



REVIEW ARTICLE / DERLEME YAZISI

The Role of MicroRNAs in Diagnosis and Treatment of Schizophrenia

Şizofreni Tanı ve Tedavisinde MikroRNA'ların Rolü

Elif Betül Kagızman¹, Orcun Avsar²

Abstract:

Schizophrenia is a clinical disease that usually progresses with hallucinations or delusions, varies to other functional impairments, and progresses with chronic and frequent relapses. MicroRNAs (miRNAs) that are post-transcriptional regulators of gene expression are small, endogenous, non-coding, highly conserved single-stranded RNA molecules with a length of 22-25 nucleotides. Studies conducted in recent years have demonstrated that miRNAs are implicated in the pathogenesis of schizophrenia, and might be used as potential biomarkers and are significant for the treatment of these kind of disorders. In the present study, the relationship between schizophrenia and microRNAs and its significance in terms of diagnosis and treatment will be clarified, in the research, "document scanning-literature scanning" method was used as a way of data collection.

Keywords: Schizophrenia, miRNA, Biomarker

¹BSc, Department of Molecular Biology and Genetics, Hitit University, Corum, Turkey, Orcid ID: 0000-0002-0328-8623

²Assist. Prof., Department of Molecular Biology and Genetics, Hitit University, Corum, Turkey, Orcid ID: 0000-0003-3556-6218

Address of Correspondence/Yazışma Adresi: Hitit University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Molecular Biology and Genetics, Corum, Turkey, Email: orcunavsar@hitit.edu.tr

Date of Received/Geliş Tarihi: 04.08.2020, **Date of Revision/Düzeltilme Tarihi:** 12.05.2022, **Date of Acceptance/Kabul Tarihi:** 02.06.2022, **Date of Online Publication/Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 13.09.2022

Citing/Referans Gösterimi: Kagızman, E. B. & Avsar, O. (2022). The Role of MicroRNAs in Diagnosis and Treatment of Schizophrenia, *Cyprus Turkish Journal of Psychiatry & Psychology*, 4(3): 278-287

© 2022 The Author(s). Published by Cyprus Mental Health Institute / Cyprus Turkish Journal of Psychiatry and Psychology (www.ktppdergisi.com). This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution 4.0 license which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Öz:

Şizofreni genellikle belirgin halüsinasyonlar veya delüzyonlar ile ilerleyen, diğer fonksiyonel bozulmalarla değişkenlik gösteren, kronik ve sık relapslarla seyreden klinik bir hastalıktır. MicroRNA'lar (miRNA'lar), gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası düzenlenmesine katılan, 22-25 nükleotid uzunluğunda, küçük, endojen ve kodlayıcı olmayan, evrim süresince iyi korunmuş, tek iplikli RNA molekülleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, mikroRNA'ların nöropsikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasında etkili olduklarını ve anormal ekspresyonlarının potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini ve bu hastalıkların tedavisi açısından da önemli olduklarını göstermektedir. Bu çalışmada şizofreni ile mikroRNA'lar arasındaki ilişki ve tanı ve tedavi açısından önemi açıklanmaya çalışılacaktır araştırmada veri toplama yolu olarak, "belge tarama-literatür tarama" yönteminden yararlanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, miRNA, Biyobelirteç

Giriş

Hem genetik hem de çevresel faktörlerin şizofreni patogenezinde rol oynadığı bilinmesine rağmen hastalık etiyojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Messias, Chen ve Eaton, 2007, s.328). MicroRNA'lar (miRNA'lar), gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası düzenlenmesine katılan, 22-25 nükleotid uzunluğunda, küçük, endojen ve kodlayıcı olmayan, evrim süresince iyi korunmuş, tek iplikli RNA'ların alt sınıfıdır. MiRNA'ların protein kodlayan genlerin yaklaşık %60'ının translasyonunu düzenlediği tahmin edilmektedir (Lewis, Burge ve Bartel, 2004, s. 17). Diferansiyel hedef bağlanma paternleri nedeniyle, tek bir miRNA tarafından 200 kadar hedef gen düzenlenebilmektedir (Krek, Grun, Poy, Wolf, Rosenberg ve Epstein, 2005, s. 497).

MiRNA'ların çeşitli organizmalarda yaygın olarak bulunduğu ve gelişim, farklılaşma, büyümenin düzenlenmesi ve apoptoz gibi hemen hemen tüm yaşam süreçlerinde rol oynadığı ortaya konmuştur (Bartel, 2004). İnsan miRNA'larının yaklaşık %70'inin sinir sisteminde eksprese olduğu doğrulanmıştır ve bu nedenle nöral yapı ve fonksiyonun düzenlenmesinde önemli rol oynadıkları kabul edilmiştir (Nowak ve Michlewski, 2013, s. 817).

Ayrıca, akson büyümesi, dendrit oluşumu, nöral gelişim ve olgunlaşma sürecinde rol oynamaktadırlar (Miller ve Wahlestedt, 2010, s. 90). Son yıllarda yapılan çalışmalar, mikroRNA'ların nöropsikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasında etkili olduklarını ve anormal ekspresyonlarının potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabilmesini ve bu hastalıkların tedavisi açısından da önemli olduklarını göstermektedir (Sun ve Shi, 2015, s. 52).

Son yıllarda miRNA araştırmalarındaki ilerlemeler, şizofreninin tanısız bir belirteci olarak miRNA'ların potansiyel önemini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada şizofreni hastalığı ile mikroRNA'lar arasındaki ilişki ve tanı ve tedavi açısından önemi açıklanmaya çalışılmıştır.

Şizofreni Etiyojisi

Şizofreni genellikle belirgin halüsinasyonlar veya varsanılar ile ilerleyen, diğer fonksiyonel bozulmalarla değişkenlik gösteren, kronik ve sık relapslarla seyreden klinik bir hastalıktır (Ertuğrul, 2010). Sıklıkla 25 yaşından önce başlayan, bütün sosyal sınıflarda görülen çok yönlü bir hastalıktır (Aydın, 2005). Belirtileri ise pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve bilişsel belirtiler olmak üzere üç kategoriye ayrılmaktadır.

Günümüzde şizofreninin birden fazla etkenin etkili olduğu multifaktöryel bir hastalık olduğu bilinmektedir. Genel olarak kabul gören iki vuruş varsayımına göre; gelişimin erken dönemlerinde çevresel ya da genetik etkenler ile beyin gelişimi bozulmaktadır, bu bozukluk kişi için hastalığa yatkınlık yaratır ve hayatın ileriki dönemlerinde kişinin stresli bir çevresel etkiyle karşılaşması sonucu şizofreni belirtileri gelişmektedir (Kaplan ve Sadock, 2005, s. 139). Nörokimyasal değişiklikler, beyinin yapısal değişiklikleri, genetik etkenler, nörofizyolojik değişiklikler, stres yatkınlık modeli ve çevresel etkenler şizofreni patogenezi ile ilişkili olan başlıca faktörlerdir (Tablo 1).

Tablo.1. Şizofreni etiyolojisi ile ilişkili etkenler

Şizofreni Etiyolojisi ile İlgili Etkenler	Alt Gruplar	İlişkili Olduğu Durum	Etki Mekanizmaları ve Belirtiler	
Nörokimyasal değişiklikler	Dopamin	Mezolimik dopamin yolağı Mezokortikal dopamin yolağı 5-HT1A 5-HT1D 5-HT2 5-HT5A 5-HT7	Halüsinasyon ve varsanı gibi pozitif belirtiler Yürütücü bilişsel işlevler, ekşalığında negatif belirtiler Zihinsel anormallikler Depresyon ve intihar Bozulan hafızanın bilişsel süreci Reseptör genindeki polimorfizm şizofrenide rol oynar Hasta bireylerde bu reseptör seviyesi azdır	(Stahl ve Alkin 2012) (Yavaşçı, 2012)
	Glutamat	NMDA (N-metil-D-aspartat)	Reseptörün fonksiyonu azaldığında şizofreniye yatkınlık (mir-34a)	(Howes, McCutcheon ve Stone, 2015)
	Noradrenalin GABA	Noradrenerjik sistem GABAerjik sistem	Anormalliginde hasta relapslara yatkın hale gelir, dopamini artırır Hücrede yoğunluğunda düzenleyici inihbe edici etkisinde azalma	(Işık, 2006) (Ceylan, 2002)
	Nörogelişimsel anormallikler	Gliozis reaksiyonu Dopamine aşırı duyarlılık	Hasta bireylerin beyinlerinde gliozis reaksiyonu kaybı Hatalı işlevlerin subkortikal dopamin aktivasyonunu yükseltmesi	(Muesser ve McGurk 2004)
	Gebelik komplikasyonları	Rh uyumsuzluğu, kanama, diyabet, preeklampsii	Şizofreniye yatkınlık	
	Nörogelişimsel varsayım (Beynin yapısal değişiklikleri)	Doğum komplikasyonları	Baş çevresinin kısıklığı, düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyonlar, rahim atonisi, asfiksi, acil sezeryan doğumları	Şizofreniye yatkınlık
Diğer anormallikler		Beyin görüntüleme çalışmaları sonucundaki bulgular	Şizofrenik bireylerde ventriküllerde, sulkuslarda genişleme, beyin hacminde; frontal lob, hipokampus, amigdala ve parahipokampal girus hacminde azalma korpus kollozum eksikliği, geniş kavum septum pellisidum, adeşyo intertalamikanun yokluğu, mikromera etkisiyle gri cevherdeki kayıp	(Hultman ve Öhnes 1997)
Fonksiyonel araştırmalar sonucundaki bulgular		Frontal bölgede kan akımı ve glukoz metabolizmasında noksanlık		(Lieberman, 2006)
Genetik Etkenler	İlişkilendirilen kromozomlar	1, 5, 6, 8, 10, 13, 18 ve 22. kromozomlar	İlişkili gen bölgeleri; 22q11-12, 8p22-21, 6p24-22	(Gogos ve Gerber, 2006)
	Nörogelişim üzerine etki yapan genler		ANK3, NRGN, TCF4, RELN, AMBRA1, NRG1, PRODH, DOCK4	(Hosak, 2013)
	Aday gen çalışmaları	İmmun sistem üzerinden etki gösteren genler Nöroendokrin sistem üzerinden etki gösteren genler	TLR-4, HLA-DRB1, PTGS2, IL3RA, CSF2RA, SPA17. NRGN, PAM	(Oven, 2012) (Hosak, 2013)
	Diğer ilişkili genler		AGLB1, DBC1, NOTCH4, UGT1, PTBP2	(Oven, 2012)
Nörofizyolojik Değişimler	Limik sistem, frontal korteks, serebellum, bazal gangliyi ve bazı beyin bölgelerindeki patofizyoloji	Beyin görüntüleme yöntemleri ve postmortem beyin dokularındaki nöropatolojik araştırmalar sonucu bulgular	Hipokampusta dendritik belirteçlerde azalma ve entorinal kortekste displazi, kortikal ve hipokampal nöronlarda küçülme, dorsal talamusta nöron azalması, sinaptik plastisitede değişim(mir124) Prefrontal korteks, ön singulat girus, hipokampus ve üst temporal girusta hücre yapılımasında bozukluklar	(Harrison, 1999) (Heckers 1997)
	Stres Yatkınlık Modeli	Stres kökeni	Biyolojik kaynaklı stres Çevresel kaynaklı stres	Infeksiyonlar Biyolojik ve psikolojik etmenler bir arada bulunabilir
Çevresel Etkenler	Çevresel risk faktörleri	Bebeklik dönemi	Doğum mevsimi etkisi, obstetrik komplikasyonlar, ışık, sıcaklık, beslenme ve mevsimsel değişiklikler, hamilelik bulaşıcı ajanlara maruz kalma, hamilelik sırasında anne stresi	(Rosanoff ve ark., 1934)
	Diğer durumlar		Baba kaybı, erken yaşandaki beslenme durumu, yetersiz beslenmeye maruz kalma	(Wahlbeck ve ark., 2001)
			Psikostimülan kullanımı, yoğun nüfuslu bölgelerde yaşama, göçmenlik, çocukluk döneminde maruz kalınan fiziksel kötüye kullanım, cinsel istismar, çeşitli travmalar	(Murray ve Lewis, 1987)

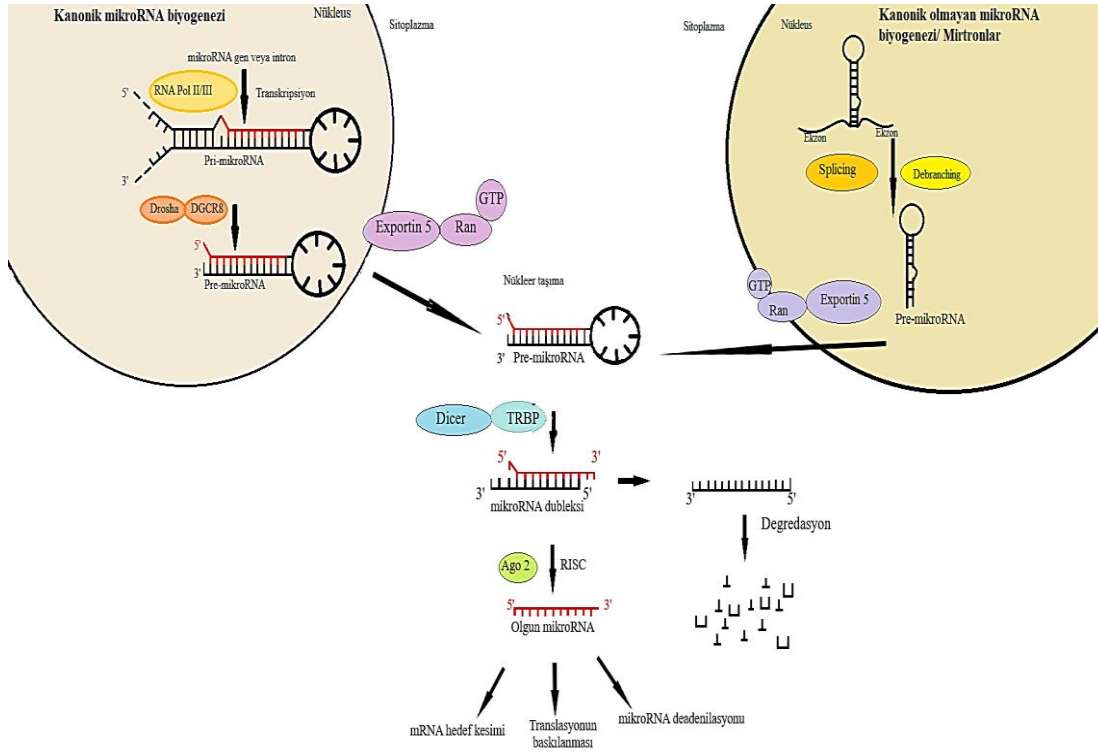
MiRNA Biyogenezi ve Post-transkripsiyonel Düzenleme Mekanizması

MikroRNA (miRNA)'lar ve short interfering RNA (siRNA)'lar olmak üzere iyi tanımlanmış iki küçük RNA tipi bulunmaktadır. MiRNA'lar ve siRNA'lar biyokimyasal ve işlevsel olarak ayırt edilemediklerinden kökenlerine göre ayrılırlar. MiRNA'lar dsRNA'ların hairpin (saç tokası) şekilli öncüllerinden oluşurken, siRNA'lar uzun dsRNA'lardan oluşmaktadır. İlk keşfedilen küçük RNA, miRNA'dır (Narry, 2005). MiRNA'lar 1993 yılında keşfedilen, ancak isimlendirilmesi 2001 yılında gerçekleşen, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan, küçük ve hedef mesajcı RNA (mRNA)'lara bağlanan (~ 22 baz çifti uzunluğunda), evrimsel olarak yüksek oranda korunmuş, kodlayıcı olmayan RNA molekülleridir. İlk defa *Caenorhabditis elegans*'da karşılaşılmıştır (Lee, Ahn, Han, Choi, Kim ve Yim, 2003, s. 425). MikroRNA'lar üç aşamalı bir işlem sonucunda oluşmaktadır. İlk basamakta miRNA genlerinden primer miRNA (pri-miRNA)'ların transkripsiyonu gerçekleşmektedir. İkinci basamakta pri-miRNA'lar prekürsör miRNA (pre-miRNA) moleküllerine nükleus içinde dönüştürülmektedir. Üçüncü ve son basamakta ise sitoplazma içinde olgun miRNA'lar oluşturulmaktadır (Saydam, Değirmenci ve Güneş, 2011, s. 113). MiRNA'nın biyogenezi, kanonik ve kanonik olmayan şekilde sınıflandırılır (Şekil 1.) Kanonik biyogenez yolunda; pri-miRNA'ların transkripsiyonu gerçekleşir ve daha sonra bir RNA bağlayıcı protein DiGeorge Sendromu Kritik Bölge 8 (DGCR8) ve bir ribonükleaz III enzimi Drosha kompleksi tarafından miRNA'lar oluşturulur (Denli, Tops, Plasterk, Ketting ve Hannon, 2004 s. 432).

Pri-miRNA, "cap" ve "poli A" kuyruğuna sahip sap-ilmik yapısındadır. DGCR8, pri-miRNA içindeki N6-metiladenillenmiş GGAC dizilerini ve diğer motifleri tanıırken, Drosha, pri-miRNA dubleksini ve pri-miRNA'nın karakteristik saç tokası yapısını oluşturmaktadır. Bu, pre-miRNA'da 3' çıkıntısının oluşmasıyla sonuçlanmaktadır (Han, Lee, Yeom, Kim, Jin ve Kim, 2004, s. 27). Pre-miRNA'lar üretildikten sonra, bir exportin 5/RanGTP kompleksi tarafından sitoplazmaya taşınmaktadır (Okada ve ark., 2009). Sonrasında, pre-miRNA'lar sitoplazmada RNAaz III enzim ailesinden olan Dicer adlı endonükleaz enzimi ve onun kofaktörü olan TRBP (transactivator RNA binding protein) ile kesilerek 18-24 nükleotid uzunluğunda çift zincirli miRNA (miRNA dubleks) molekülüne dönüştürülür (Lund, Guttinger, Calado, Dahlberg ve Kutay, 2004, s. 95). Dicer memelilerde Argonaute2 tarafından da desteklenmektedir. Argonaute2, pre-miRNA'ların 3' ucunu keser ve olgun miRNA'ların oluşumunu sağlar. MikroRNA'ların sağ iplikçiği RISC (RNA-induced silencing complex) içinde tutulurken, diğer iplikçik ise salınır ve yıkılır. Bazen her iki iplikçik de RISC ile bağlantı kurarak, mRNA gruplarını hedef alabilmektedir (Pitchiaya, Heinicke, Park, Cameron ve Walter, 2017, s. 42). Son zamanlarda, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* ve memelilerde,

miRNA olgunlaşması için kanonik olmayan çoklu miRNA biyogenez yolları aydınlatılmıştır (O'Brien, Hayder, Zayed ve Peng, 2018, s.402). Kanonik olmayan yolak, kanonik yolağa dahil olan proteinlerden özellikle Drosha, Dicer, exportin 5 ve AGO2'nin farklı kombinasyonlarını içermektedir. Genel olarak, kanonik olmayan miRNA biyogenezi, Drosha/DGCR8'den ve Dicer'den bağımsız yollara ayrılabilir (Kaleb, Seunghee ve Edward, 2009, s. 189). Drosha/DGCR8'den bağımsız yol tarafından üretilen pre-miRNA'lar, Dicer substratlarına benzemektedir. Bu gibi miRNA'lara örnek olarak mRNA intronlarından üretilen mirtronlar verilebilir (Babiarz, Yakut, Wang, Bartel ve Blelloch, 2008, s.2785). Bu miRNA'larda kısa intronlar bulunur ve bu intronlar, doğrudan Dicer kesimi için uygun miRNA saç tokaları oluşturmak için nükleustaki splicing ve debranching enzimleri tarafından işlenmektedir. Bu saç tokası daha sonra Dicer enzimi tarafından ayrılmak üzere Exportin-5 tarafından sitoplazmaya taşınır. Böylece, mirtron yolu mikroişlemci işlemeyi atlar ve daha sonra Exportin-5 taşıma aşamasında kanonik miRNA yolu ile birleşir (Okamura, Hagen, Duan, Tyler ve Lai 2007, s. 89). Diğer bir örnek ise, 7-metilguanozine (m, 7 G) pre-miRNA'lardır. Oluşmaya başlayan bu RNA'lar, Drosha kesimine gerek kalmadan Exportin 5 yoluyla doğrudan sitoplazmaya taşınır (O'Brien ve ark., 2018). Dicer enziminden bağımsız miRNA'lar, endojen kısa saç tokası RNA (shRNA) transkriptlerinden, Drosha tarafından işlenmektedir (Yang ve ark., 2010). MikroRNA'lar hedef mRNA'yı baz eşleşmesine göre hedefler ve post-transkripsiyonel aşamada protein sentezi üzerinde düzenleyici etki gösterirler. MiRNA ekspresyonunun %10'unun DNA metilasyonu ile kontrol edildiği tahmin edilmektedir (Han ve ark., 2004). HnRNPA1, SMAD1 ve SMAD5 gibi proteinlerin miRNA öncülleri ile etkileşime girdikleri ve olgun miRNA'yı düzenledikleri gösterilmiştir (Davis, Haas ve Pocock, 2015, s. 245).

Düzenleyici proteinler ayrıca olgun miRNA'yı hedefleyerek ekspresyonlarını engelleyebilmektedir. Lin28, düzenleyici proteinlere bir örnektir ve insan genomunda Let-7 ailesinin 13 farklı üyesi bulunmaktadır ve bunların 7 tanesi kümeler içinde diğer Let-7 miRNA'lar ile birlikte bulunmaktadır (Mondol ve Pasquinelli, 2012, s. 10). Lin28, let-7 miRNA'yı bağlayarak bozunmasını hedeflemektedir (Viswanathan ve Daley, 2010, s. 445). Şu anda tanımlanan tüm miRNA'ların yaklaşık yarısı intrageniktir ve çoğunlukla intronlardan ve nispeten az sayıda protein kodlayan gen ekzonundan işlenirken geri kalanı intergeniktir (genler arası), bir konakçı genden bağımsız olarak kopyalanır ve kendi promotörleri tarafından düzenlenmektedirler (Rie ve ark., 2017). Bazın miRNA'lar, kümeler adı verilen uzun bir transkript olarak kopyalanır ve bu durumda bir aile olarak kabul edilirler (Lee, Jeon, Lee, Kim ve Kim, 2002, s. 4663). Her bir miRNA'nın yüzlerce hedef geni kontrol edebildiği düşünülmektedir (Bartel, 2009).

Şekil 1. Kanonik ve kanonik olmayan mikroRNA biyogenezi (O'Brien ve ark., 2018)

İnsan genomunda yer alan her bir mikroRNA farklı genomik organizasyona ve farklı biyogenetik mekanizmaya sahiptir. Bu miRNA'ların hedef genler ile ilişkili olarak hücre gelişimi, farklılaşması, proliferasyonu ve apoptoz yollarında düzenleyici role sahiptir. MiRNA'lar kök hücreler, embriyo, beyin, kalp, karaciğer de dahil olmak üzere tüm dokuların normal gelişiminden sorumludur. Özgül miRNA'lar gelişimsel süreçte özgül dokuların gelişimini kontrol etmektedir. Bununla birlikte düzensiz miRNA ekspresyonunun çoğu hastalığın patogeneziinde rol oynadığı bilinmektedir. Transkripsiyonel düzenlemeler ve hücre sinyalizasyonu, santral sinir sistemi (SSS)'nin gelişiminde önemli bir role sahiptir (Gotz ve Huttner, 2005, s. 777). MiRNA'ların da beyinde bolca eksprese edildiği gösterilmiştir (Narayan, Bommakanti ve Patel, 2015, s. 399) ve miRNA'lar nöral farklılaşmanın her aşamasında aktif bir düzenleyici role sahiptir. MiRNA'ların santral sinir sistemi gelişimindeki anahtar rolü, miRNA'ların türler arası korunmuş bir fonksiyona sahip olması ve SSS gelişimi sırasında doku ve hücre tipine özgü ekspresyon profili göstermeleridir (Dan-Dan, Lu ve Wai-Yee, 2016, s. 842). Birçok çalışmada nöral gelişim ve beyin aktiviteleri sırasında omurgasızlarda ve omurgalılarda spesifik miRNA'ların çok yönlü fonksiyonları tanımlanmıştır (Davis ve ark., 2015). Ayrıca, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonunu içeren epigenetik değişikliklerin beyin gelişimi sırasında önemli rol oynadığı, nöronal aktivitenin kimyasal stimülasyon veya in vitro veya in vivo elektriksel stimülasyon ile değiştirildiğinde miRNA seviyelerinin

değiştiği (artmış veya azalmış) gösterilmiştir (Van ve ark., 2013). Ortaya çıkan kanıtlar, epigenetik değişikliklerin ve miRNA regülasyonunun birbiriyle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Beyin için kritik temel süreçlerden olan ve birbirleriyle yakından bağlantılı olan nöronal göç ve entegrasyonda miRNA'ların rol oynadığı gösterilmiştir. Son yıllarda ortaya çıkan kanıtlar, miRNA'ların dendritik gelişim ve olgunlaşmada düzenleyici işlevi olduğunu, akson büyümesinin miRNA'lar tarafından düzenlendiğini ortaya koymaktadır (Dan-Dan ve ark., 2016). MikroRNA'ların öğrenme ve hafızaya katkıda bulunduğu düşünülen sinaptik plastisitede ve daha yüksek bilişsel işlevde de önemli roller oynadığı gösterilmiştir (Schratt, 2011).

Şizofreni ile MiRNA İlişkisi

Son yıllarda, miRNA'ların özgün etki mekanizmaları, beyin gelişimi ve sinaptik plastisitedeki rolleri, nöropsikiyatrik bozuklukların patogenezi ve patofizyolojisindeki potansiyel rollerinin analizine büyük ilgi duyulmaktadır. Psikiyatri alanında, miRNA'ların şizofreni ile ilişkisi en çok araştırılan konulardan biridir. Çok sayıda miRNA'nın yetişkin beyinde, özellikle de hipokampus ve kortekste eksprese edildiği gösterilmiştir (Bak, Silahtaroglu ve Moller, 2008, s. 434). MiRNA'ların santral sinir sisteminde gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığına ve psikiyatrik bozuklukların tedavisinde değiştiğine dair artan kanıtlar vardır (Junn ve Mouradian, 2012, s. 150). Beyindeki miRNA'nın düzensiz ekspresyonu ve aktivitesi çok sayıda

nörolojik bozukluktaki etkilerini desteklemektedir (Dan-Dan ve ark., 2016). MiRNA düzenlemesinin nöronal fonksiyonla ilişkilendirilmesi ve bu süreçte cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB)'in de rol oynadığı ilk olarak miR-132 ile yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Wayman ve ark., 2008). Aynı zamanda BDNF ile ilişkili bir mikroRNA olan miR-132 ekspresyonunun Alzheimer, şizofreni, Rett Sendromu ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda değişim gösterdiği bulunmuştur ve mir132 düzeylerindeki artışın nöron göçü ve dendrit şekillenmesi üzerindeki olumlu etkileri de saptanmıştır (Hansen, Karelina ve Sakamoto, 2013, s. 817). Nöral ağlarda fonksiyonel rolü olan sinaptik plastisitenin, psikiyatrik hastalıklarda oldukça önemli olduğu ve sinaptik plastisite ile mikroRNA'lar arasında önemli bir ilişkinin olduğu bilinmektedir. Mir124'ün CREB aracılığıyla sinaptik plastisite üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (Rajasekharan ve ark. 2009). Erken nöronal değişimde ve sinapsların meydana gelmesinde rol oynayan bir tip olan miR-124'ün hipokampus bölgesinde aşırı ekspresyonunun uzamsal bellek performansını ve hipokampüste öğrenmenin hücrel korelasyonu olan LTP (Long Term Potentiation: uzun erimli güçlendirme)'yi bozduğu gösterilmiştir ve miR-124'ün hafıza için önemli bir molekül olan zif268'in ekspresyonunu azalttığı rapor edilmiştir (Yang, Shu ve Liu, 2012, s. 775). Hipokampüste miR-9'un inhibisyonunun bozulmuş uzamsal hafıza başarısıyla birlikte, 31 gende up-regülasyona ve 69 gende down-regülasyona neden olduğu ifade edilmiştir ve miR-9'un sinaptik işlev ve nörodejenerasyonda etkisinin olabileceği belirtmiştir (Malmevik, Petri ve Knauff, 2016, s. 10). Ekspresyon profili çalışmalarında şizofreni hastalarının gri cevherdeki bozukluğunun çok sayıda mikroRNA'nın etkisiyle ortaya çıktığı bulunmuştur (Perkins, 2007). Mellios östrojene duyarlı miR-30b'nin ekspresyonunu prefrontal (BA10) ve pariyetal (BA7) kortekslerde belirlemiştir. Kadın şizofreni hastalarının, olgun miR-30b transkript düzeylerinde azalma olduğunu, primer ve prekürsör transkriptlerin değişmediğini bildirilmiştir (Mellios, 2010). Daha önce hiç tedavi almamış 20 şizofreni hastası ile 20 sağlıklı bireye ait kan örnekleriyle yapılan bir çalışmada şizofreni hastaları ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve aynı zamanda şizofreni hastalarının tedavi öncesi ve sonrası mikroRNA değişimleri ele alınmıştır. Sonuç olarak tedavi öncesi şizofreni grubunda mir-181b, mir-30e, mir-34a ve mir-7'nin anlamlı derecede daha yüksek düzeyde eksprese olduğu gösterilmiştir. Şizofreni hastalarında 6 haftalık antipsikotik tedavi sonrası mir-181b ve diğer 8 mikroRNA ekspresyon düzeylerinin azaldığı görülmüştür (Song, Sun, Zhang, Zhao, Guo ve Fan, 2014, s. 136). Bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarının prefrontal kortekslerinde mikroRNA düzeylerinin incelendiği bir çalışmada CREB ve NMDA reseptörleriyle bağlantılı olan mir-132'nin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (Miller ve ark. 2013). Smalheiser ve arkadaşları, şizofreni, major depresyon ve bipolar bozukluğu olan 15'er hastanın prefrontal kortekslerini inceledikleri çalışmada şizofreni grubunda 13 miRNA'nın ekspresyonunun arttığını ve 6 miRNA'nın ekspresyonunun azaldığını bildirmiştir (Smalheiser ve Lugli 2009, s. 135). Zhu, şizofreni ve bipolar hastalarından oluşan bir grupta hem olgun mRNA transkriptini hem de miRNA moleküllerini araştırmışlardır. miR-346 ve daha önce şizofrenide rol oynayacağı bulunan glutamat reseptörü iyonotropik delta1 (GRID1) ekspresyonunun şizofreni hastalarında azaldığı

gösterilmiştir (Zhu, 2009). Şizofreni ile genetik ilişki gösteren belki de en heyecan verici miRNA geni miR-137'dir. MiR-137, nöral kök hücrelerde (NKH'ler) ve amigdala, hipokampus, orbital frontal korteks, nükleus accumbens, ön singulateral korteks, dorsolateral prefrontal korteks, kaudat nükleus, putamen ve talamus dahil olmak üzere beyin birçok bölgesinde eksprese edilmektedir (Guella ve ark., 2013). MiR-137, lateral ventriküllere ve hipokampüsün subgranüler bölgesine yakın olan subventriküler bölgelerde yetişkin nöral kök hücre olgunlaşması ve göçünün bir regülatörü olarak görev almaktadır (Sun ve ark., 2011). En yüksek miR-137 ekspresyon seviyeleri amigdala ve hipokampusta, özellikle aktif nörojenesi olan erişkin beyin bölgesinde, hipokampal dentat girustaki subgranüler hücre tabakasında gözlenmiştir (Smrt, 2010). miR-137 kromozom 1p21.3 üzerinde bulunmaktadır. Bu genin up-stream 2.5 kb promotör bölgesinde çok sayıda CpG adası bulunmaktadır (Kunej, Godnic, Horvat, Zorc ve Calin, 2012, s. 225) ve bu yüzden, miR-137 ekspresyonunun promotörünün metilasyon seviyesinden etkilenebileceğini düşündürmektedir. MiR-137, farklı nöronal gelişim aşamalarında proliferasyon ve farklılaşma arasındaki dinamikleri düzenlemektedir (Silber ve ark., 2008). MiR-137, NKH'lerin hücre döngüsü durmasına neden olmak ve farklılaşma aşamasına girmelerini teşvik etmek amacıyla G1 fazından S fazına geçişi temel olarak sikline bağımlı kinazların (CDK6 gibi) inhibisyonu yoluyla bloke etmektedir (Sun ve ark., 2011). Farklılaşmadan sonra miR-137, hem beyin hem de kültürlenmiş primer nöronlarda dendritik morfogenez, fenotipik olgunlaşma ve omurga gelişimi dahil olmak üzere nöronal olgunlaşma ile ilişkilendirilmiştir. Smrt ve arkadaşları, miR-137'nin, Mib1 mRNA'nın 3' UTR bölgesinde bulunan korunmuş hedef bölge aracılığıyla Mib-1'in transkripsiyonunu inhibe edebileceğini keşfetmişlerdir. Mib-1, postsinaptik membranlar üzerinde bulunan bir ubiquitin ligazdır ve nöronal hücrelerin sinaptik uzunluklarını düzenleyebilmektedir. MiR-137, nöronal olgunlaşmayı ve dendritik morfogenezi düzenlemek, böylece nöronların yapısını ve işlevini etkilemek için Mib-1'i hedeflemektedir (Smrt ve ark., 2010). Ek olarak, miR-137, başka bir hedef gen olan siklooksijenaz-2'nin (COX-2) düzenlenmesi yoluyla sinyal iletiminin düzenlenmesine de katılmaktadır. Sinir sisteminde COX-2, korteks, hipokampus ve amigdaladaki uyarıcı nöronların dendritlerinde seçici olarak eksprese edilmektedir (Breder, Dewitt ve Kraig, 1995, s. 300). COX-2'nin bir metaboliti olan prostaglandin E2 (PGE2), cAMP/PKA sinyal yolunu aktive etmek ve glutamat salınımını artırmak ve nöronları korumak için presinaptik membran EP 2/4 reseptörlerine bağlanabilmektedir (Akaneya, 2007). Ayrıca, COX-2 presinaptik membran nörotransmitterlerinin salınımını teşvik etmektedir (Sang, Zhang, Marcheselli, Bazan ve Chen, 2005, s. 985). Bu nedenle miR-137'nin, COX-2'nin inhibisyonu yoluyla nöronlar arasındaki uyarılabilirliği, sinaptik plastisiteyi ve sinyal iletimini düzenleyebileceği varsayılmıştır. MiR-137, aynı zamanda bir gliogenez düzenleyicisidir (Silber ve ark., 2008). Gliogenez, multipotent nöral kök hücrelerden türetilen nöronal olmayan glia popülasyonlarının üretilmesidir. MiR-137'nin şizofreni ile en güçlü ilişkiye sahip olan gen olduğu gösterilmiştir ve şizofreni ile ilişkili dört tahmini miR-137 hedef geni önerilmiştir. Bu genler; TCF-4, CACNA1C, CSMD1 ve C10orf26'dır ve bu genlerin, miR-137 hedef genleri olduğu doğrulanmıştır (Kwon, Wang ve Tsai, 2013, s. 11). TCF-4 bir nükleer

transkripsiyon faktörüdür (Brzozka, Radyushkin, Wichert, Ehrenreich ve Rossner, 2010, s. 35) ve TCF-4 geninin aşırı ekspresyonu olduğu farelerde şizofreni ile ilişkili semptomlar görülmüştür ve miR-137 ile negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Guella ve ark., 2013). Bu sonuçlar, anormal TCF-4 ekspresyonunun psikotik semptomlara neden olabileceğini göstermiştir. CACNA1C geni, kalsiyum kanalı, voltaja bağlı, L tipi, alfa 1C alt birimini kodlamaktadır. Birçok genom bağlantı çalışmaları bunun şizofreni, bipolar bozukluk, depresif bozukluklar ve otizm gibi zihinsel hastalıklar ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. 1C alt birimi, membran kalsiyumlara geçirgenliğini artıran ve böylece hücre içi sinyal yollarının aktivasyonuna yol açan hücre membranı depolarizasyonu ile ilişkilidir. Bu sürecin bozulması anormal sinyalizasyona ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozukluklara neden olabilir (Bhat ve ark., 2012). Ayrıca, çinko parmak proteinini kodlayan gen olan ZNF804A, şizofreni ile yakından ilişkili olduğu doğrulanmış başka bir miR-137 hedef genidir (Kim ve ark., 2012). ZNF804A, nöronal migrasyon ve sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde işlev görmektedir. Dopamin nörotransmisyonuna katılarak hedef geni olan katekol- O-metiltransferaz (COMT)'ın metilasyonu yoluyla prefrontal korteks sinapslarında dopamini doğrudan ve seçici bir şekilde bozabilir (Girgenti ve ark., 2012). COMT ekspresyonunun inhibe edilmesi ise, şizofreniye neden olabilecek dopamin hiperaktivitesine neden olmaktadır. Dopamin yolağı ile ilişkili diğer ZNF804A hedef geni, dopamin reseptörü D2 (DRD2) genidir (Girgenti ve ark., 2012). Mezolimbik yolaktaki dopaminergic sistem hiperaktif olduğunda, postsinaptik membran üzerinde bulunan D2 reseptörünün hiperaktivasyonu halüsinasyonlar ve sanrılar gibi pozitif semptomları indükleyebilmektedir ve antipsikotik ilaçlar ise esas olarak şizofreni semptomlarını inhibe etmek için anormal nörotransmisyonu azaltabilen DRD2 blokerlerini içermektedir (Liu ve ark., 2013). MiR-137'nin potansiyel hedef genleri üzerine yapılacak yeni fonksiyonel çalışmalara gereksinim duyulmaktadır ve şizofrenide miR-137 fonksiyonlarının tam olarak anlaşılmasının şizofreni için yeni ilaçların geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Çeşitli nöroleptik ilaçların miRNA ekspresyonu üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar da gittikçe önem kazanmaktadır. Çoğu şizofreni hastası geniş bir antipsikotik tedavi öyküsüne sahiptir ve miRNA ekspresyonu üzerindeki etkileri büyük ölçüde bilinmemektedir. Haloperidol ile tedavi edilen sıçanlarda tedavi edilmemiş kontrol grubuna göre miRNA ekspresyonu karşılaştırılmış ve 3 miRNA'nın (miR-128a, miR-128b ve miR-199a) frontal kortekste yüksek düzeyde ekspresyon edildiği bildirilmiştir (Perkins, 2007).

Şizofrenide miRNA Tedavi Yaklaşımları

İnsan beynindeki sinapsların karmaşık mekanizması, benzer şekilde karmaşık bir hücre içi moleküler sinyal iletim sistemleri ağının koordinasyonunu içermektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu, miRNA'ların, post-transkripsiyonel aşamada protein sentezi üzerinde düzenleyici etki göstermek için hedef mRNA'larının 3' UTR bölgesinde spesifik bir sekansa bağlandığını, diğer bazı çalışmalar ise mRNA'ların 5'UTR bölgesine veya DNA'ya da bağlanabileceğini göstermiştir (Ipsaro ve Joshua-Tor, 2015, s. 20). Her miRNA birden fazla mRNA hedeflerine bağlanabilmektedir. Benzer şekilde, her mRNA'nın 3' UTR bölgesi birden fazla miRNA bağlanma bölgesi içermektedir. MiRNA'lar gen ekspresyonunun ana

düzenleyicileri olarak görev almalarından dolayı potansiyel farmakolojik hedefler haline gelmişlerdir. MiRNA'ların şizofreninin moleküler patolojisindeki önemli rolleri olduğunun ortaya konması miRNA'lar antipsikotik ilaçların da hedefi haline gelmiştir (Emul ve Kalelioglu, 2015, s. 2495). Birçok çalışmada, plazma, serum, beyin omurilik sıvısı, tükürük, anne sütü, idrar, gözyaşı, periton sıvısı, bronşiyal sıvı, lavaj, seminal sıvı ve yumurtalık foliküler sıvısı gibi hücre dışı dolaşımında da miRNA'lar tespit edilmiştir (Arroyo ve ark., 2011). Hücre RNA türlerinin aksine, hücre dışı miRNA'lar oldukça kararlıdır, oda sıcaklığında dört güne kadar dayanabilmektedirler ve yüksek veya düşük pH gibi olumsuz koşullarda bozulmaya karşı dirençlidirler (Mitchell ve ark., 2008). MiRNA'lar, psikiyatrik bozuklukları tedavi etme ve biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyeline sahiptir. Önceki çalışmalar beyin miRNA'sının eksozomda bozulmadan vücutta dolaşabileceğini göstermiştir (Haqqani ve ark., 2013). Ayrıca, miRNA profillemeye çalışmaları, dolaşımdaki miRNA'ların nörolojik hastalıklar için potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabilceğini göstermiştir (Cardo ve ark., 2013). Bu nedenle, plazma, serum, kan hücreleri veya beyin omurilik sıvısı gibi dolaşımdaki miRNA'lar izlenerek, potansiyel olarak hastalığın ortaya çıkması tahmin edilebilir ve prognostik etkileri değerlendirilebilir. Hastalık oluşumunda etken faktör olan miRNA'nın aktivitesini antagonize etmek için miRNA sponge yapıları veya küçük oligonükleotid miRNA inhibitörleri kullanılmaktadır. MiRNA antagonistleri, endojen miRNA'ya tamamlayıcı dizilere sahip oligonükleotidlerdir. Antagonistik oligonükleotidlerin uygulanmasında tek iplikçikli antisense benzeri bileşikler, olgun miRNA'ları kesmek ve bozmak için kullanılabilmektedir. MiRNA'ya daha yüksek afinitesi olan moleküller, fonksiyonel miRNA etkisini yani ilgili hedef genlerin susturulmasını önleyecektir (Kasinski ve ark., 2012). Oligonükleotidlerin yanı sıra, miRNA fonksiyonları ayrıca düşük moleküler boyutlara sahip geleneksel farmakolojik ajanlar tarafından da modüle edilebilmektedir (Velagapudi, Gallo ve Disney, 2014, s. 294). MiRNA sponge yönteminde, ilgili miRNA için birden fazla bağlanma dizisi içeren sentetik miRNA'lar kullanılmaktadır (Ebert, Neilson ve Sharp, 2007, s. 725). Bu miRNA bağlayıcı moleküller, miRNA/mRNA etkileşimini engelleyen rekabetçi düzenleyicilerdir. Sponge sekansı, 4-6 nükleotitik miRNA bağlanma alanlarından oluşmaktadır ve bu alanlar antisense özelliği taşımaktadır (Gentner, 2009). MiRNA sponge yapıları, ilişkili tüm miRNA aile üyelerini inhibe etme özelliğine sahiptir ve birden fazla bağlanma alanı eklendiğinde, miRNA sponge yapıları bir bütün olarak miRNA kümesini inhibe etmek için kullanılabilir (Kluiver, 2012). Bu tedavilerin yanında, miRNA replasman tedavisi, endojen koruyucu yolağın düzenlenmesi veya bir miRNA eksikliğinin giderilmesi için kullanılabilir (Roberts ve Wood, 2013, s. 130). MiRNA replasmanı, kaybedilen fonksiyonun geri kazanılması için bir tümör baskılayıcı miRNA mimikinin yapıya sokulmasını içermektedir. MiRNA mimikler, potansiyel anti-kanser terapötikleridir ve ayrıca farmakoterapotik araştırmalar için yeni tedavilerin gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Trang, 2009). Nöroterapotikler için en büyük engel santral sinir sistemindeki kan-beyin bariyeridir. Santral sinir sistemine ilaç uygulamasında terapötik moleküllerin ilacın kendisini değiştirerek veya bir vektöre bağlayarak kan-beyin bariyerini geçme kapasitesini artırmak için çeşitli

yaklaşımlar geliştirilmiştir (Hossain, Akaike ve Chowdhury, 2010, s. 390). MiRNA'ların küçük boyutlu olması, sentezlenmesini ve manipüle edilmesini kolaylaştırmaktadır. Ek olarak, her miRNA aynı yolağın çok sayıda hedefini düzenleyebilir, böylece tek bir genin manipüle edilmesine kıyasla daha etkili olmaktadır. Son yıllarda miRNA'lar nöral gelişim açısından önemli faktörler olarak tanımlanmıştır. MiRNA molekülünün nöronal gelişimin farklı aşamalarında veya beyin farklı bölgelerinde farklı roller oynayabileceği açıktır. Nöronlarda tek bir miRNA'nın nasıl düzenlendiği henüz çok iyi bilinmemekle birlikte, tek bir miRNA'nın birçok geni düzenlediği göz önünde bulundurulduğunda tek bir miRNA'nın işlevini değiştirirken dikkatli olunması gerekmektedir. Birkaç miRNA sinerjistik olarak hareket edebilir ve bu yüzden doğru etkileşen ağı tanımlanması, işlevlerinin tam olarak anlaşılması için önemlidir (Dan ve ark., 2016). En önemlisi neredeyse yapılan tüm çalışmalar, hayvan çalışmalarına ve/veya in vitro çalışmalardan oluşmaktadır. MiRNA temelli tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozukluklarda uygulanması için yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Sonuç

Şizofreni genetik temelli olan ve çeşitli çevresel etkenler ile desteklenebilen multifaktöriyel bir hastalıktır. MikroRNA'lar kodlanmayan, yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda olan, küçük, evrimsel süreçte iyi korunmuş RNA molekülleridir. Yüzlerce hedef geni etkilediği düşünülmektedir. Spesifik dokuların, özellikle beynin gelişimi için çok önemli rolleri vardır. MikroRNA moleküllerinin fonksiyonunun ve mekanizmasının iyi anlaşılması nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmaya potansiyeline sahip yeni ilaçların

oluşturulmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca, ilaçların mikroRNA ekspresyonu üzerine etkileri incelendiğinde çeşitli ilaçlarla tedavi edilen deneklerin beyinin farklı bölgelerinde, kontrol gruplarına göre ekspresyon profillerinde dalgalanmalar olduğu tespit edilmiştir. Her mikroRNA'nın farklı farklı genomik organizasyonu ve mekanizmaları bulunmaktadır. Bu mekanizmaların aydınlatılması şizofreni gibi diğer nöropsikiyatrik bozukluklara da umut olabilir. Farklı fizyolojik olaylar ve hastalıkların patogenezi, epigenetik mekanizmaların moleküler düzeyde anlaşılması ve alternatif uygulamalar için miRNA biyogenez yolağı potansiyel hedef olarak gözükmektedir.

Beyannameler

Etik Onay ve Katılma İzni

Uygulanamaz.

Yayın İzni

Uygulanamaz.

Veri ve Materyallerin Mevcudiyeti

Uygulanamaz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Finansman

Uygulanamaz.

Yazar Katkıları

OA, makalenin konsept ve tasarımını oluşturmuştur ve süpervizyonu gerçekleştirmiştir. EBK, literatür taraması, veri toplama, veri analizi, yorumlama ve kritik revizyon aşamalarını yürütmüştür.

Kaynaklar

- Akaneya, Y. (2007). The remarkable mechanism of prostaglandin E2 on synaptic plasticity. *Gene Regul. Syst. Biol.* 1, 83–89.
- Arroyo, J.D., Chevillet, J.R., Kroh, E.M., Ruf, I.K., Pritchard, C.C., Gibson, D.F., et al. (2011). Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108:5003–8. doi: 10.1073/pnas.1019055108
- Aydın, H. (2005). *Synopsis of Psychiatry*, İstanbul, Güneş Kitabevi, 2: 134-153
- Babiarz, J.E., Ruby, J.G., Wang, Y., Bartel, D.P., (2008). Blelloch R. Mouse ES cells express endogenous shRNAs, siRNAs, and other Microprocessor-independent, Dicer-dependent small RNAs. *Genes Dev*, 22:2773–2785.
- Bak, M., Silahtaroglu, A., Møller, M., et al. (2008). MicroRNA expression in the adult mouse central nervous system. *RNA*; 14, 432-444.
- Bartel, D.P. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 116(2), 281. doi: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5.
- Bhat, S., Dao, D.T., Terrillion, C.E., Arad, M., Smith, R.J., Soldatov, N.M., Gould, T.D. (2012). CACNA1C (Cav1.2) in the pathophysiology of psychiatric disease. *Prog. Neurobiol.* 99, 1–14.
- Breder, C.D., Dewitt, D., Kraig, R.P. (1995). Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain. *J. Comp. Neurol.* 355, 296–315.
- Brzozka, M.M., Radyushkin, K., Wichert, S.P., Ehrenreich, H., Rossner, M. J. (2010). Cognitive and sensorimotor gating impairments in transgenic mice overexpressing the schizophrenia susceptibility gene Tcf4 in the brain. *Biol. Psychiatry*. 68, 33–40.
- Cardo, L. F., Coto, E., Mena, L., Ribacoba, R., Moris, G., Menendez, M., Alvarez, V. (2013). Profile of microRNAs in the plasma of parkinson's disease patients and healthy controls. *J. Neurol.* 260, 1420–1422. doi: 10.1007/s00415-013-6900-8.
- Ceylan ME. (2002). *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Şizofreni*, İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri.
- Dan-Dan Cao, Lu Li, and Wai-Yee Chan. (2016). MicroRNAs: Key Regulators in the Central Nervous System and Their Implication in Neurological Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 17(6), 842. doi: 10.3390/ijms17060842
- Davis, G. M., Haas, M.A., Pocock, R. (2015). MicroRNAs: Not “fine-tuners” but key regulators of neuronal development and function. *Front. Neurol.* 6, 245. doi: 10.3389/fneur.2015.00245.
- Denli, A.M., Tops, B.B., Plasterk, R.H., Ketting, R.F., Hannon, G.J. (2004). *Nature*. 432(7014), 231-5.
- Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. (2003) *Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi*, Ankara: Güneş kitabevi.
- Ebert, M.S., Neilson, J.R. ve Sharp, P.A. (2007). MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells. *Nat. Methods*, 4, 721–726.

- Emul, M., Kalelioğlu, T. (2015). Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 11, 2493-2503.
- Ertuğrul, A. (2010). Şizofreninin Nörobiyolojisi, Temel Psikofarmakoloji, Ankara, 1: 354,
- Falkai P,et.al (1995) Disturbed PT asymmetry in schizophrenia: a quantitative post-mortem study. *Schizophr Res*, (2):161-76. doi: 10.1016/0920-9964(94)00035-7.
- Gentner, B. et al. (2009). Stable knockdown of microRNA in vivo by lentiviral vectors. *Nat. Methods* 6, 63–66
- Girgenti, M.J., LoTurco, J.J., Maher, B.J. (2012). ZNF804a regulates expression of the schizophrenia-associated genes PRSS16, COMT, PDE4B, and DRD2. *PLoS One*, 7(2): e32404. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032404>.
- Gogos JA, Gerber DJ (2006) Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions. *Trends Pharmacol Sci*, 27(4):226-233. doi: 10.1016/j.tips.2006.02.005.
- Gotz, M., Huttner, W.B. (2005). The cell biology of neurogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 6, 777–788. doi: 10.1038/nrm1739.
- Guella, I., Sequeira, A., Rollins, B., Morgan, L., Torri, F., van Erp, T.G., Myers, R.M., Barchas, J.D., Schatzberg, A.F., Watson, S. J., et al. (2013). Analysis of miR-137 expression and rs1625579 in dorsolateral prefrontal cortex. *J. Psychiatr. Res.* 47, 1215–1221.
- Han, J., Lee, Y., Yeom, K.H., Kim, Y.K., Jin, H., Kim, V.N., (2004). The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. *Genes Dev.* 18(24), 3016-3027.
- Hansen, K. F., Karelina, K., Sakamoto, K., et al. (2013). MiRNA132: a dynamic regulator of cognitive capacity. *Brain Struct Funct.* 218, 817-831.
- Haqqani, A. S., Delaney, C. E., Tremblay, T. L., Sodja, C., Sandhu, J. K., Stanimirovic, D. B. (2013). Method for isolation and molecular characterization of extracellular microvesicles released from brain endothelial cells. *Fluids Barriers CNS.* 10(1), 4. doi: 10.1186/2045-8118-10-4.
- Harrison, P.J. (1999). The neuropathology of schizophrenia, A critical review of the data and their interpretation, *Brain*,4: 593-624. doi: 10.1093/brain/122.4.593.
- Heckers, S. (1997). Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and the neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophr Bull.* 23(3): 403-21. doi:10.1093/schbul/23.3.403.
- Hosak L. (2013) New findings in the genetics of schizophrenia. *World Journal of Psychiatry*, 3(3): 57-61. doi: 10.5498/wjp.v3.i3.57
- Hossain, S., Akaike, T., Chowdhury, E.H. (2010). Current approaches for drug delivery to central nervous system. *Curr Drug Deliv.* 7, 389- 397.
- Howes O, McCutcheon R, Stone J (2015) Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol*, 29(2): 97-115. doi: 10.1177/0269881114563634
- Hultman CM, Öhnes A. Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. *Br. J. Psychiatr.* 1997; 170:128-133.
- Ipsaro, J.J., Joshua-Tor, L. (2015). From guide to target: molecular insights into eukaryotic RNA-interference machinery. *Nat Struct Mol Biol.* 22, 20–8. doi: 10.1038/nsmb.2931
- İşık E. (2006) Güncel Şizofreni, Ankara: Format Matbaacılık.
- Junn, E., Mouradian, M.M. (2012). MicroRNAs in Neurodegenerative Diseases and Their Therapeutic Potential. *Pharmacol Ther*, 133, 142-150.
- Kaleb, M. Pauley, Seunghee, C., and Edward K.L. Chan. (2009). MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 32(3-4), 189–194. doi:10.1016/j.jaut.2009.02.012
- Kaplan ve Sadock. (2005). Klinik Psikiyatri. Synopsis of Psychiatry Ninthedition.'den. Çeviri editörü: Hamdullah Aydın. 34-154, 2. baskı. Güneş kitabevi. İstanbul.
- Kasinski, A.L., Slack, F.J. (2012). Arresting the Culprit: Targeted Antagomir Delivery to Sequester Oncogenic miR-221 in HCC. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 1(3): e12.
- Kim, A.H., Parker, E.K., Williamson, V., McMichael, G.O. (2012). Fanous, A.H.; Vladimirov, V.I. Experimental validation of candidate schizophrenia gene ZNF804A as target for hsa-miR-137. *Schizophr. Res.* 141, 60–64
- Kluiser, J. et al. (2012). Rapid generation of microRNA sponges for microRNA inhibition. *PLoS One*, 7(1): e29275.
- Köroğlu, E. (2007). Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR), Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
- Köroğlu, E. Güleç C. (2007). Psikiyatri Temel Kitabı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
- Krek, A., Grun, D., Poy, M.N., Wolf, R., Rosenberg, L., Epstein, E.J., et al. (2005). Combinatorial microRNA target predictions. *Nat Genet.* 37(5), 495–500. doi: 10.1038/ng1536.
- Kunej, T., Godnic, I., Horvat, S., Zorc, M., Calin, G.A. (2012). Cross talk between microRNA and coding cancer genes. *Cancer J.* 18, 223–231
- Kwon, E., Wang, W., Tsai, L. H. (2013). Validation of schizophrenia-associated genes CSMD1, C10orf26, CACNA1C and TCF4 as miR-137 targets. *Mol Psychiatry.* 18, 11–12.
- Lee, Y., Ahn, C., Han, J., Choi, H., Kim, J., Yim, J. et al. (2003). The nuclear RNase III Drosha initiates mikroRNA processing. *Nature* 425(6956), 415-9.
- Lee, Y., Jeon, K., Lee, J.T., Kim, S., Kim, V.N. (2002). MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. *European Molecular Biology Organization*, 21, 4663-4670
- Lewis, B.P., Burge, C.B., Bartel, D.P. (2005). Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell.* 120(1), 15–20. doi: 10.1016/j.cell.2004.12.035.
- Lieberman AJ. (2006) Textbook of Schizophrenia. Washington DC and London: The American Psychiatric Publishing.
- Liu, L., Yuan, G., Cheng, Z., Zhang, G., Liu, X., Zhang, H. (2013). Identification of the mRNA expression status of the dopamine d2 receptor and dopamine transporter in peripheral blood lymphocytes of schizophrenia patients. *PLoS One.* 8(9), e75259.
- Lund, E., Guttinger, S., Calado, A., Dahlberg, J.E., Kutay, U. (2004). Nuclear export of microRNA precursors. *Science*, 303(5654),95-8.
- Malmevik, J., Petri, R., Knauff, P., et al. (2016). Distinct cognitive effects and underlying transcriptome changes upon inhibition of individual miRNAs in hippocampal neurons. *Scientific Reports*, 6, 1-14.
- Mellios, N., et al. (2010). Gender-Specific reduction of estrogen-sensitive small RNA, miR-30b, in subjects with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 38(3),433-43.
- Messias, E.L., Chen, C., Eaton, W.W. (2007). Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin N Am.* 30(3), 323–338. doi: 10.1016/j.psc.2007.04.007.
- Miller, B.H., Wahlestedt, C. (2010). MicroRNA dysregulation in psychiatric disease. *Brain Res.* 1338, 89–99. doi: 10.1016/j.brainres.2010.03.035.
- Miller, J.D., Ganat, Y. M., Kishinevsky, S., Bowman, R.L., Liu, B., Tu, E.Y., Mandal, P.K., Vera, E., Shim, J. W., Kriks, S., et al.

- (2013). Human iPSC-based modeling of late-onset disease via progerin-induced aging. *Cell Stem Cell*, 13, 691–705. doi: 10.1016/j.stem.2013.11.006.
- Mitchell, P. S., Parkin, R.K., Kroh, E.M., Fritz, B.R., Wyman, S.K., Pogosova-Agadjanyan E. L, et al. (2008). Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105(30),10513-8. doi: 10.1073/pnas.0804549105
- Mondol, V., Pasquinelli, A.E. (2012). Let's make it happen: the role of let-7 microRNA in development. In *Current topics in developmental biology: microRNAs in development* (ed. Hornstein E), Academic Press, Waltham, MA. 1–30
- Mueser KT., McGurk SR. (2004) Schizophrenia, *Lancet*, 363: 2063-2072 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16458-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16458-1)
- Narayan, A., Bommakanti, A., Patel, A.A. (2015). High-throughput RNA profiling via up-front sample parallelization. *Nat. Methods*, 12, 343–399. doi: 10.1038/nmeth.3311.
- Narry, K. V. (2005). Small RNAs: Classification, Biogenesis, and Function. *Mol Cells*, 19(1), 1-15
- Nowak, J. S., Michlewski, G. (2013). MiRNAs in development and pathogenesis of the nervous system. *Biochem Soc Trans*, 41(4), 815–820. doi: 10.1042/BST20130044.
- O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., Peng, C. (2018). Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 3,9,402.
- Okada, C., Yamashita, E., Lee, S.J., Shibata, S., Katahira, J., Nakagawa, A., Yoneda, Y., Tsukihara, T., (2009). A high-resolution structure of the pre-microRNA nuclear export machinery. *Science*, 326(5957),1275-9.
- Okamura, K., Hagen, J.W., Duan, H., Tyler, D.M., Lai, E.C., (2007). The mirtron pathway generates microRNA-class regulatory RNAs in *Drosophila*. *Cell*, 130:89–100
- Perkins, D. O., et al. (2007) microRNA expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Genome Biol*, 8(2), R27.
- Pitchiaya, S., Heinicke, L.A., Park, J.I., Cameron, E.L., Walter, N.G., (2017). Resolving subcellular miRNA trafficking and turnover at single-molecule resolution. *Cell Rep*, 19, 630–42. doi: 10.1016/j.celrep.2017.03.075
- Rajasethupathy, P., Fiumara, F., Sheridan, R., Betel, D., Puthanveettil, S. V., Russo, J. J., et al. (2009). Characterization of small RNAs in aplasia reveals a role for miR-124 in constraining synaptic plasticitythrough CREB. *Neuron*, 63, 803–817.
- Rie, D., Abugessaisa, I., Alam, T., Amer, E., Amer, P., Ashoor, H., et al. (2017). An integrated expression atlas of miRNAs and their promoters in human and mouse. *Nat Biotechnol*, 35(9), 872-878. doi: 10.1038/nbt.3947.
- Roberts, T.C., and Wood, M. J. A., (2013). Therapeutic targeting of non-coding RNAs. *Essays Biochem*; (54), 127–145.
- Sang, N., Zhang, J., Marcheselli, V., Bazan, N. G., Chen, C., (2005). Postsynaptically synthesized prostaglandin E2 (PGE2) modulates hippocampal synaptic transmission via a presynaptic PGE2 EP2 receptor. *J. Neurosci*, 25(43), 9858–9870. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2392-05.2005
- Saydam, F., Degirmenci, İ., Güneş, H. V. (2011). Mikro RNA'lar ve kanser. *Medical Journal*, 38(1), 113-20.
- Schratt, G., (2011) microRNAs at the synapse. *Nat. Rev. Neurosci*, 12, 182. doi: 10.1038/nrn3010.
- Silber, J., Lim, D. A., Petritsch, C., Persson, A.I., Maunakea, A.K., Yu, M., Vandenberg, S.R., Ginzinger, D.G., James, C.D., Costello, J. F., et al. (2008). MiR-124 and miR-137 inhibit proliferation of glioblastoma multiforme cells and induce differentiation of brain tumor stem cells. *BMC Med*, 6, 14. doi: 10.1186/1741-7015-6-14.
- Smalheiser, N. R., Lugli, G., (2009) microRNA regulation of synaptic plasticity. *Neuromolecular Med*, 11, 133–140.
- Smrt, R. D., et al. (2010) MicroRNA miR-137 regulates neuronal maturation by targeting ubiquitin ligase mind bomb-1. *Stem Cells*, 28, 1060-1070
- 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. *JPsychiatr Res*, 54, 134–140
- Sun, E., Shi, Y. (2015). MicroRNAs: small molecules with big roles in neurodevelopment and diseases. *Exp Neurol*, 268, 46–53. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.08.005.
- Sun, G., Ye, P., Murai, K., Lang, M.F., Li, S., Zhang, H., Li, W., Fu, C., Yin, J., Wang, A., et al. (2011). MiR-137 forms a regulatory loop with nuclear receptor TLX and LSD1 in neural stem cells. *Nat. Commun*, 2, 529.
- Trang, P., Medina, PP., Wiggins, JF., et al. (2009). Regression of murine lung tumors by the let-7 microRNA. *Oncogene*, 29(11), 1580-7. doi: 10.1038/onc.2009.445.
- Van Spronsen, M., van Battum, E.Y., Kuijpers, M., Vangoor, V.R., Rietman, M.L., Pothof, J., Gumy, L.F., van IJcken, W.F.J., Akhmanova, A., Pasterkamp, R.J., et al. (2013). Developmental and activity-dependent miRNA expression profiling in primary hippocampal neuron cultures. *PLoS ONE*, 8, e74907. doi: 10.1371/journal.pone.0074907
- Velagapudi, S.P., Gallo, S.M., Disney, M.D., (2014). Sequence-based design of bioactive small molecules that target precursor microRNAs. *Nature Chem. Biol.*;10(4), 291–297.
- Viswanathan, G.Q., Daley, S.R., (2010) Lin28: a microRNA regulator with a macro role. *Cell*, 140, 445-449
- Wayman, GA., Davare, M., Ando, H., Fortin, D., Varlamova, O., Cheng, HYM., et al. (2008) An activity-regulated microRNA controls dendritic plasticity by down-regulatingp250GAP. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105, 9093–9098.
- Yang, J.S., Maurin, T., Robine, N., Rasmussen, K.D., Jeffrey, K.L., Chandwani, R., Papapetrou, E.P., Sadelain, M., O'Carroll, D., Lai, E.C., (2010). *Proc Natl Acad Sci ABD* 107 (34): 15, 163-8.
- Yang, Y., Shu, X., Liu, D., et al. (2012). EPAC null mutation impairs learning and social interactions via aberrant regulation of miR-124 and Zif268 translation. *Neuron*; 73, 774-788.
- Zhu, Y., et al. (2009) A MicroRNA gene is hosted in an intron of a schizophrenia-susceptibility gene *Schizophr. Res*, 1-4.
- Murray RM, Lewis SW (1987) Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)*, 295(6600): 681–682. doi: 10.1136/bmj.295.6600.681
- Owen MJ. (2012) Implications of genetic findings for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull* 38(5):904-7. doi: 10.1093/schbul/sbs103.
- Rosanoff A., Handy L., Plesset I., Brush S. (1934) The etiology of so-called schizophrenic psychoses: with special reference to their occurrence in twins. *Am J Psychiatry*, 91:247–286. <https://doi.org/10.1176/ajp.91.2.247>
- Stahl SM., Alkın T.(2002) Stahl'ın temel psikofarmakolojisi, Nörobilimsel ve pratik uygulamalar, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
- Wahlbeck K., Forsen T., Osmond C., Barker DJ., Eriksson JG (2001) Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Arch Gen Psychiatry*, 58(1):48-52. doi: 10.1001/archpsyc.58.1.48.
- Yavaşçı E. Ö., Akkaya C. (2012). Şizofrenide serotoninin rolü, *Current Approaches in Psychiatry*, 4(2) 237-259 <https://doi.org/10.5455/cap.20120415>.