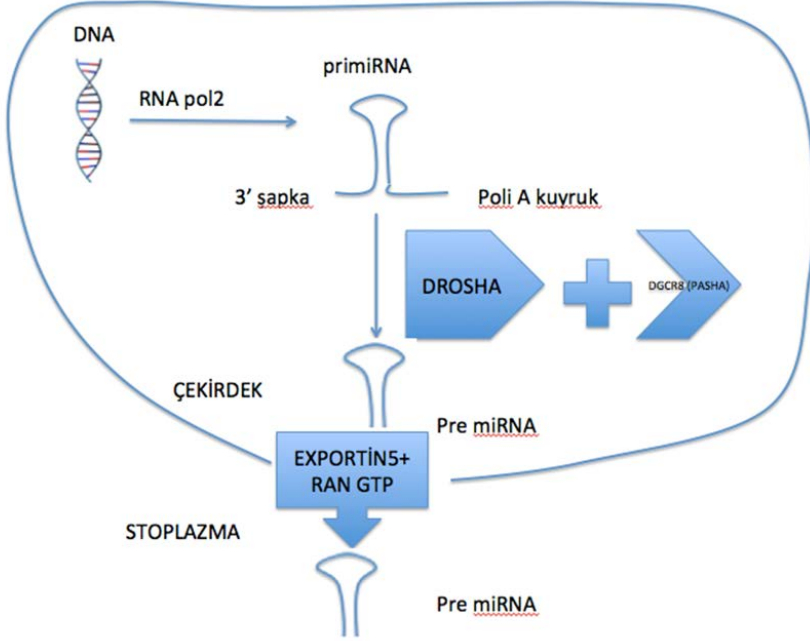
Tablo 1. MikroRNA ile ilgili tanımlar

MikroRNA up regülasyonu: Karşılaştırılan gruplar ya da uygulanan işlemler sonucunda mikroRNA'ların düzeyinde artış olması
MikroRNA down regülasyonu: Karşılaştırılan gruplar ya da uygulanan işlemler sonucunda mikroRNA'ların düzeyinde azalma olması
MikroRNA disregülasyonu: Karşılaştırılan gruplar ya da uygulanan işlemler sonucunda mikroRNA'ların düzeyinde farklılık olması

MikroRNA'ların Sentezi ve İşlevi

MikroRNA'lar çekirdekte RNA polimeraz II tarafından, ilk etapta 100-1000 nükleotid uzunluğunda, 3' şapka ve 5' poliA kuyruğa sahip, çift iplikli ilmek (loop) halinde primer mikroRNA transkriptleri (primiRNA) olarak sentezlenir. Sonrasında Drosha adı verilen bir nükleer RNaz III enzimi, DiGeorge sendromu kritik bölge protein 8 (DGCR8) ve başka kofaktörlerle birlikte, mikroişlemci kompleksini oluşturur ve primiRNA'lerden 60-70 nükleotidden daha uzun pre-miRNA'ların oluşumunu sağlar (Bartel 2004). Daha sonra Exportin 5/RanGTP, pre-miRNA'nın çekirdekte sitoplazmaya taşınmasını sağlar. MikroRNA sentezi ve sitoplazmaya taşınmasına kadar olan süreç Şekil 1'de gösterilmiştir. Sitoplazmada tip III RNaz olan Dicer ve onun kofaktörü TRBP (trans-activator RNA binding protein) aracılığıyla yaklaşık 18-24 nükleotid uzunluğunda miRNA-miRNA dubleksleri oluşur (Lee ve ark. 2003).

Dicer memelilerde argonaute2 tarafından desteklenir. Argonaute2 pre-miRNA'ların 3' ucunu keser ve matür miRNA'ların oluşumu gerçekleşir. MikroRNA'ların sağ iplikçiği RISC (RNA-induced silencing complex) içinde depolanır, diğer iplikçik ise salınır ve yıkılır. Bazı durumlarda ise her iki iplikçik de RISC ile ilişki içerisine girerek mRNA setlerini hedef alabilir. MikroRNA'lar hedef mRNA'yı baz eşleşmesiyle belirler ve post transkripsiyonel aşamada protein sentezi üzerinde düzenleyici etki gösterirler; regülasyon genellikle inhibisyon, daha nadiren de aktivasyon şeklinde gerçekleşebilir. MikroRNA aracı protein sentezi inhibisyonu; translasyonun baskılanması veya hedef mRNA'nın deadenilasyonu ve degradasyonuyla olmaktadır (Şekil 2). Bu etkileri ile mikroRNA'lar hemen hemen bütün biyolojik süreçlerde rol oynayabilecek potansiyele sahiptir. MikroRNA'ların işlenmesi çoğunlukla Drosha üzerinden gerçekleşiyor olsa da mikroRNA olgunlaşma sürecinde Drosha'dan bağımsız bir yolağın olduğu da bilinmektedir (Gregory ve ark. 2005, Chendrimada ve ark. 2007, Ruby ve ark. 2007).



Şekil 1. MikroRNA'ların çekirdekte sentezlenip stoplazmaya kadar taşınmalarında geçen aşamalar

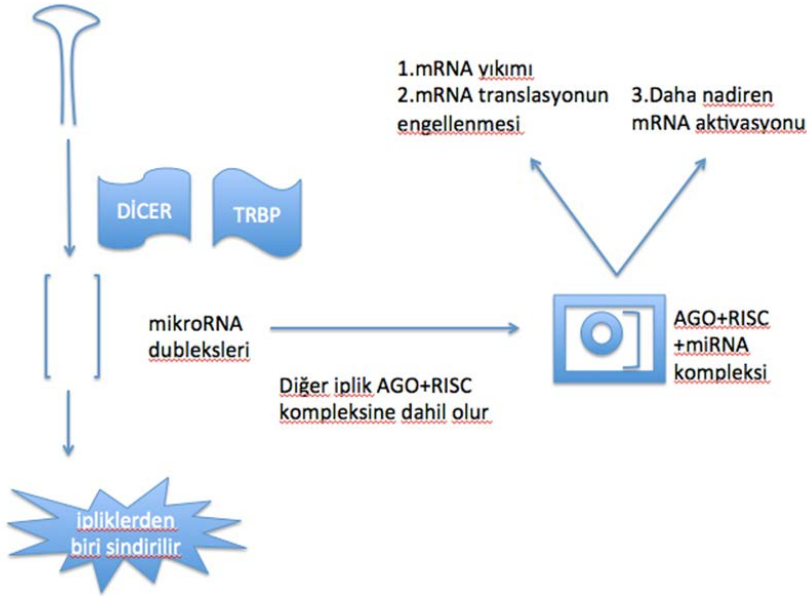
Merkezi Sinir Sistemi ve mikroRNA'lar

MikroRNA'lar ve Nörogenez

MikroRNA'ların 10000' den fazla genin ekspresyon düzeyini etkileme kapasitesine sahip oldukları bilinmektedir (Zhang ve ark. 2010). MikroRNA'lar hücrel çöğalma ve farklılaşma, apoptoz ve hareket gibi birçok aşamada etkin rol oynamaktadır. En önemli fonksiyonlarından birisi de nörogenездir. Yapılan çalışmalarda hipokampal nörogenезin öğrenmede önemli olduğu, major depresyon ve stres gibi durumlardan ise olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (Dupret ve ark. 2008, DeCarolis ve Eisch 2010). Bu konuda yapılan bir çalışmada mir124, nörogenезin temporal gelişimi için gerekli bulunurken bir başka çalışmada mir200 ailesi, let-7a ve mir124' ün olfaktör nöronların gelişiminde önemli yer tuttuğu gösterilmiştir (Choi ve ark. 2008, Cheng ve ark. 2009). Szulwach ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise mir137'nin, DNA metil-CpG bağlayıcı protein olan MeCP2 tarafından epigenetik olarak kontrol edildiği ve mir137 düzeyindeki değişimlerin nöral kök hücrelerin çöğalması ve farklılaşmasında önemli olduğu ortaya konmuştur kaynak yok.

Sinaptik Plastisite ve MikroRNA'lar

Psikiyatrik bozukluklar genellikle monoamin hipotezi ve son yıllardaki gelişmeler ışığında nöroplastisite hipotezi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (Garcia 2002, Spedding ve ark. 2003, Castrén 2005, Normann ve ark. 2007). Sinaptik plastisite nörogenез, beyin gelişimi ve şekillenmesi gibi birçok süreçte önemli bir fonksiyonel mekanizmadır (Kuhn ve ark. 2014). Nöral ağlarda fonksiyonel rolü olan sinaptik plastisite psikiyatrik hastalıklarda oldukça önemlidir ve sinaptik plastisite ile mikroRNA'lar arasında önemli bir ilişki vardır (Smalheiser ve Lugli 2009). Bu noktada FMRP (Frajil X mental retardasyon protein) ve MECP2 (metil CpG bağlayıcı protein 2) gibi sinaptik plastisite üzerinde etkili faktörlerin hem mikroRNA'ların hedefi hem de mikroRNA'ları düzenleyen yapılar olduğunu hatırlamak yerinde olacaktır (John ve ark. 2005).



Şekil 2. MikroRNA'ların sentezlerinin stoplazmadaki aşamaları ve etki mekanizmaları

FMR'nin (frajil X mental retardasyon geni) dendritik çıkıntılarda gerçekleşen protein sentezindeki düzenleyici rolü ve RISC'i oluşturan yapılardan Ago1 ve Dicer ile olan etkileşimi mikroRNA-sinaptik plastisite ilişkisi açısından oldukça önemlidir (Jin ve ark. 2004). *Drosophila*'da yapılan bir çalışmada RISC'in CaMKIIa'nın (Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II) sinaptik ekspresyonu üzerinde negatif düzenleyici bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Ashraf ve ark. 2006). *Aplysia californica* üzerinde ise mir124'ün cAMP response element-binding protein (CREB) üzerinden sinaptik plastisite üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (Rajasethupathy ve ark. 2009). Nöronlarda BDNF (brain derived neurotrophic factor) etkisiyle, mir134'ün

Limk1 (LIM domain Kinase 1) üzerindeki baskılayıcı etkisinde azalma olduğu ve sonuçta dendritik çıkıntılarının büyümesinin arttığı gösterilmiştir (Schratt ve ark. 2006). Öte yandan BDNF ile ilişkili bir mikroRNA olan mir132 düzeylerinde artışın nöron göçü ve dendrid şekillenmesi üzerindeki olumlu etkileri de saptanmıştır (Vo ve ark. 2005, Wayman ve ark. 2008). Bütün bu çalışmalar mikroRNA'ların, psikiyatrik bozukluklarda günümüzde en çok kabul gören sinaptik plastisite hipotezini açıklamada ve geliştirmede önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir.

Tablo 2: Psikiyatrik bozukluklarda dokulara göre mikroRNA değişiklikleri

Bozukluk	Doku Örneği	miRNA	Yazar
Major Depresyon	Frontal korteks	Let-7a, mir9, mir26a/b düzeylerinde artma	Rinaldi et al. 2010
	Amigdala, hipokampus	Akut dönemde mir134 ve mir183 aktivitesinde artma, kronik dönemde mir134 aktivitesinde azalma	Meerson et al. 2010
	Paraventricüler çekirdek	Mir18a glukokortikoid reseptör translyasyonunda azalma	Uchida et al. 2010
	Rat beyni	Mir96, mir141, mir182, mir183, mir200a, mir200b, mir200c, mir298 ve mir429 da anlamlı derecede düşük aktivite	Smalheiser et al. 2011
	Rat beyni	Let-7a, mir124, mir125a-5p ve mir132 düzeylerinde 3 ile 22 kat artma	Smalheiser, Zhang, and Dwivedi 2014
	Raphe nukleusu	Mir16 düzeyinde 2.5 kat artma, antidepresan bağlanma bölgelerinde 2 kat azalma	Baudry et al. 2010
	Rat beyni	Strese maruz bırakılmayan ratlarda mir598-5p, strese maruz kalan ratlarda ise mir451 tedavinin ortak hedefi	O'Connor Richard M et al. 2013
		Başta mir212 olmak üzere BDNF ile ilişkili 14 mikroRNA düzeyinde değişiklik	Ryan, O'Donovan, and McLoughlin 2013
	Periferik mononükleer hücreler	Mir589 ve mir941 de belirgin yüksek aktivite olmak üzere 14 mikroRNA disregüle	Belzeaux et al. 2012
	Lenfoblastoid hücre serileri	Mir151-3p de 6.7 kat yüksek ekspresyon	Oved et al. 2012

	Periferik kan	28 mikroRNA up regüle, mir34c-5p ve mir770-5p belirgin down regüle	Bocchio-Chiavetto et al. 2013
	Nöronal hücre serileri	Mir132 ve mir182 tedavisi ile BDNF düzeyinde azalma	Li et al. 2013
	Plazma	Mir320a down regüle ve mir451a up regüle	Camkurt 2014b
	Plazma	Mir320d, mir101-3p, mir106-5p, mir423-5p ve mir93-5p up regüle	Liu et al. 2014
Bipolar Bozukluk ve Şizofreni	Periferik kan	Mir134 düzeyinde azalma, 4 haftalık tedavi sonrası mir134 düzeylerinde artma	Rong et al. 2011
	Lenfoblastoid hücre serileri	16 günlük lityum tedavisi sonrası mir34a, mir152, mir155 ve mir221 disregüle	Chen et al. 2009
	Hipokampus	Lityum ve valproata bağlı let-7b, let-7c, mir128a, mir24a, mir30a, mir34a ve mir221 düzeylerinde azalma, mir144 düzeyinde artma	Zhou et al. 2009
	Hücre kültürleri	Valproat tedavisiyle DICER düzeyinde azalma, bazı mikroRNA düzeylerinde artma	Zhang et al. 2013
	Zebra balığı	Valproat tedavisiyle 22 adet mikroRNA düzeyinde değişiklik, 6 adet mikroRNA ise disregüle	Aluru et al. 2013
	Periferik kan	Şizofreni grubunda mir181b, mir30e, mir34a ve mir7 anlamlı derecede yüksek, 6 haftalık antipsikotik tedavi sonrası mir181b ekspresyonunda istatistik olarak anlamlı azalma, diğer 8 mikroRNA düzeyinde azalma	Song et al. 2014
	Serum	Mir181b, mir219-2-3p, mir346, mir195, mir1308, mir92a, mir17, mir103 ve let7g şizofreni için biyolojik belirteç adayları	Shi et al. 2012
	Mononükleer lökosit	Mir34a, mir449a, mir564, mir432, mir548d,	Lai et al. 2011

		mir572 ve mir652 periferik şizofreni belirteçleri	
	Prefrontal korteks	CREB ve NMDA reseptörleriyle ilişkili olan mir132 down regüle	Miller et al. 2012
	Prefrontal korteks	Şizofreni grubunda 13 up regüle ve 6 down regüle 19 mikroRNA, bipolar bozukluk grubunda 4 up regüle ve 5 down regüle 9 mikroRNA ve major depresyon grubunda ise her ikisi de down regüle 2 mikroRNA	Smalheiser, Lugli, et al. 2014
	Prefrontal korteks	Mir497 şizofreni, mir29c bipolar bozukluk grubunda up regüle	Banigan et al. 2013
	Dorsolateral prefrontal korteks	6 mikroRNA up regüle, 9 mikroRNA down regüle	Moreau et al. 2011
	Prefrontal korteks	Şizofreni grubunda 7, bipolar bozukluk grubunda 15 mikroRNA disregüle	Kim et al. 2010
	Dorsolateral prefrontal korteks	Şizofrenide mir107, mir134, mir328, mir382 ve mir652 up regüle	Santarelli et al. 2011
	Prefrontal korteks	Disregüle bulunan 16 mikroRNA' dan 15' i down regüle 1 tanesi ise (mir106b) up regüle	Perkins et al. 2007
	Süperior temporal girus, dorsolateral prefrontal korteks	Süperior temporal girusta mir15b ve mir20a, dorsolateral prefrontal kortekste let7d ve mir128a da istatistiksel belirgin up regülasyon	Beveridge et al. 2009
	Süperior temporal girus	mir181b up regüle	Beveridge et al. 2008
Anksiyete Bozuklukları	Amigdala	Stres sonrası mir34c, mir34a ve mir100 istatistiksel anlamlı derecede up regüle	Haramati et al. 2011
	Hipokampüs	Anksiyete benzeri davranışlar ile 11 mikroRNA ilişkili	Parsons et al. 2008
		Mir22 ile ilişkili rs6502892 polimorfizmi ve mir339 ile ilişkili rs11763020 polimorfizmi istatistiksel olarak belirgin anlamlı	Muiños-Gimeno et al. 2011

		Mir485-3p' nin hedefi olan nörotrofin-3 reseptör gen polimorfizmi rs28521337' nin C alleli obsesif kompulsif bozukluğun istifleme alt tipi ile ilişkili	Muiños-Gimeno et al. 2009
Alzheimer Hastalığı	Hipokampus	Mir9 ve mir128 up regüle	Lukiw 2007
	Temporal korteks	Mir107 erken dönemde bile down regüle	Wang et al. 2008
	Anterior temporal korteks, serebellum	Mir29a ve mir29b-1 down regüle, BACE1 protein düzeyleri yüksek	Hébert et al. 2008
	Neokorteks, hipokampus	Mir146a up regüle, İnterlökin reseptör ilişkili kinaz 1 down regüle	Cui et al. 2010
	Mononükleer hücreler	Mir34a ve mir181b düzeyleri yüksek	Schipper et al. 2007
	Periferik kan	12 mikroRNA ile Alzheimer hastalarının sağlıklı kontrollerden %92 sensitivite ve %95 spesifite ile Alzheimer hastalığının diğer nöropsikiyatrik hastalıklardan ise %74-78 oranında ayırt edilebilmesi	Leidinger et al. 2013
	Periferik kan	Mir137, mir181c, mir9, mir29a ve mir29b down regüle	Geekiyanağ et al. 2012
Otizm	Lenfoblastoid hücre serileri	Otizimde 6 mikroRNA up regüle 3 mikroRNA ise down regüle	Talebizadeh, Butler, and Theodoro 2008
	Serebellar korteks	9 mikrona disregüle	Abu-Elneel et al. 2008
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	Periferik kan	Mir18a-5p, mir22-3p, mir24-3p, mir106b-5p ve mir107 sevelerinde azalma	Kandemir et al. 2014
Frajil X Sendromu	Drosophila	Mir124a ile Frajil X mental retardasyon 1 proteini (FMRP) arasında ilişkili	Xu et al. 2008
	Beyin	Mir125b ve mir132 ile birlikte birçok mikroRNA FMRP ile ilişkili	Edbauer et al. 2010
Rett Sendromu	Rat nöron kültürü	Mir132 ve mir184 MeCP2 ile ilişkili	Klein et al. 2007; Nomura et al. 2008

Psikiyatrik Bozukluklarda MikroRNA'lar

Major Depresyon

Major depresyon sık görülen ve üzerine en çok araştırma yapılan psikiyatrik hastalıklardan biridir. Ratlarda da çeşitli depresyon modelleri oluşturularak birçok deneysel araştırmaya yapılmıştır. Bir çalışmada CD 1 farelerine akut ve tekrarlayıcı stres uygulanması sonucu farelerin frontal kortekslerinde let-7a, mir9 ve mir 26a/b seviyelerinde artış tespit edilirken (Rinaldi ve ark. 2010), Fischer344 ratlarına kısıtlama stresi uygulanan bir başka çalışmada paraventriküler çekirdeklerde glukokortikoid reseptör düzeylerinde azalma saptanmış ve bu çalışmada nöronal hücre kültüründe mir18a'nın glukokortikoid reseptör transkripsiyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Uchida ve ark. 2008). İmmobilizasyon stresinin akut dönemde amigdala ve hipokampus CA1 bölgesinde mir134 aktivitesini azalttığı öne sürülmüştür (Meerson ve ark. 2010).

Öğrenilmiş çaresizlik (ÖÇ) hayvan modellerinde uygulanan bir diğer depresyon modelidir. Ratlara ÖÇ modelinin uygulandığı bir çalışmada, florokinolon türevi antibiyotik olan enoxacinin ÖÇ gelişmesine engel olduğu ve let-7a, mir124, mir125a-5p ve mir132 düzeylerinde 3 ile 22 kat artış sağladığı bildirilmiştir (Smalheiser ve ark. 2014). Smalheiser ve ekibi tarafından aynı modelin uygulandığı bir başka çalışmada, ÖÇ gelişmeyen ratların adaptif mikroRNA cevaplarının daha iyi olduğu ve bu ratlarda mir96, mir141, mir182, mir183, mir200a, mir200b, mir200c, mir298 ve mir429' un anlamlı derecede düşük aktivite gösterdiği saptanmıştır (Smalheiser ve ark. 2011).

MikroRNA'lar ve depresyon tedavisini araştıran bir çalışmada ayrılma stresine maruz kalan ratlara elektrokonvulzif terapi (EKT), fluoksetin ve ketamin tedavileri uygulanmış ve strese maruz bırakılan ratlarda mir451, strese maruz bırakılmayan ratlarda ise mir598-5p her 3 tedavinin ortak hedefi olarak göze öne sürülmüştür (O'Connor Richard M ve ark. 2013). Baudry ve ekibi, yapmış oldukları çalışmada fluoksetin tedavisine cevap olarak mir16 düzeylerinin 2.5 kat arttığını göstermişlerdir (Baudry ve ark. 2010). MikroRNA' lar üzerine EKT'nin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, başta mir212 olmak üzere BDNF ile ilişkili olduğu belirtilen 14 mikroRNA düzeyinde değişiklik saptanmıştır (Ryan ve ark. 2013).

Essitalopram tedavisinin periferik kandaki etkilerini inceleyen bir çalışmada up regülasyon gösteren 28 mikroRNA tespit edilirken, mir34c-5p ve mir770-5p'nin belirgin bir şekilde down regüle olduğu bulunmuştur (Bocchio-Chiavetto ve ark. 2013). Li ve arkadaşlarının yaptığı mikroRNA'ların tedavide kullanıldığı bir çalışmada nöronal hücre serilerinde mir132 ve mir182 tedavileri BDNF düzeylerinde azalmaya neden olmuştur (Li ve ark. 2013). Oved ve ekibinin düzenlediği araştırmada ise paroksetin tedavisi sonrası lenfoblastoid hücre serilerinde mir151-3p 6.7 kat daha yüksek ekspresyon göstermiştir (Oved ve ark. 2012). Antidepresan tedavilerin periferik monoitküler hücrelerdeki etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada 14 mikroRNA'nın disregüle olduğu bulunurken mir589 ve mir941'in belirgin bir biçimde aktivite artışı gösterdiği tespit edilmiştir (Belzeaux ve ark. 2012).

MikroRNA'ların periferik dokulardan kolay elde edilebilir olması biyolojik belirteç olarak da kullanılabilirliğini akla getirmiştir. MikroRNA' ların depresyon tanısında bir belirteç olup olamayacağını ele alındığı iki çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların birinde mir320a down regüle ve mir451a up regüle bulunurken diğer çalışmada

mir320d, mir101-3p, mir106-5p, mir423-5p ve mir93-5p'nin up regüle olduğu bulunmuştur (Camkurt 2014, Liu ve ark. 2014). Bu çalışmalar sonuç olarak major depresif bozuklukta mir320 ailesinin tekrarlayan bir şekilde disregüle olduğunu göstermektedir. Ancak mikroRNA'ların biyolojik belirteç olarak kullanılmalarının mümkün olması için çok daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (Camkurt 2015).

Bipolar Bozukluk ve Şizofreni

Bipolar bozukluğa psikotik belirtilerin eşlik edebilmesi ve şizofrenide sıklıkla duygudurum belirtilerinin görülüyor olması bu iki hastalığın ortak genetik zeminden geliştiğini düşündürmektedir. Geçmişte bu olası ilişkiyi irdeleyen çalışmalar yapılmıştır (Blackwood ve ark. 2007). Bu kısımda bipolar bozukluk ve şizofreni ilgili yayınlanmış araştırmaları birlikte ele almak daha uygun olacaktır.

Bipolar bozuklukla ilgili olarak şimdiye kadar periferik dokularda yapılmış az sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu araştırmalardan en ilgi çekici olanı Rong ve ekibinin, bipolar bozukluk hastalarında mani döneminde ve manik dönemin başarı ile tedavisi sonrası ötimik dönemde yapmış oldukları çalışmadır. Bu çalışmaya göre manik dönemde olan bipolar bozukluk hastalarında plazma mir134 düzeyi azalmış olarak tespit edilmiş, 4 haftalık tedavi sürecini takiben mir134 düzeyleri belirgin olarak artmıştır (Rong ve ark. 2011). Lityumun mikroRNA'lar üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada ise 16 günlük lityum tedavisi sonrası lenfoblastoid hücre serilerinde mir34a, mir152, mir155 ve mir221' in belirgin bir biçimde disregüle olduğu gösterilmiştir (Chen ve ark. 2009). Lityum ve valproatın ratların hipokampuslerindeki etkilerini irdeleyen çalışmalarında Zhou ve ekibi, her iki ilacın let-7b, let-7c, mir128a, mir24a, mir30a, mir34a ve mir221 düzeylerini azalttığı, mir144 düzeyini ise artırdığını saptamışlardır (Zhou ve ark. 2009). Valproat tedavisinin Dicer ve mikroRNA düzeylerine etkisini araştıran bir çalışmanın sonuçlarına göre valproat tedavisi Dicer düzeyini azaltırken pardoksal bir şekilde bazı mikroRNA'ların düzeyini arttırmıştır (Zhang ve ark. 2013). Zebra balığında valproatın etkilerini araştıran bir başka çalışma ise, 4 günlük maruziyet sonunda, valproat tedavisinin 22 adet mikroRNA düzeyinde değişikliklere neden olduğunu, 6 adet mikroRNA'nın ise tedavinin her aşamasında disregüle olduğunu bildirmiştir (Aluru ve ark. 2013).

Daha önce hiç tedavi almamış 20 şizofreni hastası ile 20 sağlıklı bireyin kanlarında yapılan bir çalışmada şizofreni hastaları ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve yanı sıra şizofreni hastalarının tedavi öncesi ve sonrası mikroRNA değişimleri de ele alınmıştır. Sonuç olarak tedavi öncesi şizofreni grubunda mir181b, mir30e, mir34a ve mir7' nin anlamlı derecede daha yüksek düzeyde eksprese olduğu gösterilmiştir. Şizofreni hastalarında 6 haftalık antipsikotik tedavi sonrası mir181b ekspresyonu istatistikî olarak anlamlı derecede azalırken diğer 8 mikroRNA düzeyi de azalmıştır (Song ve ark. 2014). Daha geniş örneklemlî, 115 şizofreni hastasının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı ve mikroRNA'ların biyolojik belirteç olarak önemini değerlendiren bir araştırma mir181b, mir219-2-3p, mir346, mir195, mir1308, mir92a, mir17, mir103 ve let7g' nin şizofreni için biyolojik belirteç aday olabileceğini öne sürmüştür (Shi ve ark. 2012). Şizofreni hastalarının nörokognitif testler ve semptomlarına göre değerlendirildiği, mononükleer lökositlerde mikroRNA analizi yapılan bir başka çalışmada ise mir34a, mir449a, mir564, mir432, mir548d, mir572 ve mir652 periferik belirteçler olarak sunulmuştur (Lai ve ark. 2011).

Bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarının prefrontal kortekslerinde mikroRNA düzeylerini araştıran bir çalışmada CREB ve NMDA reseptörleriyle ilişkili olan mir132 down regüle olarak tespit edilmiştir (Miller ve ark. 2012). Smalheiser ve ekibinin gerçekleştirdiği, şizofreni, major depresyon ve bipolar bozukluğu olan 15' er hastanın prefrontal kortekslerini inceleyen çalışmada ise şizofreni grubunda 13 up regüle ve 6 down regüle olmak üzere 19 mikroRNA, bipolar bozukluk grubunda 4 up regüle ve 5 down regüle olmak üzere 9 mikroRNA ve major depresyon grubunda ise her ikisinde down regüle olarak 2 mikroRNA bildirilmiştir (Smalheiser ve ark. 2014). Sekiz şizofreni ve 9 bipolar bozukluk hastası ile 13 kontrol grubunun karşılaştırıldığı, prefrontal kortekste eksozomal mikroRNA' ları araştıran bir çalışmanın sonuçları mir497' nin şizofreni grubunda, mir29c' nin de bipolar bozukluk grubunda up regüle olduğunu göstermiştir (Banigan ve ark. 2013). Dorsolateral prefrontal korteksin incelendiği, şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarının ele alındığı bir araştırmada ise 6 mikroRNA up regüle, 9 mikroRNA down regüle olarak tespit edilmiştir (Moreau ve ark. 2011). Kim ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği, bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarının prefrontal kortekslerinde mikroRNA düzey farklılıklarını araştıran çalışmada şizofreni grubunda 7, bipolar bozukluk grubunda ise 15 mikroRNA' nın disregüle olduğu tespit edilmiştir (Kim ve ark. 2010). Şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan hastaların dorsolateral prefrontal korteksinde (Brodmann 46. Bölge) mikroRNA değişimlerini araştıran makalelerinde Santarelli ve ekibi şizofreni grubunda mir107, mir134, mir328, mir382 ve mir652' yi up regüle olarak saptamışlardır (Santarelli ve ark. 2011). Buna benzer bir başka çalışmada ise prefrontal kortekste mikroRNA ekspresyon farklılıkları araştırılmış ve sonuç olarak disregüle bulunan 16 mikroRNA' dan 15' i down regüle 1 tanesi ise (mir106b) upregüle olarak ortaya konmuştur (Perkins ve ark. 2007).

Şizofreni hastalarının superior temporal girus ve dorsolateral prefrontal kortekslerinde mikroRNA ekspresyonlarını inceleyen bir çalışmada, up regüle olan birçok mikroRNA tespit edilmiş olsa da superior temporal girusta, mir15b ve mir20a, dorsolateral prefrontal kortekste ise let7d ve mir128a istatistiksel olarak en belirgin up regülasyon gösterenler olarak belirlenmiştir (Beveridge ve ark. 2009). Şizofreni hastalarında superior temporal girusa odaklanan başka bir çalışma ise mir181b' yi bu bölgede up regüle olarak saptamıştır (Beveridge ve ark. 2008).

Anksiyete Bozuklukları

MikroRNA'lar anksiyete bozukluklarında da çeşitli araştırmacılar tarafından irdelenmiştir. Haramati ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada merkezi amigdalada Dicer'in azaltılmasının deney hayvanlarında anksiyete benzeri davranışları belirgin biçimde arttırdığı ortaya konulmuştur. Stres sonrası ise mir34c, mir34a ve mir100' ü kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede up regüle bulmuşlardır (Haramati ve ark. 2011). Genetik olarak birbirine oldukça benzeyen inbred suş olan farelerin hipokampuslerinde mikroRNA düzeylerini inceleyen bir araştırma ise anksiyete benzeri davranışlar ile 11 mikroRNA' nın ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (Parsons ve ark. 2008).

Anksiyete bozukluğu olan hastalarda yapılmış birçok polimorfizm çalışması da bulunmaktadır. 203 panik bozukluk hastası ve 341 kontrol grubunun dahil edildiği, 325 mikroRNA bölgesini içeren ve 712 adet polimorfizmi araştıran çalışmada mir22 ile ilişkili rs6502892 polimorfizmi ve mir339 ile ilişkili rs11763020 polimorfizmi istatistiki

olarak belirgin anlamlı bulunmuştur (Muiños-Gimeno ve ark. 2011). Panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk ve sağlıklı kişilerde mir485-3p' nin hedefi olan nörotrofin-3 reseptör gen (NTRK3) polimorfizminin araştırıldığı bir çalışmada rs28521337' nin C alleli obsesif kompulsif bozukluğu istifleme alt tipi ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak aynı çalışmada bir panik bozukluğu hastasında NTRK3'ün ss102661458 ve ss102661460 nadir allel varyantı tanımlanmıştır (Muiños-Gimeno ve ark. 2009).

Alzheimer Hastalığı

Fetal, yetişkin ve Alzheimer hastalarının hipokampuslerinde mikroRNA düzeylerini karşılaştıran bir çalışma, Alzheimer grubunda mir9 ve mir128'i up regüle olarak tespit etmiştir (Lukiw 2007). Kontrol grubu ile değişik hastalık evresindeki Alzheimer hastalarını karşılaştıran araştırmalarında Wang ve ekibi mir107' yi erken dönem Alzheimer hastalarında bile down regüle bulmuşlardır (Wang ve ark. 2008). BACE1 protein düzeyleriyle mikroRNA düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada ise 21 kişilik kontrol grubu ile 34 kişilik Alzheimer hasta grubu karşılaştırılmıştır. Hastaların anterior temporal korteks ve serebellumlarından örnekler alınarak yapılan analizler sonucunda Alzheimer hastalarında mir29a ve mir29b-1 down regüle bulunurken BACE1 protein düzeyleri daha yüksek olarak tespit bulunmuştur (Hébert ve ark. 2008). İnterlökin reseptör ilişkili kinaz 1 (Interleukin receptor associated kinase-1, IRAK-1) ve mir146 ilişkisini irdeleyen Cui ve arkadaşları Alzheimer hastalarının neokorteks ve hipokampuslerinde mir146a' yı upregüle bulurken IRAK-1'i down regüle olarak tespit etmişlerdir (Cui ve ark. 2010).

Periferik kanda, mononükleer hücrelerde mikroRNA düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada Alzheimer grubunda mir34a ve mir181b daha yüksek bulunmuştur (Schipper ve ark. 2007). Leidinger ve arkadaşlarının çalışmasında ise sağlıklı kontroller ile Alzheimer hastalığı, Parkinson, multipl skleroz, major depresif bozukluk, bipolar bozukluk ve şizofreni olan bireylerden periferik kanlar alınarak 12 adet mikroRNA'nın analizleri yapılmıştır. Sonuç olarak seçilen 12 mikroRNA'nın Alzheimer hastalarını sağlıklı kontrollerden %92 sensitivite ve %95 spesifite ile ayrıca Alzheimer hastalığını diğer nöropsikiyatrik hastalıklardan ise %74-78 oranında ayırt edebildiği gösterilmiştir (Leidinger ve ark. 2013). Her gruptan 7 hastanın alındığı ve periferik kanda mikroRNA düzeylerini değerlendiren bir araştırmada ise kontrol grubu ile hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hastaları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak hem hafif kognitif bozukluğu olanlarda hem de Alzheimer hastalığı olanlarda mir137, mir181c, mir9, mir29a ve mir29b down regüle bulunmuştur (Geekiyana ve ark. 2012).

Diğer Nöropsikiyatrik Bozukluklar

Otizm karşılıklı sosyal iletişim ve dil gelişiminin etkilendiği bunun yanı sıra kısıtlı ilgi alanları ile birlikte tekrarlayan/stereotipik davranışların görüldüğü, erken başlangıçlı, prevalansının %0.07 ile %1.8 arasında değiştiği tahmin edilen, sıklıkla erkekleri etkileyen ve yüzlerce gen ve kromozomal lokusla sıkı ilişkili olduğu tespit edilerek otizm-spesifik genetik veri tabanı (AutDB) şeklinde kategorize edilmiş güçlü genetik komponenti olan bir bozukluktur (Lord ve ark. 1994, Greenberg ve ark. 2001, Durkin ve ark. 2008, Basu ve ark. 2009). Otizm hastaları ile sağlıklı bireylerin lenfoblastoid hücre serilerinde mikroRNA farklılıklarını değerlendiren Talebizadeh ve ark. 6 mikroRNA' yı up regüle 3 mikroRNA' yı ise down regüle bulmuşlardır (Talebizadeh ve ark. 2008). Serebellar kortekste yapılan bir başka çalışmada ise incelenen 466 mikroRNA' dan 28

tanesi disregüle bulunmuş sonrasında yapılan ileri analizler sonucunda ise bu sayı 9' a düşürülmüştür (Abu-Elneel ve ark. 2008).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) sık görülen, okul çağı çocukların %8-12'sini etkileyen yüksek oranda genetik geçiş gösteren nörodavranışsal bir bozukluktur. DEHB dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite ile ilişkili bulgularının süreklilik gösterdiği, işlevselliğin bozulduğu ve belirtilerin yetişkinlikte de devam edebildiği bir bozukluk olarak tanımlanır (Faraone ve ark. 2003). Periferik kanda DEHB'li hastaların mikroRNA düzeylerini karşılaştıran çalışmalarında Kandemir ve arkadaşları Mir18a-5p, mir22-3p, mir24-3p, mir106b-5p ve mir107 seviyelerinin DEHB grubunda azalmış olduğunu göstermişlerdir (Kandemir ve ark. 2014).

Frajil X ile ilişkili bozukluklar nörodejeneratif bozukluk, Frajil X ilişkili tremor/ataksi sendromu, fertilité bozukluğu, Frajil X ilişkili primer ovaryen yetmezlik, mental retardasyon ve Frajil X Sendromu gibi bir grup genetik hastalığı içerir. Frajil X Sendromu Frajil X ile ilişkili bozuklukların tümünde olduğu gibi Frajil X mental retardasyon 1 (FMR1) geni ve bu genin ürünü olan Frajil X mental retardasyon 1 proteininde (FMRP) mutasyonlar olması sonucu ortaya çıkar (Fu ve ark. 1991, Devys ve ark. 1993). Yaptıkları in vivo Drosophila çalışmalarında Xu ve ekibi mir124a ile FMRP' nin ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Xu ve ark. 2008). Bir başka çalışmada farelerin beyinlerinde mir125b ve mir132 ile birlikte birçok mikroRNA FMRP ile ilişkili bulunmuştur (Edbauer ve ark. 2010).

Rett sendromu normal bir erken bebeklik dönemini takip eden gelişim dönemlerinde büyüme ve gelişmede bunun yanı sıra motor, dil ve sosyal becerilerde duraklama ve gerileme ile karakterize X'e bağlı nörogelişimsel bir bozukluktur ve kızlarda mental retardasyonun önde gelen bir nedenidir (Hagberg ve ark. 1983). Tüm dünyada kız çocukların 1:10,000 oranında etkilendiği tahmin edilmektedir (Chapleau ve ark. 2013). X kromozomunda lokalize MeCP2 mutasyonların Rett sendromuyla ilgili olduğu saptanmıştır (Amir ve ark. 1999). Klasik Rett Sendromu vakalarının %95'inden fazlasında MeCP2 mutasyonu olduğu tespit edilmiştir (Chapleau ve ark. 2013). Yapılan çalışmalar mir132 ve mir184' ün MeCP2 ile ilişkisini göstermiş olsa da bu alanda hala yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (Klein ve ark. 2007, Nomura ve ark. 2008).

Sonuç

MikroRNA'lar gen açılımını etkileyebilme kapasiteleri dikkate alındığında, gerek psikiyatrik gerek tıbbi birçok hastalığın patofizyolojisi ile ilgili hücre içinde gerçekleşen olaylardan haberdar olmamıza yardımcı olmaktadır. Psikiyatrik hastalıklar açısından bakıldığında mikroRNA'ların, özellikle santral sinir sisteminde gerçekleşen sinaptik plastisite ve nörogenez gibi süreçlerde etkin roller üstlendikleri göze çarpmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar bu bakımdan oldukça geniş bir bilgi havuzu oluşturmuştur.

Major depresif bozuklukta antidepresan tedavilerle ilgili olarak mir16 ve mir589 öne çıkarken mir320 ailesi periferik belirteç olarak önemli gibi görünmektedir. Bipolar bozuklukta manik dönemdeki hastaları irdeleyen periferik belirteç çalışmaları yapılmış olmasının yanında halen ötimi, mani ve depresyon dönemlerini birbirleriyle ve kontrol grubu ile karşılaştıracak çalışmalara ihtiyaç vardır. Mir34a duyudurum dengeleyici ilaçların hedefi olarak dikkat çekici bir yere sahip olmakla birlikte şizofreni hastalarında da periferik dokularda disregüle olarak karşımıza çıkmaktadır. Burada mir34a ile ilgili

bir parantez açmak gerekmektedir. Mir34a ile ilgili zaman içinde biriken bu yoğun veriler araştırmacıları daha derin incelemeye itmiş ve yakın zamanda yapılan bir çalışma mir34a'nın önemine ışık tutmuştur. Bavamian ve ekibinin yaptığı çalışmada bipolar bozukluk hastası bireylerin beyin dokularında mir34a'nın up regüle olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda bipolar bozukluk hastası kişilerden elde ettikleri kök hücreleri nörona farklılaştırmış ve nöronal hücre serilerinde de bipolar bozuklukla ilişkili olan ve mir34a'nın tahmini hedefi olan genleri bu çalışmada doğrulamışlardır (Bavamian ve ark. 2015). Bu yönde yapılacak olan daha fazla çalışmanın psikiyatrik hastalıkların nörobiyolojisini anlamamıza belirgin katkıda bulunacağı kuşkusuzdur. Şizofreni hastalarında, hiç ilaç kullanmamış hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiği, ya da aynı tedaviyi kullanan hastaların irdelendiği, mümkün olan en homojen gruplarla yapılacak geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Anksiyete bozuklukları etyopatogenezinin katkı sağlanması ve yeni tedavi yaklaşımları geliştirilebilmesi için gerek periferik gerekse santral dokularda yapılacak mikroRNA araştırmaları açısından ümit vadeden bir alan olarak görünmektedir. Özellikle obsesif kompulsif bozuklukta periferik dokularda mikroRNA düzeylerini araştıran çalışmalar faydalı olacaktır. Alzheimer hastalığında mir29a ve mir29b dikkat çeken mikroRNA'lar olmakla birlikte periferik dokularda mir34a disregülasyonu bu hastalıkta da şizofrenide olduğu gibi tekrarlayan bir bulgu gibi görünmektedir. Nörogelişimsel hastalıklar da mikroRNA çalışmaları açısından nispeten geri kalmıştır. Bu alanda periferik dokularda ve beyinde yapılacak çalışmalar kuşkusuz bu konulardaki dağarcığımızın gelişmesine yardımcı olacaktır.

Öte yandan bütün psikiyatrik bozukluklarda mikroRNA polimorfizm çalışmaları henüz gelişmekte olan bir alan olarak yeni araştırmalara açıktır. MikroRNA'larla ilgili çalışmalar planlanırken bu parametrelerin yaş, diyet, egzersiz, sigara ve alkol kullanımı gibi birçok faktörden etkilenebilecek hassas değerler olduğunun hatırdta tutulması gerekmektedir. MikroRNA'larla ilgili bilgilerimiz zamanla artarken, kendilerinin de bir taraftan gelişme aşamasında olduğu, her bir mikroRNA'nın hedefi olabilecek tanımlanmış genlerle birlikte tanımlanması öngörülen genlerin de bulunduğu unutulmamalıdır. Sürekli gelişen, genişleyen bir çalışma alanı olduğu düşünüldüğünde şu an elde ettiğimiz bilgi birikiminin de bu süreçte evrileceğini tahmin etmek güç değildir.

Bu alanda çalışmayı düşünen araştırmacılar oluşturacakları gruplarda dış etkenleri mümkün olduğunca azaltmalı ve oldukça homojen gruplar tesis etmelidirler. Diğer yandan bugüne kadar yapılmış olan çalışmaların daha geniş örneklemelerde tekrarlanması, mikroRNA analizlerine ek olarak nörogörüntüleme yapılması, nörokognitif testlerin uygulanması, oksidatif stres gibi çeşitli biyolojik parametrelerle mikroRNA ilişkisinin irdelenmesi faydalı olacaktır. Ayrıca gen düzenlenmesinde oldukça etkili olan mikroRNA'larla ilgili farmakoterapotik araştırmalar yeni tedavilerin gelişmesine katkıda bulunabilir.

Kaynaklar

- Abu-Elneel K, Liu T, Gazzaniga FS, Nishimura Y, Wall DP, Geschwind DH et al. (2008) Heterogeneous dysregulation of microRNAs across the autism spectrum. *Neurogenetics*, 9:153–161.
- Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JPA, Kavvoura FK, Khoury MJ et al. (2008) Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: The SzGene Database. *Nat Genet*, 40:827–834.
- Aluru N, Deak KL, Jenny MJ, Hahn ME (2013) Developmental exposure to valproic acid alters the expression of microRNAs involved in neurodevelopment in zebrafish. *Neurotoxicol Teratol*, 40:46–58.

- American Psychiatric Association (2013) *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5*. Washington D.C., American Psychiatric Publishing.
- Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY (1999) Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet*, 23:185-188.
- Ashraf SI, McLoon AL, Sclarsic SM, Kunes S (2006) Synaptic protein synthesis associated with memory is regulated by the RISC pathway in drosophila. *Cell*, 124:191-205.
- Banigan MG, Kao PF, Kozubek J a, Winslow AR, Medina J, Costa J et al. (2013) Differential expression of exosomal microRNAs in prefrontal cortices of schizophrenia and bipolar disorder patients. *PLoS One*, 8:e48814.
- Bartel DP (2004) MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116:281-297.
- Basu SN, Kollu R, Banerjee-Basu S (2009) AutDB: a gene reference resource for autism research. *Nucleic Acids Res*, 37(suppl 1):D832-836.
- Baudry A, Mouillet-Richard S, Schneider B, Launay J, Kellermann O (2010) miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants. *Science*, 329(5998):1537-1541.
- Bavarian S, Mellios N, Lalonde J, Fass DM, Wang J, Sheridan SD et al. (2015) Dysregulation of miR-34a links neuronal development to genetic risk factors for bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 20:573-584.
- Belzeaux R, Bergon a, Jeanjean V, Llorca B, Formisano-Tréziny C, Verrier L et al. (2012) Responder and nonresponder patients exhibit different peripheral transcriptional signatures during major depressive episode. *Transl Psychiatry*, 2:e185.
- Beveridge NJ, Gardiner E, Carroll AP, Tooney PA, Cairns MJ (2009) Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis. *Mol Psychiatry*, 15:1176-1189.
- Beveridge NJ, Tooney PA, Carroll AP, Gardiner E, Bowden N, Scott RJ et al. (2008) Dysregulation of miRNA 181b in the temporal cortex in schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 17:1156-1168.
- Blackwood DH, Pickard BJ, Thomson PA, Evans KL, Porteous DJ, Muir WJ (2007) Are some genetic risk factors common to schizophrenia, bipolar disorder and depression? evidence from DISC1, GRIK4 and NRG1. *Neurotox Res*, 11:73-83.
- Bocchio-Chiavetto L, Maffioletti E, Bettinsoli P, Giovannini C, Bignotti S, Tardito D et al. (2013) Blood microRNA changes in depressed patients during antidepressant treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23:602-611.
- Burmeister M (1999) Basic concepts in the study of diseases with complex genetics. *Biol Psychiatry*, 45:522-532.
- Camkurt MA (2014) Plasma microRNA levels between depressed patients and healthy controls (Uzmanlık tezi). Mersin, Mersin Üniversitesi.
- Camkurt MA (2015) Majör depresyonun tedavisinde ve etyolojisinde yeni umutlar, yeni ufuklar: mikroRNA'lar. *Journal of Mood Disorders*, 5:23-30.
- Cardno AG, Gottesman II (2000) Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars mx and functional genomics. *Am J Med Genet*, 97:12-17.
- Castrén E (2005) Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci*, 6:241-246.
- Chapleau CA, Lane J, Pozzo-Miller L, Percy AK (2013) Evaluation of current pharmacological treatment options in the management of Rett syndrome: from the present to future therapeutic alternatives. *Curr Clin Pharmacol*, 8:358-369.
- Chen H, Wang N, Burmeister M, McClinn MG (2009) MicroRNA expression changes in lymphoblastoid cell lines in response to lithium treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12:975-981.
- Chendrimada TP, Finn KJ, Ji X, Baillat D, Gregory RI, Liebhaber SA et al. (2007) MicroRNA silencing through rsc recruitment of eIF6. *Nature*, 447(7146):823-828.
- Cheng L, Pastrana E, Tavazoie M, Doetsch F (2009) miR-124 regulates adult neurogenesis in the subventricular zone stem cell niche. *Nat Neurosci*, 12:399-408.
- Choi PS, Zakhary L, Choi WY, Caron S, Alvarez-Saavedra E, Miska EA et al. (2008) Members of the miRNA-200 family regulate olfactory neurogenesis. *Neuron*, 57:41-55.
- Cui JG, Li YY, Zhao Y, Bhattacharjee S, Lukiw WJ (2010) Differential regulation of interleukin-1 receptor-associated kinase-1 (IRAK-1) and IRAK-2 by microRNA-146a and NF-kappaB in stressed human astroglial cells and in Alzheimer disease. *J Biol Chem*, 285:38951-38960.
- DeCarolis NA, Eisch AJ (2010) Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation. *Neuropharmacology*, 58:884-893.
- Devys D, Lutz Y, Rouyer N, Belloccq J, Mandel J (1993) The FMR-1 protein is cytoplasmic, most abundant in neurons and appears normal in carriers of a fragile X premutation. *Nat Genet*, 4:335-340.
- Dupret D, Revest J-M, Koehl M, Ichas F, De Giorgi F, Costet P et al. (2008) Spatial relational memory requires hippocampal adult neurogenesis. *PLoS One*, 3:e1959.

- Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee L-C, Cunniff CM, Daniels JL et al. (2008) Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol*, 168:1268–1276.
- Edbauer D, Neilson JR, Foster KA, Wang C-F, Seeburg DP, Batterton MN et al. (2010) Regulation of Synaptic structure and function by FMRP-associated microRNAs miR-125b and miR-132. *Neuron*, 65:373–384.
- Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J (2003) The worldwide prevalence of ADHD: Is it an American condition? *World Psychiatry*, 2:104–113.
- Fu Y-H, Kuhl D, Pizzuti A, Pieretti M, Sutcliffe JS, Richards S et al. (1991) Variation of the CCG repeat at the Fragile X Site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell*, 67:1047–1058.
- García R (2002) Stress, synaptic plasticity, and psychopathology. *Rev Neurosci*, 13:195–208.
- Geekiyanaage H, Jicha GA, Nelson PT, Chan C (2012) Blood serum miRNA: non-invasive biomarkers for Alzheimer's Disease. *Exp Neurol*, 235:491–496.
- Greenberg DA, Hodge SE, Sowinski J, Nicoll D (2001) Excess of twins among affected sibling pairs with autism: implications for the etiology of autism. *Am J Hum Genet*, 69:1062–1067.
- Gregory RI, Chendrimada TP, Cooch N, Shiekhattar R (2005) Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell*, 123:631–640.
- Guipponi M, Santoni FA, Setola V, Gehrig C, Rotharmel M, Cuenca M et al. (2014) Exome sequencing in 53 sporadic cases of schizophrenia identifies 18 putative candidate genes. *PLoS One*, 9:e112745.
- Haramati S, Navon I, Issler O, Ezra-Nevo G, Gil S, Zwang R et al (2011) MicroRNA as repressors of stress-induced anxiety: the case of amygdalar miR-34. *J Neurosci*, 31:14191–14203.
- Hébert SS, Horré K, Nicolai L, Papadopoulou AS, Mandemakers W, Silaharoglu AN et al. (2008) Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer's disease correlates with increased BACE1/ β -secretase expression. *Proc Natl Acad Sci*, 105:6415–6420.
- Jin P, Zarnescu DC, Ceman S, Nakamoto M, Mowrey J, Jongens TA et al. (2004) Biochemical and genetic interaction between the fragile X mental retardation protein and the microRNA pathway. *Nat Neurosci*, 7:113–117.
- John B, Enright AJ, Aravin A, Tuschl T, Sander C, Marks DS (2005) Correction: human micromRNA targets. *PLoS Biology*, 3:e264.
- Kandemir H, Erdal ME, Selek S, Ay Öi, Karababa İF, Kandemir SB et al. (2014) Evaluation of several micro RNA (miRNA) levels in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*, 580:158–162.
- Kessler RC, Üstün TB (2004) The World Mental Health (WMH) Survey initiative version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res*, 13:93–121.
- Kim AH, Reimers M, Maher B, Williamson V, McMichael O, McClay JL et al. (2010) MicroRNA expression profiling in the prefrontal cortex of individuals affected with schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophr Res*, 124:183–191.
- Klein ME, Liroy DT, Ma L, Impy S, Mandel G, Goodman RH (2007). Homeostatic regulation of MeCP2 expression by a CREB-induced microRNA. *Nat Neurosci*, 10:1513–1514.
- Kuhn M, Höger N, Feige B, Blechert J, Normann C, Nissen C (2014) Fear extinction as a model for synaptic plasticity in major depressive disorder. *PLoS One*, 9:e115280.
- Lai CY, Yu SL, Hsieh MH, Chen CH, Chen HY, Wen CC et al. (2011) MicroRNA expression aberration as potential peripheral blood biomarkers for schizophrenia. *PLoS One*, 6:e21635.
- Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Kim J et al. (2003) The nuclear RNase III drosha initiates microRNA processing. *Nature*, 425:415–419.
- Leidinger P, Backes C, Deutscher S, Schmitt K, Mueller SC, Frese K et al (2013) A blood based 12-miRNA signature of Alzheimer disease patients. *Genome Biol*, 14:R78.
- Li YJ, Xu M, Gao ZH, Wang Q, Yue Z, Zhang YX et al. (2013) Alterations of serum levels of BDNF-related miRNAs in patients with depression. *PLoS One*, 8:e63648.
- Liu X, Zhang L, Cheng K, Wang X, Ren G, Xie P (2014) Identification of suitable plasma-based reference genes for miRNAome analysis of major depressive disorder. *J Affect Disord*, 163:133–139.
- Lord C, Michael R, Couteur AL (1994) Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 24:659–685.
- Lukiw WJ (2007) Micro-RNA speciation in fetal, adult and Alzheimer's disease hippocampus. *Neuroreport*, 18:297–300.
- McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A (2003) The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 60:497–502.
- Meerson A, Cacheaux L, Goosens KA, Sapolsky RM, Soreq H, Kaufer D (2010) Changes in brain microRNAs contribute to cholinergic stress reactions. *J Mol Neurosci*, 40:47–55.

- Miller BH, Zeier Z, Xi L, Lanz TA, Deng S, Strathmann J et al. (2012) MicroRNA-132 dysregulation in schizophrenia has implications for both neurodevelopment and adult brain function. *Proc Natl Acad Sci*, 109:3125–3130.
- Moreau MP, Bruse SH, David-Rus R, Buyske S, Brzustowicz LM (2011) Altered microRNA expression profiles in postmortem brain samples from individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 69:188–193.
- Muiños-Gimeno M (2011) Human microRNAs miR-22, miR-138-2, miR-148a, and miR-488 are associated with panic disorder and regulate several anxiety candidate genes and related pathways. *Biol Psychiatry*, 69:526–533.
- Muiños-Gimeno M, Espinosa-Parrilla Y, Guidi M, Kagerbauer B, Sipilä T, Maron E et al. (2009) Allele variants in functional microRNA target sites of the neurotrophin-3 receptor gene (NTRK3) as susceptibility factors for anxiety disorders. *Hum Mutat*, 30:1062–1071.
- Nomura T, Kimura M, Horii T, Morita S, Soejima H, Kudo S et al. (2008) MeCP2-dependent repression of an imprinted miR-184 Released by Depolarization. *Hum Mol Genet*, 17(8):1192–1199.
- Normann C, Schmitz D, Fürmaier A, Döing C, Bach M (2007) Long-term plasticity of visually evoked potentials in humans is altered in major depression. *Biol Psychiatry*, 62:373–380.
- O'Connor RM, Grenham S, Dinan TG, Cryan JF (2013) microRNAs as novel antidepressant targets: converging effects of ketamine and electroconvulsive shock therapy in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16:1885–1892.
- Oved K, Morag A, Shomron N, Rehavi M, Stingl JC, Gurwitz D (2012). Genome-wide miRNA expression profiling of human lymphoblastoid cell lines identifies tentative SSR1 antidepressant response biomarkers. *Transl Psychiatry*, 3:e313.
- Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC (2003) The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry*, 9:14–27.
- Özdemir O, Boysan M, Özdemir PG, Coşkun S, Özcan H, Yılmaz E et al (2015) Family patterns of psychopathology in psychiatric disorders. *Compr Psychiatry*, 56:161–174.
- Parsons MJ, Grimm CH, Paya-Cano JL, Sugden K, Nietfeld W, Lehrach H et al (2008) Using hippocampal microRNA expression differences between mouse inbred strains to characterise miRNA function. *Mamm Genome*, 19:552–560.
- Perkins DO, Jeffries CD, Jarskog LF, Thomson JM, Woods K, Newman MA et al. (2007) microRNA expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Genome Biol*, 8:R27.
- Porteous D (2008) Genetic causality in schizophrenia and bipolar disorder: out with the old and in with the new. *Curr Opin Genet Dev*, 18:229–234.
- Rajasethupathy P, Fiumara F, Sheridan R, Betel D, Puthanveetil SV, Russo JJ et al. (2009) Characterization of small RNAs in aplysia reveals a role for miR-124 in constraining synaptic plasticity through CREB. *Neuron*, 63:803–817.
- Rinaldi A, Vincenti S, De Vito F, Bozzoni I, Oliverio A, Presutti C et al. (2010) Stress induces region specific alterations in microRNAs expression in mice. *Behav Brain Res*, 208:265–269.
- Rong H, Liu TB, Yang KJ, Yang HCHZ, Wu DH, Liao CP et al. (2011) microRNA-134 plasma levels before and after treatment for bipolar mania. *J Psychiatr Res*, 45:92–95.
- Ruby JG, Jan CH, Bartel DP (2007) Intronic microRNA precursors that bypass drosha processing. *Nature*, 448:83–86.
- Ryan KM, O'Donovan SM, McLoughlin DM (2013) Electroconvulsive stimulation alters levels of BDNF-associated microRNAs. *Neurosci Lett*, 549:125–129.
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J (2005) A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, 2:e141.
- Santarelli DM, Beveridge NJ, Tooney PA, Cairns MJ (2011) Upregulation of Dicer and microRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex brodmann area 46 in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 69:180–187.
- Schipper HM, Maes OC, Chertkow HM, Wang E (2007) microRNA expression in Alzheimer blood mononuclear cells. *Gene Regul Syst Bio*, 1:263–274.
- Schraff GM, Tuebing F, Nigh EA, Kane CG, Sabatini ME, Kiebler M et al. (2006) A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. *Nature*, 439:283–289.
- Shi W, Du J, Qi Y, Liang G, Wang T, Li S et al. (2012) Aberrant expression of serum miRNAs in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 46:198–204.
- Smalheiser NR, Lugli G, Rizavi HS, Zhang H, Torvik VI, Pandey GN et al. (2011) microRNA expression in rat brain exposed to repeated inescapable shock: differential alterations in learned helplessness vs. non-learned helplessness. *Int J Neuropsychopharmacol*, 14:1315–1325.
- Smalheiser NR, Lugli G, Zhang H, Rizavi H, Cook EH, Dwivedi Y (2014) Expression of microRNAs and other small RNAs in prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and depressed subjects. *PloS One*, 9:e86469.
- Smalheiser NR, Lugli G (2009) microRNA regulation of synaptic plasticity. *Neuromolecular Med* 11:133–140.
- Smalheiser NR, Zhang H, Dwivedi Y (2014) Enoxacin elevates microRNA levels in rat frontal cortex and prevents learned helplessness. *Front Psychiatry*, 5:6.

- Song H, Sun X, Zhang L, Zhao L, Guo Z, Fan H et al. (2014) A preliminary analysis of association between the down-regulation of microRNA-181b expression and symptomatology improvement in schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *J Psychiatr Res*, 54:134–140.
- Spedding M, Neau I, Harsing L (2003) Brain plasticity and pathology in psychiatric disease: sites of action for potential therapy. *Curr Opin Pharmacol*, 3:33–40.
- Talebzadeh Z, Butler MG, Theodoro MF (2008) Feasibility and relevance of examining lymphoblastoid cell lines to study role of microRNAs in autism. *Autism Res*, 1:240–250.
- Uchida S, Nishida A, Hara K, Kamemoto T, Suetsugi M, Fujimoto M et al. (2008) Characterization of the vulnerability to repeated stress in Fischer 344 rats: possible involvement of microRNA-mediated down-regulation of the glucocorticoid receptor. *Eur J Neurosci*, 27:2250–2261.
- Vo N, Klein ME, Varlamova O, Keller DM, Yamamoto T, Goodman RH et al. (2005) A cAMP-response element binding protein-induced microRNA regulates neuronal morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102:16426–16431.
- Wang W-X, Rajeev BW, Stromberg AJ, Ren N, Tang G, Huang Q et al. (2008) The expression of microRNA miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1. *J Neurosci*, 28:1213–1223.
- Wayman GA, Davare M, Ando H, Fortin D, Varlamova O, Cheng HYM et al. (2008) An activity-regulated microRNA controls dendritic plasticity by down-regulating p250GAP. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105:9093–9098.
- Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC (2009) New findings from genetic association studies of schizophrenia. *J Hum Genet*, 54:9–14.
- Xu X, Li Y, Wang F, Gao F (2008) The steady-state level of the nervous-system-specific microRNA-124a is regulated by dFMR1 in drosophila. *J Neurosci*, 28:11883–11889.
- Z Zhang J, Liu Q, Zhang W, Li J, Li Z, Tang Z et al. (2010) Comparative profiling of genes and miRNAs expressed in the newborn, young adult, and aged human epididymides. *Acta Biochim Biophys Sin*, 42:145–153.
- Zhang Z, Convertini P, Shen M, Xu X, Lemoine F, de la Grange P et al. (2013) Valproic acid causes proteasomal degradation of DICER and influences miRNA expression. *PloS One*, 8:e82895.
- Zhou R, Yuan P, Wang Y, Hunsberger JG, Elkhouloun A, Wei Y et al (2009) Evidence for selective microRNAs and their effectors as common long-term targets for the actions of mood stabilizers. *Neuropsychopharmacology*, 34:1395–1405.

Mehmet Akif Camkurt, Uzm.Dr., Afşin Devlet Hastanesi, Kahramanmaraş; **Salih Coşkun**, Uzm.Dr, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır; **Serkan Güneş**, Uzm.Dr., Mersin Üniversitesi, Mersin; **Nermin Yücel**, Uzm.Dr., Atatürk Üniversitesi, Erzurum.

Yazışma Adresi/Correspondence: Mehmet Akif Camkurt, Afşin Devlet Hastanesi, Kahramanmaraş, Turkey.

E-mail: dr.akif@gmail.com

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir - No conflict of interest is declared related to this article

Çevrimiçi adresi / Available online: www.cappsy.org/archives/vol8/no1/

Geliş tarihi/Submission date: 29 Mart/March 29, 2015 - **Kabul Tarihi/Accepted** 25 Mayıs/May. 25, 2015
