



Translasyonel Perspektiften Psikiyatrik Nörobilim ve Optogenetik: Ruhsal Bozukluklarda Tanılama ve Tedavi için Zorlukları ve Vadettikleri

Ceren BİÇER¹ , Ebrar GÜLTEKİN² , Tayfun SÜR MEN³ , Burak AMİL⁴ ,

Yasin Hasan BALCIOĞLU⁵ 

ÖZ

Optogenetik, optik bilimi ve genetik mühendisliğin bir araya gelmesiyle elde edilen bir bilim dalıdır. Dalga boyu ve ışık şiddetinin milisaniyelik değişimlerle ayarlanabilmesi ve bu sayede hücrese düzeyde spesifik gen ekspresyonunu ve protein trafiğini modüle edebilmesi sebebiyle optogenetik, diğer geleneksel laboratuvar yöntemlerinin başaramayacağı hücrese düzenlemelere imkân vermiştir. 2000'li yılların başında geliştirilen optogenetik yöntemler, moleküler ve hücrese olayların *in vivo* ve *in vitro* şekilde ışıkla manipüle edilerek araştırılmasına olanak sağlamıştır. Beyindeki spesifik nöronları ve nöral yolları titizlikle stimüle ve inhibe edebilmesi sebebiyle bu yöntemler nörobilim araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Optogenetik yöntemler, davranış, nöral yolların fizyolojisi ve patolojisi, kognisyon gibi pek çok alanı kavramamıza yardımcı olmuştur. Nörobilim alanında fizyoloji ve patolojiyi anlamak için yapılan çalışmalarındaki katkılarıyla cevabı uzun zamandır muallak olan sorulara yanıt vermektedir. Karmaşık nöral fonksiyonların ve bozuklukların hücrese düzeyde anlaşılabilmesi, ruhsal ve nörodejeneratif bozukluklarda tanı ve tedavi yaklaşımları geliştirilmesini mümkün kılmaktadır. Bu derleme yazısında optogenetiğin psikiyatrik nörobilim araştırmalarında, ruhsal bozuklukları tanılama ve tedavide güncel kullanımı kısa ve öz bir şekilde anlatılmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, Genetik, *In Vitro*, Klinik Çalışma, Optogenetik, Otizm, Şizofreni

Makalenin

Geliş Tarihi:

02.09.2022

Kabul Tarihi:

02.03.2023

Yayın Tarihi:

30.06.2023

Atıf/Citation:

Bıçer, C., Gültekin, E., Sürmen, T., Amil, B. ve Balcioğlu, Y. H. (2023). Translasyonel perspektiften psikiyatrik nörobilim ve optogenetik: Ruhsal bozukluklarda tanılama ve tedavi için zorlukları ve vadettikleri. *Current Research and Reviews in Psychology and Psychiatry*, 3(1), 64-87.

¹Lisans Öğrenci, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye, cerenbiceer@gmail.com

²Lisans Öğrencisi, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye, guebrar@gmail.com

³Lisans Öğrencisi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Trabzon, Türkiye, tayfun1995@hotmail.com

⁴Arş. Gör., Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, burakamil13@gmail.com

⁵Uzm. Dr., Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adli Psikiyatri Ünitesi, İstanbul, Türkiye, yhasanbalcioglu@gmail.com



Psychiatric Neuroscience and Optogenetics From Translational Perspective: Challenges and Promises in Diagnosis and Treatment of Mental Disorders

ABSTRACT

Optogenetics, a method discovered in the early 2000s, has provided us the means to study molecular and cellular events by controlling them with light in both in vivo and in vitro conditions. Optogenetics is made up of the collaboration between optics and genetic engineering. Wavelength and light intensity can be changed by milliseconds, allowing researchers to modulate gene expression and protein trafficking. Hence, it provides us the opportunity to manipulate cellular events that can't be conducted through other conventional methods. The ability to selectively inhibit neurons and pathways in the brain has led to its widespread use in neuroscience. Optogenetics has helped us understand many concepts such as behavior, pathophysiology of neural pathways and cognition. Through its use in neuroscience, this method has shed light on unclear concepts both in physiology and neuropathology. Insight into the cellular mechanisms behind complex neural pathways and dysfunctions, will pave the way for new diagnostic and therapeutic modalities for psychiatric and neurodegenerative disorders. In this review, the role of optogenetics in psychiatric neuroscience studies and in the diagnosis and treatment of psychiatric disorders have been reviewed.

Keywords: Autism, Clinical Studies, Depression, Genetics, In Vitro, Optogenetics, Schizophrenia

Sorumlu Yazar:

Yasin Hasan BALCIOĞLU

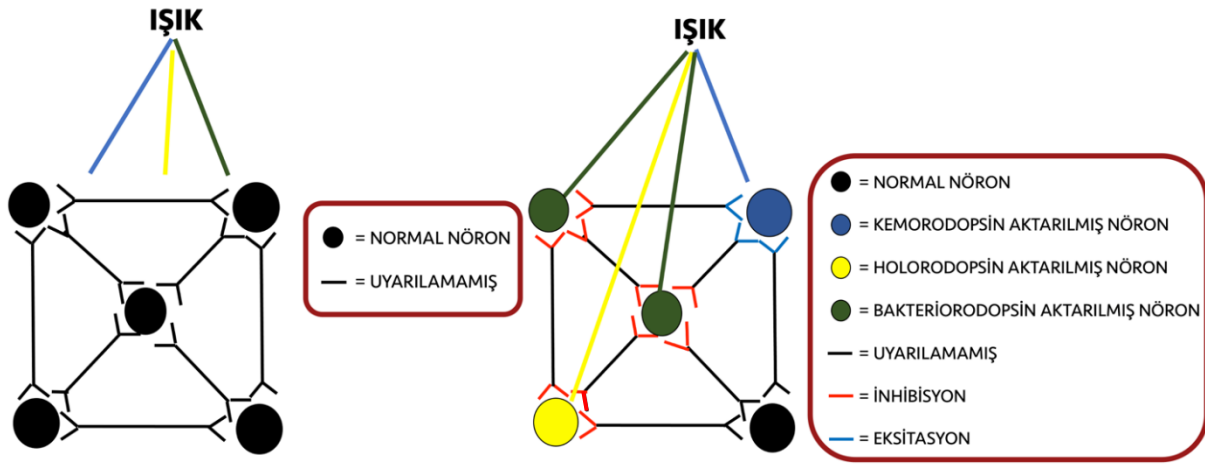
Uzm. Dr., Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adli Psikiyatri Ünitesi, 34147, İstanbul, Türkiye, yhasanbalcioglu@gmail.com

“Darkness cannot drive out darkness; only light can do that. Hate cannot drive out hate; only love can do that.”

Martin Luther King, Jr

GİRİŞ

Optogenetik, mikrobiyal opsini kullanarak doku ve organizmada tanımlanmış hücre aktivitelerini inceleyen; ışığa hassas olmayan hücreleri ışığa duyarlı hale getiren; dalga boyu, frekans ve latense göre ışığa duyarlı hale getirilen hücrelerde aktivite değişikliğine neden olabilen genetik ve optik metotların kombinasyonudur (Deisseroth, 2012, 2015). Bu teknoloji, ışığa yanıt veren yapıların oluşturulması ve hedef hücrelere yerleştirilmesi; ışığın hedef dokuya ulaştırılması ve uyarıya olan yanıtın veya davranışın analizini içerir (Prakash ve ark., 2012). Geleneksel elektrod ile uyardıktan farkı, optogenetikte uyarma ve inhibe etme çeşitliliğinin daha fazla olması ve spesifik olarak hedefe etki edebilmesidir (Boyden ve ark., 2005) (Şekil 1.).



Şekil 1. Optogenetik Hücre Uyarımı

Optogenetiğin tarihsel süreci, yeşil ışıkla aktive edilen bir proton pompası olan bakteriorodopsinin 1971 yılındaki keşfiyle başlatılabilir. Karl Deisseroth, kanalrodopsin-2'nin (ChR2) memeli hücrelerinde aksiyon potansiyelini aşabileceğini 2005'te gösterinceye kadar rodopsin reseptörlerinin memeli nöronlarını uarmak (aksiyon potansiyeline ulaşmak) için oldukça yavaş ve güçsüz olduğu düşünülmüştür (Boyden ve ark., 2005). Bir başka çalışmada ise sıçan retinasına ışığa hassas protein implantasyonu ile sıçanlardaki görsel uyarıların yapılandırılabilirliği gösterilmiştir (Bi ve ark., 2006). Rodopsin reseptörlerinin etkisinin bu iki çalışma ile gösterilmesinin ardından nöral aktivite mavi ışıkla milisaniye hassasiyetiyle kontrol edilmiş ve daha hızlı uyarılmalar için genetik mutasyonlar reseptörler üzerinde yapılmaya başlanmıştır. Mikrobiyal (tip1) opsin, yedi transmembran proteinine verilen addır; opsin geni tarafından kodlanır ve rodopsin olarak işlev görebilmesi için retinoid (retinal) faktöre ihtiyaç duyar. İyon pompaları ile halorodopsin, kanalrodopsin ve bakteriorodopsin gibi kanalların bulunduğu bir ailedir. Bu proteinlerin nöron ya da hücre tipine göre çeşitli faktörler aracılığıyla (ışığın dalga boyu, frekans ve latens) hücreyi uyarma veya inhibe etme özellikleri vardır. Örneğin kanalrodopsin mavi ışık aracılığı ile hücreyi depolarize (eksite) ederken, halorodopsin sarı ışıkla hücreyi hiperpolarize (inhibe) eder (Prakash ve ark., 2012). Opsin ailesinin gen ürünleri Tablo 1.'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Opsin Ailesinin Gen Ürünleri

Opsin Ailesi	Uyaran	Mekanizma	Görev
Bakteriyorodopsin	Işık (Yeşil)	Hidrojenin hücre dışına çıkışı	İnhibitör/ Hiperpolarizasyon
Halorodopsin	Işık (Sarı)	Klor iyonunun hücre içine girişi	İnhibitör/ Hiperpolarizasyon
Kanalrodopsin	Işık (Mavi)	Pozitif iyonların hücre içi ve hücre dışına serbest geçişi (Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , H ⁺)	Eksitator/ Depolarizasyon

Opsinin ışığa hassas olmayan hücreleri ışığa duyarlı hale getirmesi; ilgili genin transinfeksiyon veya transgenik metotlar ile transferiyle yapılabilir. Transinfeksiyon metodunda; opsin kodlayabilen virüslerle nöronlar enfekte edilir; lentivirüs, adeno-ilişkili virüslerle yapılır; hızlı ve etkili bir yöntemdir. Transgenik metotta ise hedeflemiş nörona promoter faktörle birleştirilmiş genin ifadesine olanak sağlayacak DNA parçası verilir. İstenen etkileri nöronda oluşturmak için kanalları ışık ile uyarmak gerekir; bunun için de invaziv tekniklerle optik fiberler ya da lazer veya led ile birlikte başka cihazlar yerleştirilebilir. Çok yüzeysel yapılar için kafatasının üstüne de ışık kaynağı yerleştirilebilir (Prakash ve ark., 2012).

Optogenetik yöntemlerin geliştirilmesi pek çok biyomedikal araştırma alanında olduğu gibi nörobilim alanındaki çalışmalarda da çığır açmıştır. Optogenetik araçlar kullanılarak nöronların işlevleri ve birlikte çalışma şekilleri anlaşılabilir. Bir alanın uyarılması ya da inhibe edilmesi ile nöronların nasıl işlev gördüğü, aktivasyonun ya da inhibisyonun sonuçları, bunun oluşturduğu davranış değişikliği gözlenebilir (Prakash ve ark., 2012). Spesifik nöronları ve yolları optik ve genetik araçlar kullanarak aktive ya da inhibe edebilen bu metot ile gerek fizyolojik yolların işlevleri gerekse psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisi ile ilgili pek çok yeni veri elde edilmiştir (Fakhoury, 2021; Shirai ve Hayashi-Takagi, 2017). Bu nedenle optogenetik 2010 yılında Nature Methods Dergisi tarafından yılın metodu seçilmiştir ("Method of the Year 2010," 2011). Bu yeni strateji belirli hücre tiplerinin beyindeki rollerinin aydınlatılmasına ve uyanık hayvanlarda davranış, fizyoloji ve patolojilerin araştırılmasına olanak sağlamıştır.

Mevcut literatüre bakıldığında nöropsikiyatrik hastalıklara ilişkin tanı ve tedavi yaklaşımlarında optogenetik teknolojinin kullanımının güncel ve kapsamlı şekilde ele alındığı ve gözden geçirildiği çalışmaların azlığı dikkat çekmektedir. Bu kapsamda özellikle Türkçe kaynak olmaması da önemli bir eksiklik olarak göze çarpmaktadır. Bu derleme yazısında nöropsikiyatrik hastalıklar ile ilişkili kompleks davranış ve nöral yolları inceleyen çalışmalara odaklanılması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, bu alanda yapılmış çalışmalar (i) nöral devrelerin fizyolojik fonksiyonlarının incelendiği (ii) psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinin araştırıldığı ve (iii) terapötik amaçla nöronal fonksiyona müdahalede bulunulan çalışmalar şeklinde üç başlık altında ele alınmıştır.

YÖNTEM

Bu gözden geçirme yazısına dahil edilen araştırmaların tarama yöntemi ve seçim kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

1. “optogenetics” anahtar kelimesiyle birlikte “psychiatry”, “neuroscience”, “neural mechanisms”, “mental disorders/illnesses”, anahtar kelimeleri farklı kombinasyonlarla MEDLINE, EMBASE ve Scopus veri tabanlarında yazı türü belirtilmeksizin aratılmıştır.
2. Bu gözden geçirme yazısının kapsamına uyan 2007 ve 2022 yılları arasında yayınlanan prelinik ve klinik çalışmalar gözden geçirilerek bu derlemeye en uygun makalelerin belirlenmesi için makalelerin özetleri incelenmiştir.
3. Gözden geçirmeye dahil edilen yazıların kaynak listesi incelenerek ilk taramada bulunamayan ve bu derlemenin kapsamına uygun yazılar tespit edilmiştir.
4. Yazı dili yalnızca İngilizce olan makaleler incelemeye alınmıştır.
5. Yayınlanmamış çalışmalar, tezler, vaka çalışmaları dışlanmıştır. Orijinal araştırma sayısının yetersiz olduğu durumlarda teorik önermeler için az sayıda güncel derleme yazılarından istifade edilmiştir.

1. Nöral Devrelerin Fizyolojik Fonksiyonları

İlk *in vivo* optogenetik çalışması 2007’de yayınlanan ve oreksin üreten nöronların uykudan uyanmadaki rolünü araştıran çalışmadır (Adamantidis ve ark., 2007). Optogenetik yöntemler kullanılarak yapılan bu çalışmada oreksin nöronlarının direkt ve selektif optogenetik stimülasyonu ile yavaş dalga uykusundan ve REM uykusundan uyanıklık konumuna geçme olasılığının arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın bulguları, narkolepside oreksin işlevlerindeki bozukluğun saptandığı ve oreksin nöronlarının uyanıklık için önemli olduğunun bildirildiği önceki çalışmalarla uyumludur (Chemelli ve ark., 1999; Peyron ve ark., 2000; Thannickal ve ark., 2000). Bu uygulamanın ardından nöro bilimciler optogenetik yöntemleri aktif olarak *in vivo* çalışmalarda kullanmaya başlamıştır ve optogenetik, omurgalılarda nöral ağların davranışa olan etkisinin araştırılmasında standart bir yöntem haline gelmiştir.

2007’den bu yana optogenetik metotlar kullanılarak pek çok nöron tipinin ve uzantılarının hem fizyolojik hem de hastalık ilişkili fonksiyonları ve bu nöronların davranışa olan etkileri aydınlatılmıştır. Örneğin optogenetik yöntemler kullanılarak hareket regülasyonunun nöral altyapısı aydınlatılmaya çalışılmıştır (Azim ve ark., 2014; Hägglund ve ark., 2010; Kravitz ve ark., 2010). Bu konu üzerine yapılan bir çalışmada bazal gangliada bulunan ve korteksten spinal korda uzanan indirekt yolağın bilateral optogenetik aktivasyonunun sıçanda Parkinson benzeri bir klinik duruma neden olduğu tespit edilmiştir (Kravitz ve ark., 2010).

Nöral devrelerin fonksiyonlarının incelendiği başka çalışmalarda açlık, susama, enerji dengesi, uyanıklık, uyku ve sirkadyen ritim gibi daha önceden genetik ve anatomik olarak tespit edilmiş hücrelerce aktive ve inhibe edilen karmaşık beyin fonksiyonlarının nöral yolları da optogenetik yöntemler kullanılarak çalışılmıştır (Carter ve ark., 2010; Domingos ve ark., 2011; Jego ve ark., 2013; Jennings ve ark., 2015; Jones ve ark., 2015; Oka ve ark., 2015). Bir çalışmada, sıçanlarda hipotalamusun median preoptik nükleusunun (MnPN) uyarılmasıyla susama ve su arama gibi yaygın nöral aktivite gerektiren davranışların uyarıldığı tespit edilmiştir (Allen ve ark., 2019). Sıçanda spesifik orbitofrontal nöronların optogenetik

modülasyonu ile beslenme davranışının arttığı gösterilmiştir (Jennings ve ark., 2019). Bu çalışma ile nöral ağlardaki spesifik nöronların optogenetik modülasyonunun kompleks hayvan davranışlarını kontrol edebileceği gösterilmiştir.

Duyusal algılamanın nörofizyolojik mekanizması da optogenetik çalışmalarının ilgi gösterdiği konulardan biridir. Koklama, işitme, görme, dokunma gibi primer duyusal bilgilerin beyne taşınması optogenetik yöntemler kullanılarak yaygın olarak çalışılmaktadır (Choi ve ark., 2011; Lee ve ark., 2012). Pek çok araştırmada optogenetik, beyinde bilginin akış yollarını haritalandırmak, fiziksel ağların beyindeki bağlantılarını analiz etmek için kullanılmıştır (Cohen ve ark., 2012; Hunnicutt ve ark., 2014; Kress ve ark., 2013).

Optogenetik, nöral devrelerin fonksiyonlarının incelenmesinin yanı sıra tespit edilen hücrelerin ve yolların fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ya da pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme yöntemleri ile incelenmesini de mümkün kılmıştır (Thanos ve ark., 2013). Optogenetik yöntemler, nöral ağlarda bilgi iletiminin dinamikleri hakkında daha fazla bilgi elde edilmesini sağlamıştır. Örneğin, uzun zamandır hızlı sıçrayıcı (fast-spiking) parvalbumin (PV) internöronlarının senkronize aktivasyonunun gama salınımlarına neden olduğu düşünülmekteydi; çünkü şizofreni hastalarının dorsolateral prefrontal kortekslerinde 3. ve 4. katmanda azalmış PV mRNA ekspresyonu saptanmıştır (Lewis ve ark., 2012). Bu nedenle şizofreni hastalarında değişmiş bilgi işlenmesi ile PV nöronlarının gama salınımlarındaki anormalliklerin alakalı olabileceği varsayılmaktaydı (Uhlhaas ve Singer, 2010). Optogenetik yöntemler kullanılarak PV nöronlarının in vivo inhibisyonu ve aktivasyonunun sırasıyla gama salınımlarında supresyona ya da aktivasyona neden olduğu gösterilmiştir (Kim ve ark., 2015). Öte yandan, gama salınımlarının optogenetik modifikasyonu ile PV nöronlarında senkronizasyonun sağlanarak bu nöronların şizofreni gibi hastalıklarda terapötik bir hedef olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (Cardin ve ark., 2009; Kim ve ark., 2015; Sohal ve ark., 2009). Optogenetik yöntemler sayesinde elde edilen yeni bilgiler ışığında başka nöropsikiyatrik hastalıklar için de terapötik hedefler belirlemek mümkün hale gelmektedir.

Optogenetik yöntemler kullanarak hayvan modellerinde sosyal davranışların nörofizyolojisini incelemek de mümkündür. Motivasyon, ödül, bilişsel yetiler ve hafıza gibi sosyal davranışların nöral temelleri de optogenetik yöntemler kullanılarak araştırılmaktadır. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada serebellum ve ventral tegmental alan arasındaki uzantıların optogenetik aktivasyonunun ödüllendirici olduğu ve sıçanın göreve sosyal ilgisini arttırdığı bulunmuştur (Carta ve ark., 2019). Vetere ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada sıçanlarda optogenetik stimülasyon ile deneyim olmadan öğrenme elde edilmiştir (Vetere ve ark., 2019). Hafıza farklı nöral devrelerin aktivasyonu ile oluşturulur ve bu nedenle duyusal bir deneyim olmadan yapay olarak hafıza oluşturulabilir. Kokuyla koşullama durumunda, koku içeren bir koşullu uyaran, şok gibi bir koşulsuz uyaran ile eşlenir ve bu sıçanın ilerideki davranışlarını etkiler. Söz konusu çalışmada, kokulu koşullu uyaran yerine spesifik olfaktör glomerülün optogenetik uyarımı kullanılmış ve sıçanda yapay bir öğrenme meydana getirilmiştir (Vetere ve ark., 2019). Optogenetik yöntemler ile deneyim olmadan öğrenmenin oluşturulabilmesi öğrenme fonksiyonunda rol alan nörolojik ağların aydınlatılmasına fayda sağlamaktadır. Bunun yanı sıra yeni hayvan modelleri elde edilmesini sağlayarak davranışların laboratuvar hayvanlarında çalışılmasının da önünü açmaktadır. Optogenetik yöntemler kullanılarak yapılan diğer çalışmalar sonucunda parental (Wu ve ark., 2014), çiftleşme ve agresyon ilişkili (Lee ve

ark., 2014; Lin ve ark., 2011) ve savunma davranışı ile ilişkili (Wang ve ark., 2015) davranışlarda rol alan nöron grupları ve bunların bağlantıları hakkında bilgi elde edilmiştir. Parental davranışların araştırıldığı bir çalışmada hipotalamik perifornikal alandaki akson uçlarının optogenetik aktivasyonunun dişi ve erkek sıçanlarda yavrularına karşı saldırganlık ve ihmale neden olduğu tespit edilmiştir (Autry ve ark., 2021). Optogenetik kullanılarak ventral striatum (Brown ve ark., 2012), amigdala (Johansen ve ark., 2010) ve hipokampus (Goshen ve ark., 2011) öğrenmedeki rolü de araştırılmıştır. Optogenetik yöntemler sayesinde karmaşık davranışların nörofizyolojisi aydınlatılmaya çalışılmış ve pek çok veri elde edilmiştir. Bu konuyla alakalı yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular Tablo 2.'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Nöral Devrelerin Fizyolojik Fonksiyonlarının Araştırılmasında Optogenetik Kullanan Çalışmalar ve Önemli Bulguları

Yazar, Yıl	Denekler	Metot	Önemli Bulgular
Adamantidis ve ark., 2007	Tirozin hidroksilaz nöronlarında Cre eksprese eden transgenik sıçanlar.	Hert nöronlarının optogenetik olarak fotostimülasyonu ve fotoinhibisyonu.	Hert nöronlarının fotostimülasyonunun sıçanda uyanıklık durumuna geçmeyi tetiklediği gösterilmiştir.
Häggglund ve ark., 2010	Vglut2-ChR2-YFP transgenik sıçanlar.	Arka beyin ve spinal kord glutamaterjik nörotransmisyonunu kontrol etmek için lumbar spinal kord ve kaudal arka beyin optogenetik stimülasyonu.	Spinal lokomotor ağın aktivasyonunda spinal kord ve kaudal arka beyinde bulunan glutamaterjik nöronların önemli rol oynadığı gösterilmiştir.
Kravitz ve ark., 2010	D1-ChR2, D2-ChR2 ve kontrol sıçanlar.	Bazal gangliada bulunan direkt ve indirekt yollardaki orta boy dikensi nöronların fotostimülasyonu.	İndirekt yolak orta boy dikensi nöronlarının bilateral eksitasyonu ile sıçanda Parkinson benzeri bir durum ortaya çıkarken direkt yolak orta boy dikensi nöronlarının uyarılmasıyla sıçanlarda donmanın (<i>freezing</i>) azaldığı ve lokomotor aktivitenin arttığı gösterilmiştir.
Carter ve ark., 2010	Viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş TH: IRES-Cre knockin sıçanlar.	Lokus seruleus norepinefrin sisteminin optogenetik yöntemler kullanılarak inhibe ve aktive edilmesi.	Sıçanlarda optogenetik yöntemler kullanılarak kortikal aktivite, uykudan uyanıklığa geçiş, genel lokomotor uyanıklık ve lokus seruleus nöron aktivasyonu arasında frekansa bağlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.
Domingos ve ark., 2011	Ventral tegmental alanına viral genom taşıyan viral vektör enjekte edilmiş Dat-cre transgenik sıçanlar.	Bir grup sıçanda su ve dopaminerjik nöronların optogenetik stimülasyonu kombine edilirken bir grup sıçanda doğal ve yapay tatlandırıcılar kullanılmış ve bu iki grupta besine yönelik ödül değeri değerlendirilmiştir.	Besin kısıtlaması sükrözün ödül değerini sükrözle kombine edilmiş optogenetik aktivasyondan daha çok arttırmıştır.
Choi ve ark., 2011	Emx1-IRES-Cre transgenik sıçanlar.	Kanalrodopsin eksprese etmesi sağlanan küçük bir priform hücre grubunun ışık ile aktivasyonu ve bu aktivasyonun ödül ya da şok gibi bir uyarıya kombine edilmesi.	Priform korteksin duyuşsal bir girdi olmadan öğrenilmiş davranış oluşturma kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir.

Tablo 2. Nöral Devrelerin Fizyolojik Fonksiyonlarının Araştırılmasında Optogentik Kullanan Çalışmalar ve Önemli Bulguları – Devamı

Yazar, Yıl	Denekler	Metot	Önemli Bulgular
S. H. Lee ve ark., 2012	Primer görme korteksine viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş, PV promoter kontrolünde Cre eksprese edebilen knockin sıçanlar.	PV internöronlarının Chr2 aracılı optikal aktivasyonu	Görsel uyarıların işlenmesinin ve algılanmasının, spesifik inhibitör internöronların artmış aktivitesi ile geliştirilebileceği gösterilmiştir.
Jego ve ark., 2013	Lateral hipotalamus ve zona incertasına viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş transgenik Pmch-cre sıçanlar.	Sıçanlarda MCH nöronlarının optogenetik aktivasyonu ve inhibisyonunun kontrollere kıyasla REM uyku süresine etkisinin incelenmesi.	REM uykusunun başında MCH nöronlarının optogenetik aktivasyonu REM uyku süresini uzatırken non-REM uyku süresini etkilememiştir. MCH nöron aktivasyonunun REM uykusunun sürdürülebilmesi için gerekli olduğu gösterilmiştir.
Azim ve ark., 2014	C3-T1 segmental seviyelerine viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş transgenik Chx10-cre, yabancı tip, Rosa-lsl-eYFP, Rosa-lsl-CAG-tdTomato sıçanlar.	Servikal PN (propriospinal nöronlar) ablasyonu ve optogenetik fotostimülasyonu.	Servikal PN ablasyonu hedefe yönelik ulaşma davranışını bozmuştur ve bu nöronların optogenetik fotostimülasyonu ön bacak motor nöron aktivitesini modüle etmiş ve ulaşma kinematığını bozmuştur. PN'nin ulaşma davranışında rol aldığı gösterilmiştir.
Wu ve ark., 2014	MPOA bölgesine viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş Gal-Cre BAC transgenik sıçan.	MPOA gal nöronlarının optogenetik ablasyonu ve aktivasyonu.	MPOA gal nöronlarının ablasyonu erkek ve dişi sıçanlarda ebeveynlik davranışlarına zarar vermiş ve erkeklerde çiftleşmeyi etkilemiştir. Bu nöronların aktivasyonu ile erkek sıçanlarda yavruya yönelik öfke davranışları azalmıştır.
Jennings ve ark., 2015	Anterior ve dorsolateral lateral hipotalamus GABAerjik nöronlarına Viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş Vgat-IRES-Cre sıçanlar ve yabancı tip kontrol sıçanlar.	Sıçanlarda lateral hipotalamus anterior ve dorsolateralindeki GABAerjik nöronların optogenetik modülasyonunun iştah ve beslenme davranışları üzerine etkisinin incelenmesi.	Lateral hipotalamus anterior ve dorsolateralindeki GABAerjik nöronların optogenetik yöntemler kullanılarak aktive edilmesiyle yemek alanında geçirilen zaman ve besin tüketimi kontrollere kıyasla artmıştır. Aynı nöronların inhibisyonuyla ise besin tüketimi azalmıştır. Bu çalışmada lateral hipotalamusun selüler düzeyde modülasyonunun beslenme iştah üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.
Jones ve ark., 2015	Chr2 eksprese eden Drd1a-Chr2 PER2: LUC sıçanlar, NpHR eksprese eden Drd1a-NpHR PER2: LUC sıçanlar, kontrol sıçanlar.	SCN nöronlarının optogenetik aktivasyonu ve inhibisyonunun sirkadyen ritme etkisinin incelenmesi.	Optogenetik yöntemlerle SCN nöronlarının modülasyonu sirkadyen ritimde kalıcı değişikliklere neden olmaktadır.
Oka ve ark., 2015	Subfornikal organına viral vektör enjekte edilmiş transgenik Etv1-CreER sıçan, Gfap-Cre sıçan, Vgat-Cre sıçan, Vglut2-Cre sıçan, kontrol sıçan.	Subfornikal organdaki spesifik nöronların optogenetik fotostimülasyonunun susama ve su içme davranışına etkisinin incelenmesi.	Subfornikal organ ETV-1 transkripsiyon faktörü eksprese eden eksitator nöronlarının optogenetik aktivasyonu güçlü bir su içme davranışı oluşturmaktadır. Bunun aksine subfornikal organda veziküler GABA taşıyıcı VGAT eksprese eden nöronların aktivasyonu su içme davranışını suprese etmektedir.

Tablo 2. Nöral Devrelerin Fizyolojik Fonksiyonlarının Araştırılmasında Optogenetik Kullanan Çalışmalar ve Önemli Bulguları – Devamı

Yazar, Yıl	Denekler	Metot	Önemli Bulgular
Kim ve ark., 2015	PV nöronlarında Cre-eksprese eden, Viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş sıçanlar.	Bazal ön beyin PV nöronlarının optogenetik aktivasyonu.	PV nöronlarının inhibisyonu ve aktivasyonunun sırasıyla gama salınımlarında supresyona ve aktivasyona neden olduğu gösterilmiştir.
Vetere ve ark., 2019	Bazolateral amigdalasına ve lateral habenulasına viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş transgenik M72-ChR2 sıçanlar.	M72 olfaktör glomerulusun fotostimülasyonu, ayak şoku ya da stimülatör girdilerle kombine edilmiştir.	Kokulu koşullu uyaran yerine spesifik olfaktör glomerülün optogenetik uyarımı kullanılarak sıçanda yapay bir öğrenme meydana getirilmiştir.
Jennings ve ark., 2019	Viral vektör enjekte edilmiş transgenik sıçan.	Frontorbital kortekste belirlenmiş spesifik nöron gruplarının optogenetik kontrolü ile kalori tüketimi ve sosyal etkileşim arasındaki ilişki araştırılmıştır.	Spesifik frontorbital nöronların modülasyonu ile beslenme davranışının arttığı gösterilmiştir
Autry ve ark., 2021	Viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş Ucn3: Cre BAC transgenik sıçan.	Hipotalamik preformikal alandaki Ucn-3 eksprese eden nöronların optogenetik aktivasyonu ve inhibisyonu.	Hipotalamik preformikal alandaki Ucn-3 eksprese eden nöronların optogenetik aktivasyonu ile infanta yönelik ihmal, agresyon, repulsiyon ortaya çıkmaktadır.

Kısaltmalar:ChR2: Kanalrodopsin-2 (*channelrhodopsin-2*)eNpHR3.0: Üçüncü nesil klor pompası halorodopsin (*third generation chloride pump halorhodopsin*)Hcr: Hipokretin nöropeptid prekürsörü (*hypocretin neuropeptide precursor*)Vglut2: Veziküler glutamat taşıyıcısı 2 (*vesicular glutamate transporter 2*)IRES: İnternal ribozom giriş bölgesi (*internal ribosome entry site*)

TH: Tirozin hidroksilaz

Gal: Galanin

Efla: Elangasyon faktörü 1 alfa

SCN: Suprakiazmatik nükleus

DIO: Double floxed inverted open-reading-frame

GABA: Gama aminobütirik asit

Dat: Dopamin taşıyıcısı

Vgat: Veziküler GABA taşıyıcısı

MCH: Melanin konsantre edici hormon

Drd1a: Dopamin reseptörü D1a

Pmche: Pro-MCH

Gfap: Gilyal fibriler asidik proteini

REM: Hızlı göz hareketi

Ucn-3: Urocortin-3

Mpoa: Medial preoptik alan

Özetle, yukarıda bahsedilen nöral işlevlere ve ilişkili beyin bölgelerine dair bilgilerimiz optogenetik yöntemler sayesinde artmış olmakla birlikte bu yöntemlerin psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisini aydınlatacağı ve ilgili bozuklukların tedavisine ışık tutacağı da kolaylıkla düşünülebilir.

2. Psikiyatrik Bozuklukların Patofizyolojisi

Optogenetik yöntemler psikiyatrik hastalıkların nörobiyolojik temellerinin araştırılması alanında kendine yer edinmiştir. Laboratuvar hayvanlarında depresyon, anksiyete, ödül davranışları, motivasyon gibi pek çok konu optogenetik yöntemler kullanılarak araştırılmaktadır. Ruhsal bozukluklarda rol alan birçok disfonksiyonel nöral devre, optogenetik yöntemler kullanılarak başarıyla gösterilmiştir. Bu başlık altında çeşitli psikiyatrik

bozuklukların tanı, tedavi ve patofizyolojik süreçlerinde optogenetik yöntemlerin rolünü inceleyen çalışmalardan derlenen bulgulardan bahsedilecektir.

Depresyon, günümüz toplumunda yeti yitimine yol açan sağlık sorunlarının başında gelen ve dünya çapında 264 milyondan fazla kişiyi etkileyen önemli bir psikiyatrik bozukluktur (James ve ark., 2018). Depresyonun patofizyolojisinin optogenetik ile çalışılmasında, ışık stimülasyonu ile davranış testleri kombine edilmekte ve farklı depresyon hayvan modelleri bu deneylerde kullanılmaktadır. Pek çok depresyon çalışmasında optogenetik yöntemler, beynin farklı anatomik bölgelerinde, depresyonda rol alan nöral yolları başarıyla göstermiştir. Örneğin hipokampal-entorinal ağların ve görsel korteksin depresyon patolojisinde rol oynadığı bilinmektedir, ancak altta yatan mekanizma belirsizdir. Sağlıklı sıçanda entorinal korteksin katman 5a nöronlarını, sekonder görsel korteksin orta tabakasına bağlayan nöronların optogenetik inaktivasyonu ile kaygı ve umutsuzluk benzeri davranışlar ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu nöronların optogenetik aktivasyonu sonucunda ise depresyon benzeri bulguların kaybolduğu gösterilmiştir (Lu ve ark., 2022). Ventral Tegmental Alan (VTA)'dan inervasyon alan nükleus akumbens orta boy dikensi (medium spiny) nöronlarının optogenetik stimülasyonunun kronik stres sıçan modelinde antidepresan etki oluşturduğu gözlemlenmiştir (Francis ve ark., 2015). Ventral pallidum-VTA yolağındaki PV nöronlarının (Knowland ve ark., 2017) ya da VTA'ya uzanan lokus seruleus nöronlarının (Zhang ve ark., 2019) optogenetik aktivasyonunun sıçanda sosyal davranışlarda normalleşmeye ve antidepresan etkiye sebep olduğu gözlenmiştir. Bir başka çalışmada sıçanlarda kronik hafif stres ile indüklenmiş depresyon-benzeri fenotiplerde orta-beyin dopamin nöronlarının rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada orta-beyin dopamin nöronlarının optogenetik inhibisyonu ve eksitasyonu kronik stres ile oluşmuş depresyon semptomlarının sırasıyla indüklenmesine ve yatışmasına neden olmuştur (Tye ve ark., 2013). Bu çalışmalar aracılığıyla optogenetik yöntemler kullanılarak depresyon patofizyolojisi aydınlatılmaya çalışılmış ve elde edilen bilgiler ışığında depresyon tedavisine yönelik yeni tedavi hedeflerine ulaşılmıştır.

Optogenetik çalışmaların üzerinde yoğunlaştığı bir diğer psikiyatrik bozukluk grubu obsesif kompulsif bozukluktur. Obsesif kompulsif bozuklukta (OKB) rol alan faktörler yıllardır araştırılmasına rağmen kesin bir nöral yolak suçlanamamaktadır. Buna karşılık Kortiko-Striato-Talamo-Kortikal (KSTK) devre disregülasyonunun OKB ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Ting ve Feng, 2011). OKB hastalarında görülen KSTK hiperaktivasyonunu sıçanlarda göstermek amacıyla optogenetik kullanılmıştır. Tekrarlayan orbitofrontal korteks-ventromedial striatum hiperaktivasyonu, sıçanlarda OKB ilişkili bir davranış olan kendini yalayarak temizlemeyi (grooming) progresif olarak artırmıştır (Ahmari ve ark., 2013). Böylece optogenetik yöntemler kullanılarak OKB ilişkili davranışlar sıçanlarda başarılı bir şekilde gösterilmiştir. OKB üzerine İslam ve arkadaşlarının yürüttüğü güncel bir çalışmada paraventriküler hipotalamik nükleusta bulunan arjinin- vazopressin üreten nöronların optogenetik aktivasyonunun serbest hareketli sıçanda kısa sürede kendini yalayarak temizleme davranışını ortaya çıkardığı tespit edilmiştir (İslam ve ark., 2022).

Önceleri OKB'nin de içinde yer aldığı tanı kümesini temsil eden kaygı bozuklukları da etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamış psikiyatrik fenomenlerdendir. Bu anlamda optogenetik yöntemler kaygı bozukluklarının patogenezinde rol oynayan nöral ağların netleştirilmesi açısından umut vadetmektedir. Kaygı bozuklukları farmakolojik olarak tedavi

edilmesi en zor nöropsikiyatrik hastalıklardan olmalarına rağmen bilişsel terapiye yanıt verirler ve bu bozuklukların etyopatogenezini açığa çıkarma adına çalışmacıların beyinde kaygının yukarıdan aşağıya kontrolünde rol alan medial prefrontal kortekse ilgisi her geçen gün artmaktadır. Optogenetik kullanılarak medial prefrontal korteksten basomedial amigdalaya olan uzantıların sıçanda kaygı durumunu kontrol ettiği tespit edilmiştir (Adhikari ve ark., 2015). Bir başka çalışmada lateral hipotalamik alandaki ventral hipokampal CA1 uçlarının optogenetik aktivasyonunun sıçanlarda anksiyete ilişkili davranışları ve kaçınma davranışlarını arttırdığı bulunmuştur (Jimenez ve ark., 2018).

Optogenetik teknolojisi, dissosiyasyonbozukluğu ve uyku bozukluklarının patofizyolojisini aydınlatmak amacıyla da kullanılmaktadır. Dissosiyasyon tablosu, ruhsal işlevlerin bütünlüğünün kısa veya uzun süreli bozulduğu bir durumdur ve travma, epilepsi, psikoaktif ilaç kullanımı sonucu oluşabilir. 2020’de yapılan bir çalışmada sıçanlara ketamin ya da fensiklidin uygulanarak dissosiyasyon benzeri bir durum oluşturulmuş ve elektrofizyolojik kayıtlar elde edilmiştir. Bu kayıtlarda retrosplenial korteksin katman 5 nöronlarında 1-3 Hz ritim tespit edilmiştir. Aynı çalışmada retrosplenial korteksin katman 5 nöronlarının optogenetik uyarımı sonucu normal sıçanda dissosiyasyon benzeri bir durum ortaya çıkmıştır (Vesuna ve ark., 2020).

Uyku çalışmalarının literatürde her geçen gün daha fazla yer aldığı görülmektedir. Bunda uyku ile ilişkili semptomların genel popülasyonda yaygın olarak görülmesinin etkisi olduğu düşünülebilir. Bu bağlamda birincil uykusuzluk veya primer insomnia da stres maruziyeti sonrası en sık gözlenen ruhsal bozukluklardan biridir ancak stres sonrası insomnia oluşumunun nöral mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamıştır (Cano ve ark., 2008). Yapılan bir çalışmada stresin hipotalamus paraventriküler çekirdeğinde kortikotropin-salgiyatıcı hormon nöronlarında ve lateral hipotalamus hipokretin nöronlarında güçlü aktivasyona neden olarak uyanıklığa neden olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada hipotalamus paraventriküler çekirdeğinde kortikotropin-salgiyatıcı hormon nöronlarında optogenetik aktivasyon oluşturulduğunda sıçanlarda uyanıklık durumuna neden olduğu tespit edilmiştir (Cano ve ark., 2008).

Otizm ve şizofreni gibi belirgin yeti kaybına yol açabilen psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisine dair yeni mekanizmalar öne süren güncel çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların halkalarından biri de optogenetik yöntemleri kullanan araştırmalardır. Bu kapsamda kortikal hücrel eksitasyon/inhibisyon (E/I) dengesizliğinin ilgili patolojilerin gelişiminde rol oynadığını gösteren (azalmış E/I oranı) çalışmalar mevcuttur (Kehrer, 2008; Markram ve Markram, 2010). Ne var ki bu hipotez henüz doğrudan test edilememiştir. Stabilize step-fonksiyon opsinlerin (SSFO) indüklediği uzun ve stabil foto-akım sayesinde hücrelerin E/I dengesi manipüle edilebilmektedir ve bu sayede serbestçe hareket eden sıçanlarda hücrel E/I dengesi incelenebilmektedir. Sıçanların medial prefrontal kortekslerinde optogenetik olarak E/I oranının arttırılmasıyla insanlardaki klinik bulgularla eşdeğer spesifik davranışsal bozukluklar olduğu saptanmıştır ve E/I dengesizliği hipotezi test edilmiştir (Yizhar ve ark., 2011). Otizm patolojisinde özellikle medial prefrontal korteks derin tabaka nöronlarının önemli olduğu bilinmektedir (Willsey ve ark., 2013). Otizm sıçan modellerinde yapılan bir çalışmada medial prefrontal korteks (mPFC) dopamin D2 nöronlarının optogenetik stimülasyonunun normal sosyal etkileşimleri bozduğu tespit edilmiştir (Brumback ve ark., 2018). Bu nöronlar otizm

bozuklukları tedavisi için potansiyel terapötik bir hedef oluşturmaktadır. Bu bölümde bahsedilen psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisini aydınlatmak amacıyla optogenetik kullanılarak yapılmış çalışmalar Tablo 3.'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Psikiyatrik Bozuklukların Patofizyolojisinin Araştırılmasında Optogenetik Yöntemler Kullanan Çalışmalar ve Önemli Bulguları

Yazar, Yıl	Denekler	Metot	Önemli Bulgular
Witten ve ark., 2010	NAC bölgesine viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş, ChAT varlığında Cre-rekombinaz eksprese eden transgenik sıçanlar.	Optogenetik yöntemler kullanılarak sıçanın NAC bölgesi ChAT internöronlarının aktive ve inhibe edilmesi.	NAC bölgesi ChAT nöronlarının inhibisyonu serbest hareketli sıçanda kokain koşullanmasını engellemiştir.
Yizhar ve ark., 2011	Viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş transgenik PV: SSFO sıçanlar.	Optogenetik yöntemler kullanılarak sıçan medial prefrontal korteksinde hücrel eksitasyon/inhibisyon oranını modüle etmek.	E/I oranının artırılmasıyla insanlardaki klinik bulgularla eşdeğer spesifik davranışsal bozukluklar oluştuğu saptanmıştır.
Tye ve ark., 2013	VTA'da tirozin hidroksilaz eksprese eden dopamin nöronlarına viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş TH: Cre transgenik sıçanlar.	VTA'da bulunan dopamin nöronlarının optogenetik kullanılarak aktive ve inhibe edilmesi.	Orta-beyin dopamin nöronlarının optogenetik inhibisyonu ve eksitasyonu kronik stres ile oluşmuş depresyon semptomlarının sırasıyla indüklenmesine ve yatışmasına neden olmuştur.
Ahmari ve ark., 2013	Orbitofrontal korteksine viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş EMX-Cre transgenik sıçanlar.	Orbitofrontal korteks-ventromedial striatum nöronlarının optogenetik fotostimülasyonu.	Tekrarlayan orbitofrontal korteks-ventromedial striatum hiperaktivasyonu sıçanlarda OKB ilişkili bir davranış olan kendini yalayarak temizlemeyi progresif olarak arttırmıştır.
Francis ve ark., 2015	Viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş Drd1a-Cre ve Drd2a-Cre transgenik sıçanlar.	Kronik stres sıçan modelinde VTA'dan inervasyon alan nükleus akumbens orta boy dikensi nöronlarının optogenetik stimülasyonu.	Nükleus akumbens orta boy dikensi nöronlarının optogenetik stimülasyonunun kronik stres sıçan modelinde antidepresan etki oluşturduğu gözlemlenmiştir.
Adhikari ve ark., 2015	Chr2 eksprese eden vmPFC-amy: Chr2, vmPFC-amygdala: YFP sıçanlar ve eNpHR3.0 eksprese eden mPFC-amygdala: NpHR sıçan.	Sıçanda bazomedial amigdala nöronlarının optogenetik aktivasyonu.	Medial prefrontal korteksten basomedial amigdalaya olan uzantıların sıçanda kaygı durumunu ve öğrenilmiş donmayı kontrol ettiği tespit edilmiştir.
Knowland ve ark., 2017	Viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş PV-Cre transgenik sıçanlar.	Lateral habenula ya da ventral tegmental alana uzanan ventral pallidumda bulunan PV nöronlarının optogenetik modülasyonu.	Lateral habenulaya uzanan PV nöronlarının optogenetik aktivasyonu strese yatkın sıçanda davranışsal ümitsizliğe neden olmuştur.

Tablo 3. Psikiyatrik Bozuklukların Patofizyolojisinin Araştırılmasında Optogenetik Yöntemler Kullanan Çalışmalar ve Önemli Bulguları – Devamı

Yazar, Yıl	Denekler	Metot	Önemli Bulgular
Jimenez ve ark., 2018	Viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş Vgat-IRES-Cre sıçanlar.	Lateral hipotalamik alandaki vCA1 uçlarının optogenetik aktivasyonu.	Lateral hipotalamik alandaki ventral hipokampal CA1 uçlarının optogenetik aktivasyonunun sıçanlarda anksiyete ve kaçınma davranışlarını arttırdığı bulunmuştur.
Brumback ve ark., 2018	Viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş Drd2-Cre transgenik sıçanlar.	mPFC dopamin D2 nöronlarının optogenetik stimülasyonu.	mPFC dopamin D2 nöronlarının optogenetik stimülasyonunun normal sosyal etkileşimleri bozduğu tespit edilmiştir.
Vesuna ve ark., 2020	Viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş Cux2-CreERT2 ve Rbp4-Cre sıçanlar.	Retrosplenial korteksin katman 5 nöronlarının optogenetik uyarılması.	Retrosplenial korteksin katman 5 nöronlarının optogenetik uyarımı sonucu normal sıçanda disosiyasyon benzeri bir durum ortaya çıkmıştır.
Islam ve ark., 2022	Paraventriküler hipotalamusuna viral vektör enjekte edilmiş AVP nöronlarında Cre-rekombinaz eksprese eden Avp-Cre transgenik sıçanlar.	Paraventriküler hipotalamik nükleusta bulunan arjinin-vazopressin üreten nöronların optogenetik aktivasyonu.	Paraventriküler hipotalamik nükleusta bulunan arjinin-vazopressin üreten nöronların optogenetik aktivasyonunun serbest hareketli sıçanda kısa sürede kendini yalayarak temizleme davranışını ortaya çıkardığı bulunmuştur.
Lu ve ark., 2022	Viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş Etv1-CreERT2 ve Rosa26-LSL-H2B-mCherry transgenik sıçanlar.	Sağlıklı sıçanda entorinal korteks katman 5a nöronlarını sekonder vizüel korteksin orta tabakasına bağlayan nöronların optogenetik inaktivasyonu.	Entorinal korteks katman 5a nöronlarını sekonder vizüel korteksin orta tabakasına bağlayan nöronların optogenetik inaktivasyonu ile kaygı ve umutsuzluk benzeri davranışlar ortaya çıkmıştır. Bu nöronların optogenetik aktivasyonu sonucunda ise depresyon benzeri bulguların kaybolduğu gösterilmiştir.

Kısaltmalar:

NAc: Nükleus akumbens

ChAT: Kolin asetiltransferaz

PV: Parvalbumin

SSFO: Stabilize adım fonksiyon opsin (*Stabilized Step Function Opsin*)

E/I: eksitasyon/inhibisyon oranı

VTA: Ventral tegmental alan

TH: Tirozin hidroksilaz

eYFP: Artırılmış sarı floresanprotein(*enhanced yellow fluorescent protein*)

ChR2: kanalrodopsin-2

eNpHR3.0: Üçüncü nesil klor pompası halorodopsin (*third generation chloride pump halorhodopsin*)

NpHR: Halorodopsin

Vgat: Veziküler GABA transporter

Drd1a: Dopamin reseptörü D1a

Drd2a: Dopamin reseptörü D2a

vmPFC: Ventro medial prefrontal korteks

mPFC: Medial prefrontal korteks

IRES: İnternal ribozom giriş bölgesi (*internal ribosome entry site*)

D2: Dopamin 2

AVP: Arjinin vazopressin

LSL: Lab Streaming Layer

mCherry: kırmızı bir floresan proteini

Görüldüğü üzere optogenetik yöntemler ile nöral ağların hücre düzeyinde modülasyonu sayesinde psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisine dair pek çok yeni bilgi keşfedilmiştir. Bozuklukların patofizyolojisinde rol alan bu yeni yolların keşfedilmesi ile tedavi alanında da yeni kapıların açılacağı rahatlıkla öngörülebilir.

3. Nöral İşlevlere Terapötik Amaçlı Optogenetik Müdahaleler

Optogenetik yöntemler nöropsikiyatri alanında pek çok yeni keşif yapılmasına katkı sağlamıştır. Hem nöral fizyolojiye hem de nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisine dair optogenetik yöntemlerle elde edilen bulgular bu hastalıkların tedavisi için de yeni hedefler ortaya koymaktadır. Optogenetik hem anatomik ve fonksiyonel hedefler bulma konusunda yardımcı olurken hem de nöral fonksiyonun modülasyonunu sağlamasıyla tedavi alanında umut vadetmektedir.

Sıçan modellerinde optogenetik yöntemlerle farklı nöral yolların hedeflenerek depresyon semptomlarının giderilmesine yönelik pek çok çalışma bulunmaktadır. Bir sıçan kronik stres-depresyon modelinde hipokampal nöronların optikal reaktivasyonu ile kronik stres-depresyon ilişkili davranışlarda azalma gözlenmiştir (Ramirez ve ark., 2015). Depresyon üzerine yapılan başka bir çalışmada medial prefrontal korteks Drd1 (dopamin reseptörü D1a) nöronlarının optogenetik aktivasyonunun hızlı uzun süreli antidepresan ve anksiyolitik etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Hare ve ark., 2019).

Optogenetik teknolojisi psikiyatrik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan ajanların etki mekanizmalarını aydınlatmak amacıyla kullanılabilir. Bu medikal tedavi seçeneklerinin başında da serotonerjik ajanlar gelmektedir. Pek çok psikiyatrik hastalığın tedavisinde kullanılan bu ilaçların terapötik etkisi her zaman istenen klinik yanıtı sağlayamamakta ve kimi zaman yan etkilere yol açabilmektedir. Bu nedenle son dönemde araştırmacılar sıçanlarda optogenetik yöntemlerle merkezi serotonin sistemini aktive etmenin davranışsal sonuçları üzerine çalışmalar yapmaktadır. Ohmura ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada sıçanlarda optogenetik yöntemler kullanılarak medyan raphe nükleusunda oluşturulan serotonerjik aktivasyonun anksiyete benzeri davranışlara, dorsal raphe nükleusunda oluşturulan serotonerjik aktivasyonun antidepresan benzeri etkilere ve hem dorsal hem median raphe nükleuslarında oluşturulan artmış serotonerjik aktivitenin sıçanda dürtüsel davranışlarda azalmaya neden olduğu bulunmuştur (Ohmura ve ark., 2020). Bu çalışmanın sonuçlarından anlaşılacağı gibi optogenetik yöntemler psikiyatrik rahatsızlıklarda kullanılan ilaçların etki mekanizmasına dair bilimizi arttırmaktadır.

Optogenetik yöntemler kullanılarak depresyon tedavisinde hedef olabilecek potansiyel bölgeler ve nörotransmitterler üzerine çalışmak mümkündür. Örneğin Liu ve arkadaşlarının güncel bir çalışmasında ventral pallidum ile lateral habenula arasındaki glutamaterjik nöronların optogenetik inhibisyonu ile sosyal strese yatkın sıçan modelinde antidepresan etki ortaya çıktığı tespit edilmiştir (Liu ve ark., 2020). Lateral habenula bölgesi olumsuz uyarıcılara davranışsal cevap oluşumundan, negatif duyguların regülasyonundan ve depresyon patofizyolojisinden sorumlu beyin bölgesidir. Lateral habenula, ventral pallidumdan ödül, motivasyon ve hedonik cevapla ilişkili presinaptik uyarılar almaktadır. Bu ventral pallidum nöronlarından önemli bir kısmı glutamaterjiktir ve veziküler glutamat transporter-2 (VGluT2) mRNA eksprese ederler. Anksiyete bozuklukları ve OKB, stres maruziyetinde ortaya çıkabilen ve psikiyatride sık karşılaşılan durumlardır ancak bu bozuklukların tedavisinde etkili bir terapötik hedef hala bulunamamıştır. Zhang ve arkadaşları tarafından bu konuda yapılan bir çalışmada nükleus akumbense bulunan histaminerjik afferent sistemin (özellikle histamin H3 reseptörlerinin) optogenetik aktivasyonu ile prelimbik prefrontal korteksten nükleus akumbense giden

glutamaterjik sinaptik iletimin inhibe olduğu ve sıçanda anksiyete ve OKB-ilişkili davranışları azalttığı tespit edilmiştir (Zhang ve ark., 2020).

Optogenetik, bir nörogelişimsel bozukluk olan otizm spektrum bozukluğuna terapötik yaklaşım yolları sunmak için de kullanılmıştır. Sıçanlarda yapılan bir otizm spektrum bozukluğu çalışmasında nükleus akumbensteki dorsal raphe nöronlarından serotonin (5-HT) salınımının iki uçlu modülasyonunun sıçanın sosyal interaksyonlarını iki uçlu olarak etkilediği tespit edilmiş ve bu serotonin etkisinin otizm bozuklukları için bir terapötik hedef olabileceği bulunmuştur (Walsh ve ark., 2018).

Tüm bunların dışında optogenetik bazı psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olan derin beyin uyarımı (DBU) ve transkraniyal manyetik uyarım (TMU) gibi yöntemlerin mekanizmalarını ve bu yöntemlerin etkinliklerini aydınlatmak için yapılan araştırmalarda kullanılmaktadır. Kokain bağımlılığındaki davranışsal sensitasyon, D1- reseptör eksprese eden eksitator afferentlerin kokain ile uyarılmış potansiyasyonu ile karakterizedir. Klasik DBU protokolleri (yüksek frekans stimülasyonu, >100 Hz), kokain ile uyarılmış plastisiteyi değiştirmez ve bu davranışsal sensitasyona etkisi çok azdır. Davranışsal sensitasyonu iyileştirmek için kokain ile uyarılmış sinaptik potansiyasyonun LTD ile tersine çevrilmesi gerekir ne yazık ki yüksek frekanslı stimülasyon protokolleri bu konuda başarısızdır. Bu konu üzerine yapılan bir araştırmada 12 Hz frekanslı ChR2 stimülasyonunun D1- reseptör eksprese eden eksitator afferentlerde güçlü LTD'yi indüklediği bulunmuştur (Creed ve ark., 2015). Bu sayede optogenetik yöntemlerle davranışsal sensitasyonu iyileştiren uygun stimülasyon protokolünün tespit edilmesi sağlanmıştır.

Refraktör epilepsi sıçan modelinde yapılan bir çalışmada hipokampal eksitator nöronlarda optikal halorodopsin aktivasyonunun spontan nöbetleri önlediği gözlenmiştir (Krook-Magnuson ve ark., 2013). Oftalmoloji alanında retinitis pigmentosa sıçan modelinde kanalrodopsin2'nin ışık hassasiyetini düzeltebileceği tespit edilmiştir (Garg ve Federman, 2013). İnsanda intraorbital enjeksiyonla kanalrodopsin2 gen terapisi faz 1-2 çalışmaları devam etmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar Tablo 4.'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Terapötik Amaçla Nöronal Fonksiyona Müdahalede Bulunulması Alanında Optogenetik Yöntemler Kullanılan Çalışmalar ve Önemli Bulguları

Yazar, Yıl	Denekler	Metot	Önemli Bulgular
Krook-Magnuson ve ark., 2013	CamKII eksprese eden hücrelerinde aynı zamanda HR de eksprese eden Cam-HR sıçanlar, PV-ChR2 sıçanlar	Temporal lob epilepsi sıçan modelinde eksitator temel (<i>principal</i>) hücrelerin optogenetik yöntemler kullanılarak inhibisyonu ya da hipokampal GABAerjik nöronların aktivasyonu.	Hipokampal eksitator nöronlarda optikal NpHR aktivasyonunun ya da hipokampal GABAerjik nöronların aktivasyonunun spontan nöbetleri önlediği bulunmuştur.
Ramirez ve ark., 2015	Viral vektör enjekte edilmiş c-fos-rtTA transgenik sıçanlar.	Stres ile indüklenmiş depresyon benzeri davranışları olan sıçan modelinde dentat girus hücrelerinin optogenetik reaktivasyonu. Aktive olmuş TRE ışığa duyarlı kanalrodopsin-2 kanalını uyararak hücre aktivasyonunu sağlar.	Olumlu deneyimlerde aktif olduğu bilinen dentat girus hücrelerinin optogenetik reaktivasyonu ile depresyon benzeri semptomlar gösteren sıçanda bu semptomların azaltılması sağlanmıştır.

Tablo 4. Terapötik Amaçla Nöronal Fonksiyona Müdahalede Bulunulması Alanında Optogenetik Yöntemler Kullanılan Çalışmalar ve Önemli Bulguları – Devamı

Yazar, Yıl	Denekler	Metot	Önemli Bulgular
Walsh ve ark., 2018	C57BL/6, Tg(Slc6a4-cre)ET33Gsat (Sert-cre), C57BL/6-Tg(Nes-cre/Esr1) 1Kuan/J (Nes-creER) sıçanlar.	Nükleus akumbensteki dorsal raphe nöronlarından serotonin (5-HT) salınımının iki uçlu optogenetik modülasyonu.	Nükleus akumbensteki dorsal raphe nöronlarından serotonin (5-HT) salınımının iki uçlu modülasyonunun sıçanın sosyal interaksyonlarını etkilediği tespit edilmiştir.
Hare ve ark., 2019	Viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş Drd1-Cre ve Drd2-Cre transgenik sıçanlar.	Medial prefrontal kortekste bulunan Drd1 ya da Drd2 dopamin reseptörlerini eksprese eden piramidal hücrelerin optogenetik modülasyonu.	Medial prefrontal korteks Drd1 nöronlarının optogenetik aktivasyonunun hızlı-uzun süreli antidepresan ve anksiyolitik etkiye sahip olduğu bulunmuştur.
Ohmura ve ark., 2020	<i>Tph2</i> -tTA: tetO-ChR2-EYFP transgenik sıçanlar.	Optogenetik yöntemler kullanarak sıçanlarda median raphe nükleusunda ve dorsal raphe nükleusundaki serotonerjik aktivasyonun uyarılması.	Median raphe nükleusunda serotonerjik aktivasyonun anksiyete benzeri davranışlara, dorsal raphe nükleusundaki serotonerjik aktivasyonun antidepresan benzeri etkilere neden olduğu tespit edilmiştir.
Liu ve ark., 2020	Viral vektör enjekte edilmiş <i>Vglut2</i> -Cre transgenik sıçanlar.	Sıçanlarda optogenetik yöntemlerle ventral pallidum lateral habenula arasındaki glutamaterjik nöronların manipüle edilmesi.	Ventral pallidum- lateral habenula arasındaki glutamaterjik nöronların optogenetik inhibisyonu ile sosyal strese yatkın sıçan modelinde antidepresan etki ortaya çıktığı tespit edilmiştir.
X. Y. Zhang ve ark., 2020	HDC-Cre transgenik sıçanlar.	Nükleus akumbensteki bulunan histaminerjik afferent sistemin (özellikle histamin H3 reseptörlerinin) optogenetik modülasyonu.	Nükleus akumbensteki histaminerjik afferent sistemin optogenetik aktivasyonu ile sıçanda anksiyete ve OKB- ilişkili davranışları azalttığı tespit edilmiştir.
Rich ve ark., 2021	Viral genom taşıyan vektör enjekte edilmiş sıçanlar.	Optogenetik yöntemlerle <i>in vivo</i> olarak LTD indüklenmesi.	Optogenetik yöntemlerle <i>in vivo</i> olarak LTD indüklenmiş ve kokain ilişkili plastisite tersine çevrilmiştir, sonuç olarak sıçanlarda kokain ilişkili ipucuna maruziyet sonrası kokain arama davranışı azalmıştır.

Kısaltmalar:

CamKIIa: Kalsiyum/ kalmodulin bağımlı proteinkinaz II alfa (*calcium/calmodulin-dependent protein kinase II alpha promoter*)
 HR: Halorodopsin
 ChR2: Kanalrodopsin-2 (*channelrhodopsin-2*)
 PV: Parvalbumin
 NpHR: Halorodopsin
 GABA: Gama aminobütirik asit
 c-Fos: Nöral aktivite markeri bir gen
 tTA: Tetrasiklin transaktivatörü
 TRE: Tetracycline response element
 Drd1a: Dopamin reseptörü D1a
 Drd2a: Dopamin reseptörü D2a
 eYFP: Artırılmış sarı floresan protein (*enhanced yellow fluorescent protein*)
 ChR2: Kanalrodopsin-2 (*channelrhodopsin-2*)
Vglut2: Veziküler glutamat taşıyıcısı 2 (*vesicular glutamate transporter 2*)
 HDC: Histidin dekarboksilaz (*histidine decarboxylase*)
 LTD: Uzun süreli depresyon (*long term depression*)

Söz konusu insanda klinik uygulamalar olduğunda beyine müdahalenin öngörülemez etkileri ve tedavinin yararlarını belirlemek etik açıdan önemlidir. Bu nedenle optogenetiğin klinik kullanımı zorluklar içermektedir. Bahsettiğimiz nörolojik ve oftalmolojik bozuklukların tersine psikiyatrik hastalıkların insanda tedavisinde optogenetik kullanımı için hala pek çok nörolojik yolağın aydınlatılması gerekmektedir. Bu durumun optogenetiğin psikiyatrik bozukluklarda

tedavi amaçlı kullanımını daha da zorlaştıracığı düşünülse de literatürde bu alana ilişkin boşluğun araştırmacıların konuya ilgisini artıracığı öngörülebilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Optogenetik; geleneksel teknik ile karşılaştırıldığında hedefe daha spesifik etki edebilmesiyle, uyarma ve inhibe etme çeşitliliğinin daha fazla olmasıyla ve çok daha fazla zamansal çözünürlük sağlamasıyla özellikle nöropsikiyatri çalışmalarında çok önemli bir yere sahiptir. Nörobilim araştırmalarının amaçlarından biri spesifik nöron topluluklarının nasıl fonksiyonel nöronal devreler kurduğunu ve bu sürecin hastalık durumunda nasıl sekteye uğradığını aydınlatmaktır. Keşfedilmesinden bu yana serbestçe hareket eden hayvan modellerinde spesifik nöral yolların aktive ve inhibe edilmesinde optogenetik yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle optogenetik; nörobilim ve psikiyatrik hastalık alanında paha biçilemez veriler elde edilmesini sağlamıştır.

Beyinde spesifik nöron tiplerini, gruplarını ve uzantılarını hedefleyebilmesi ve yüksek zamansal çözünürlüğü (temporal resolution) sebebiyle birçok beyin işlevi optogenetik yöntemlerle aydınlatmıştır. Ayrıca belirtildiği gibi nörolojik ve psikiyatrik pek çok hastalığın patogenezinde rol alan disfonksiyonel nöral yolağın aydınlatılmasında da optogenetik kullanılmıştır. Optogenetiğin nöronal devrelerin fizyolojik fonksiyonlarının araştırılmasında bu zamana kadar kullanıldığı yerlerden bazıları şunlardır: Oreksin üreten nöronların uykudan uyanmadaki rolü, hareket regülasyonunun nöronal altyapısının aydınlatma ve bunlarla birlikte açlık, susama, enerji dengesi, uyanıklık, uyku ve sirkadyen ritmin araştırılması.

Optogenetiğin psikiyatrik bozukların patofizyolojini aydınlatmada ve terapötik amaçla nöronal devrelere müdahale edildiği çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Bu amaçla opsinin ışığa hassas olmayan hücreleri ışığa duyarlı hale getirmesi için ilk keşfedilen opsinden bu yana birçok türevi sentezlenmiştir. Bu türevlerle hücre içi birçok biyolojik mekanizma uyarılabilmektedir. Ancak yeni çalışmalarda hala uyarılabilecek birçok mekanizma için genetik mühendislik kullanılarak yeni opsin türevlerinin sentezi beklenmektedir.

Sağladığı tüm bu faydalara rağmen optogenetik yöntemlerin de uygulamayı zorlaştıran bazı dezavantajları vardır. Bunlardan bir tanesi optogenetik tekniklerin oldukça pahalı olması ve ileri teknoloji gerektirmesidir. Bunun dışında bu yöntemler invazivdir ve tekrarlanabilirliği düşüktür. Ayrıca terapötik uygulamalar bölümünde de belirtildiği gibi optogenetik yöntemlerin psikiyatri alanında insan çalışmalarında kullanılması oldukça zor gözükmektedir. Bu nedenle de klinikte gerek tanısal gerek terapötik olarak direkt kullanıma ihtimali oldukça düşüktür. Bu kullanım için pek çok nöral yolağın aydınlatılması gerekmektedir.

Bu yazıda bahsedilen hayvan çalışmalarında psikopatolojinin açıklanmasında ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde optogenetik yaygın olarak kullanılmakta olsa da hala bu yöntem ile mekanizması aydınlatılamamış pek çok psikiyatrik hastalık bulunmaktadır. Ancak optogenetik, sunduğu fırsatlarla, psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinin aydınlatılmasına katkı sağlayarak moleküler temelli ilaç tasarımlarının kısıtlılıklarının üstesinden gelme konusunda gelecekteki çalışmalar sayesinde terapötik bir etki sağlayabilir. Öyle ki, klinikte belirgin fayda sağlamasına rağmen beyinde spesifik olarak etkilediği yolların bilinmediği pek çok tedavi yöntemi ve ilaç mevcuttur. Bu konularda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu

aşıkardır. Nöral devreleri daha iyi anlayabilmek için bugüne kadar yayınlanmış nöropsikiyatri alanındaki optogenetik çalışmalarının kantitatif olarak analizini içeren meta-analiz çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Optogenetiğin kliniğe entegrasyonunun sağlanabilmesi için yapılan prelinik çalışmalarda kullanılan optogenetik yöntemlerin metodolojisinin standardizasyonu gerekmektedir.

Optogenetiğin bu yazıda da bahsedildiği gibi çeşitli psikopatolojilerin açıklanması ve tedavi yöntemlerinin gelişmesinde kullanılması günümüzde giderek artsa da mekanizması aydınlatılmamış birçok hastalık ve tedavi yöntemi vardır. Mekanizması bilinmeyen hastalıklar, bölge ve bölgeye özgü olmayan tedavilerden dolayı fazla yan etkiye sahip tedaviler, işe yaradığı kanıtlanmış olsa da mekanizmaları bilinmeyen ilaçların varlığı aslında optogenetiğe ve optogenetikle alakalı çalışmaların artmasına olan ihtiyacın bir göstergesidir. Ancak aynı zamanda prelinik ve klinik çalışmalar için optogenetik yöntemlerin metodolojisinin standardizasyonu ve yöntemler yaygınlaştığında doğurabileceği pratik ve etik sorunların da önceden ortaya konup çözüm bulunması gerekmektedir.

Yazar Katkıları: B.C. çalışmanın tasarlanması, literatür taraması, verilerin yorumlanması, makalenin yazılması. G.E. literatür taraması, verilerin yorumlanması, makalenin yazılması. S.T. literatür taraması, makalenin yazılması. A.B. verilerin yorumlanması, makalenin eleştirel revizyonu. B.Y.H. çalışmanın tasarlanması, makalenin eleştirel revizyonu, süpervizyon, son onay.

Etik Beyanı: Bu derleme yazısında etik ilke ve standartlara uyulmuştur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu derleme yazısı için hiçbir finansal kaynak kullanılmamıştır.

KAYNAKLAR

- Adamantidis, A. R., Zhang, F., Aravanis, A. M., Deisseroth, K. ve De Lecea, L. (2007). Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature*, 450(7168), 420-424. <https://doi.org/10.1038/nature06310>
- Adhikari, A., Lerner, T. N., Finkelstein, J., Pak, S., Jennings, J. H., ... Deisseroth, K. (2015). Basomedial amygdala mediates top-down control of anxiety and fear. *Nature*, 527(7577), 179-185. <https://doi.org/10.1038/nature15698>
- Ahmari, S. E., Spellman, T., Douglass, N. L., Kheirbek, M. A., Simpson, H. B., ... Hen, R. (2013). Repeated cortico-striatal stimulation generates persistent OCD-like behavior. *Science*, 340(6137), 1234-1239. <https://doi.org/10.1126/science.1234733>
- Allen, W. E., Chen, M. Z., Pichamoorthy, N., Tien, R. H., Pachitariu, M., ... Deisseroth, K. (2019). Thirst regulates motivated behavior through modulation of brainwide neural population dynamics. *Science*, 364(6437). <https://doi.org/10.1126/science.aav3932>
- Autry, A. E., Wu, Z., Kapoor, V., Kohl, J., Bambah-Mukku, D., ... Dulac, C. (2021). Urocortin-3 neurons in the mouse perifornical area promote infant-directed neglect and aggression. *ELife*, 10. <https://doi.org/10.7554/eLife.64680>

- Azim, E., Jiang, J., Alstermark, B. ve Jessell, T. M. (2014). Skilled reaching relies on a V2a propriospinal internal copy circuit. *Nature*, 508(7496), 357-363. <https://doi.org/10.1038/nature13021>
- Bi, A., Cui, J., Ma, Y. P., Olshevskaya, E., Pu, M., Dizhoor, A. M. ve Pan, Z. H. (2006). Ectopic Expression of a Microbial-Type Rhodopsin Restores Visual Responses in Mice with Photoreceptor Degeneration. *Neuron*, 50(1), 23-33. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.02.026>
- Boyden, E. S., Zhang, F., Bamberg, E., Nagel, G. ve Deisseroth, K. (2005). Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nature Neuroscience*, 8(9), 1263-1268. <https://doi.org/10.1038/nn1525>
- Brown, M. T. C., Tan, K. R., O'Connor, E. C., Nikonenko, I., Muller, D. ve Lüscher, C. (2012). Ventral tegmental area GABA projections pause accumbal cholinergic interneurons to enhance associative learning. *Nature*, 492(7429), 452-456. <https://doi.org/10.1038/nature11657>
- Brumback, A. C., Ellwood, I. T., Kjaerby, C., Iafrati, J., Robinson, S., ... Sohal, V. S. (2018). Identifying specific prefrontal neurons that contribute to autism-associated abnormalities in physiology and social behavior. *Molecular Psychiatry*, 23(10), 2078-2089. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.213>
- Cano, G., Mochizuki, T. ve Saper, C. B. (2008). Neural circuitry of stress-induced insomnia in rats. *Journal of Neuroscience*, 28(40), 10167-10184. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1809-08.2008>
- Cardin, J. A., Carlén, M., Meletis, K., Knoblich, U., Zhang, F., ... Moore, C. I. (2009). Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*, 459(7247), 663-667. <https://doi.org/10.1038/nature08002>
- Carta, I., Chen, C. H., Schott, A. L., Dorizan, S. ve Khodakhah, K. (2019). Cerebellar modulation of the reward circuitry and social behavior. *Science*, 363(6424). <https://doi.org/10.1126/science.aav0581>
- Carter, M. E., Yizhar, O., Chikahisa, S., Nguyen, H., Adamantidis, A., ... De Lecea, L. (2010). Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nature Neuroscience*, 13(12), 1526-1535. <https://doi.org/10.1038/nn.2682>
- Chemelli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M., Elmquist, J. K., Scammell, T., ... Yanagisawa, M. (1999). Narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 98(4), 437-451. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81973-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81973-X)
- Choi, G. B., Stettler, D. D., Kallman, B. R., Bhaskar, S. T., Fleischmann, A. ve Axel, R. (2011). Driving opposing behaviors with ensembles of piriform neurons. *Cell*, 146(6), 1004-1015. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.041>
- Cohen, J. Y., Haesler, S., Vong, L., Lowell, B. B. ve Uchida, N. (2012). Neuron-type-specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area. *Nature*, 482(7383), 85-88. <https://doi.org/10.1038/nature10754>
- Creed, M., Pascoli, V. J. ve Lüscher, C. (2015). Refining Deep brain stimulation to emulate optogenetic treatment of synaptic pathology. *Science*, 347(6222), 659-664. <https://doi.org/10.1126/science.1260776>

- Deisseroth, K. (2012). Optogenetics and psychiatry: Applications, challenges, and opportunities. *Biological Psychiatry*, 71(12), 1030-1032. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.021>
- Deisseroth, K. (2015). Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience. *Nature Neuroscience*, 18(9), 1213-1225. <https://doi.org/10.1038/nn.4091>
- Domingos, A. I., Vaynshteyn, J., Voss, H. U., Ren, X., Gradinaru, V., ... Friedman, J. (2011). Leptin regulates the reward value of nutrient. *Nature Neuroscience*, 14(12), 1562-1568. <https://doi.org/10.1038/nn.2977>
- Fakhoury, M. (2021). Optogenetics: A revolutionary approach for the study of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106, 110094. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110094>
- Francis, T. C., Chandra, R., Friend, D. M., Finkel, E., Dayrit, G., ... Lobo, M. K. (2015). Nucleus accumbens medium spiny neuron subtypes mediate depression-related outcomes to social defeat stress. *Biological Psychiatry*, 77(3), 212-222. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.021>
- Garg, S. J. ve Federman, J. (2013). Optogenetics, visual prosthesis and electrostimulation for retinal dystrophies. *Current Opinion in Ophthalmology*, 24(5), 407-414. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e328363829b>
- Goshen, I., Brodsky, M., Prakash, R., Wallace, J., Gradinaru, V., ... Deisseroth, K. (2011). Dynamics of Retrieval Strategies for Remote Memories. *Cell*, 147(3), 678-689. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.006>
- Häggglund, M., Borgius, L., Dougherty, K. J. ve Kiehn, O. (2010). Activation of groups of excitatory neurons in the mammalian spinal cord or hindbrain evokes locomotion. *Nature Neuroscience*, 13(2), 246-252. <https://doi.org/10.1038/nn.2482>
- Hare, B. D., Shinohara, R., Liu, R. J., Pothula, S., DiLeone, R. J. ve Duman, R. S. (2019). Optogenetic stimulation of medial prefrontal cortex Drd1 neurons produces rapid and long-lasting antidepressant effects. *Nature Communications*, 10(1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08168-9>
- Hunnicutt, B. J., Long, B. R., Kusefoglu, D., Gertz, K. J., Zhong, H. ve Mao, T. (2014). A comprehensive thalamocortical projection map at the mesoscopic level. *Nature Neuroscience*, 17(9), 1276-1285. <https://doi.org/10.1038/nn.3780>
- Islam, M. T., Maejima, T., Matsui, A. ve Mieda, M. (2022). Paraventricular hypothalamic vasopressin neurons induce self-grooming in mice. *Molecular Brain*, 15(1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s13041-022-00932-9>
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789-1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)

- Jego, S., Glasgow, S. D., Herrera, C. G., Ekstrand, M., Reed, S. J., ... Adamantidis, A. R. (2013). Optogenetic identification of a rapid eye movement sleep modulatory circuit in the hypothalamus. *Nature Neuroscience*, *16*(11), 1637-1643. <https://doi.org/10.1038/nn.3522>
- Jennings, J. H., Kim, C. K., Marshel, J. H., Raffiee, M., Ye, L., ... Deisseroth, K. (2019). Interacting neural ensembles in orbitofrontal cortex for social and feeding behaviour. *Nature*, *565*(7741), 645-649. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0866-8>
- Jennings, J. H., Ung, R. L., Resendez, S. L., Stamatakis, A. M., Taylor, J. G., ... Stuber, G. D. (2015). Visualizing hypothalamic network dynamics for appetitive and consummatory behaviors. *Cell*, *160*(3), 516-527. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.026>
- Jimenez, J. C., Su, K., Goldberg, A. R., Luna, V. M., Biane, J. S., ... Kheirbek, M. A. (2018). Anxiety Cells in a Hippocampal-Hypothalamic Circuit. *Neuron*, *97*(3), 670-683.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.016>
- Johansen, J. P., Hamanaka, H., Monfils, M. H., Behnia, R., Deisseroth, K., ... LeDoux, J. E. (2010). Optical activation of lateral amygdala pyramidal cells instructs associative fear learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(28), 12692-12697. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002418107>
- Jones, J. R., Tackenberg, M. C. ve McMahon, D. G. (2015). Manipulating circadian clock neuron firing rate resets molecular circadian rhythms and behavior. *Nature Neuroscience*, *18*(3), 373-377. <https://doi.org/10.1038/nn.3937>
- Kehrer, C. (2008). Altered excitatory-inhibitory balance in the NMDA-hypofunction model of schizophrenia. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *1*, 6.
- Kim, T., Thankachan, S., McKenna, J. T., McNally, J. M., Yang, C., ... McCarley, R. W. (2015). Cortically projecting basal forebrain parvalbumin neurons regulate cortical gamma band oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(11), 3535-3540. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1413625112>
- Knowland, D., Lilascharoen, V., Pacia, C. P., Shin, S., Wang, E. H. J. ve Lim, B. K. (2017). Distinct Ventral Pallidal Neural Populations Mediate Separate Symptoms of Depression. *Cell*, *170*(2), 284-297.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.015>
- Kravitz, A. V., Freeze, B. S., Parker, P. R. L., Kay, K., Thwin, M. T., ... Kreitzer, A. C. (2010). Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature*, *466*(7306), 622-626. <https://doi.org/10.1038/nature09159>
- Kress, G. J., Yamawaki, N., Wokosin, D. L., Wickersham, I. R., Shepherd, G. M. G. ve Surmeier, D. J. (2013). Convergent cortical innervation of striatal projection neurons. *Nature Neuroscience*, *16*(6), 665-667. <https://doi.org/10.1038/nn.3397>
- Krook-Magnuson, E., Armstrong, C., Oijala, M. ve Soltesz, I. (2013). On-demand optogenetic control of spontaneous seizures in temporal lobe epilepsy. *Nature Communications*, *4*(1), 1-8. <https://doi.org/10.1038/ncomms2376>

- Lee, H., Kim, D. W., Remedios, R., Anthony, T. E., Chang, A., Madisen, L., Zeng, H. ve Anderson, D. J. (2014). Scalable control of mounting and attack by Esr1+ neurons in the ventromedial hypothalamus. *Nature*, 509(7502), 627-632. <https://doi.org/10.1038/nature13169>
- Lee, S. H., Kwan, A. C., Zhang, S., Phoumthippavong, V., Flannery, J. G., ... Dan, Y. (2012). Activation of specific interneurons improves V1 feature selectivity and visual perception. *Nature*, 488(7411), 379-383. <https://doi.org/10.1038/nature11312>
- Lewis, D. A., Curley, A. A., Glausier, J. R. ve Volk, D. W. (2012). Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends in Neurosciences*, 35(1), 57-67. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.10.004>
- Lin, D., Boyle, M. P., Dollar, P., Lee, H., Lein, E. S., ... Anderson, D. J. (2011). Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. *Nature*, 470(7333), 221-227. <https://doi.org/10.1038/nature09736>
- Liu, B., Cao, Y., Wang, J. ve Dong, J. (2020). Excitatory transmission from ventral pallidum to lateral habenula mediates depression. *World Journal of Biological Psychiatry*, 21(8), 627-633. <https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1725117>
- Lu, J., Zhang, Z., Yin, X., Tang, Y., Ji, R., ... Guo, Z. V. (2022). An entorhinal-visual cortical circuit regulates depression-like behaviors. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01540-8>
- Markram, K. ve Markram, H. (2010). The intense world theory - A unifying theory of the neurobiology of autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 224.
- Method of the Year 2010. (2011). *Nature Methods*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.1038/nmeth.f.321>
- Ohmura, Y., Tsutsui-Kimura, I., Sasamori, H., Nebuka, M., Nishitani, N., ... Yoshioka, M. (2020). Different roles of distinct serotonergic pathways in anxiety-like behavior, antidepressant-like, and anti-impulsive effects. *Neuropharmacology*, 167, 107703. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107703>
- Oka, Y., Ye, M. ve Zuker, C. S. (2015). Thirst driving and suppressing signals encoded by distinct neural populations in the brain. *Nature*, 520(7547), 349-352. <https://doi.org/10.1038/nature14108>
- Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., ... Mignot, E. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine*, 6(9), 991-997. <https://doi.org/10.1038/79690>
- Prakash, J., Das, R., Srivastava, K., Bhat, P., Shashikumar, R. ve Gupta, A. (2012). Optogenetics in psychiatry: The light ahead. *Industrial Psychiatry Journal*, 21(2), 160. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.119650>
- Ramirez, S., Liu, X., MacDonald, C. J., Moffa, A., Zhou, J., ... Tonegawa, S. (2015). Activating positive memory engrams suppresses depression-like behaviour. *Nature*, 522(7556), 335-339. <https://doi.org/10.1038/nature14514>

- Rich, M. T., Huang, Y. H. ve Torregrossa, M. M. (2021). Using optogenetics to reverse neuroplasticity and inhibit cocaine seeking in rats. *Journal of Visualized Experiments*, 176. <https://doi.org/10.3791/63185>
- Shirai, F. ve Hayashi-Takagi, A. (2017). Optogenetics: Applications in psychiatric research. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(6), 363-372. <https://doi.org/10.1111/pcn.12516>
- Sohal, V. S., Zhang, F., Yizhar, O. ve Deisseroth, K. (2009). Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*, 459(7247), 698-702. <https://doi.org/10.1038/nature07991>
- Thannickal, T. C., Moore, R. Y., Nienhuis, R., Ramanathan, L., Gulyani, S., ... Siegel, J. M. (2000). Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*, 27(3), 469-474. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00058-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00058-1)
- Thanos, P. K., Robison, L., Nestler, E. J., Kim, R., Michaelides, M., ... Volkow, N. D. (2013). Mapping brain metabolic connectivity in awake rats with μ PET and optogenetic stimulation. *Journal of Neuroscience*, 33(15), 6343-6349. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4997-12.2013>
- Ting, J. T. ve Feng, G. (2011). Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: Insights into neural circuitry dysfunction through mouse genetics. *Current Opinion in Neurobiology*, 21(6), 842-848. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.04.010>
- Tye, K. M., Mirzabekov, J. J., Warden, M. R., Ferenczi, E. A., Tsai, H. C., ... Deisseroth, K. (2013). Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature*, 493(7433), 537-541. <https://doi.org/10.1038/nature11740>
- Uhlhaas, P. J. ve Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 100-113.
- Vesuna, S., Kauvar, I. V., Richman, E., Gore, F., Oskotsky, T., ... Deisseroth, K. (2020). Deep posteromedial cortical rhythm in dissociation. *Nature*, 586(7827), 87-94. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2731-9>
- Vetere, G., Tran, L. M., Moberg, S., Steadman, P. E., Restivo, L., ... Frankland, P. W. (2019). Memory formation in the absence of experience. *Nature Neuroscience*, 22(6), 933-940. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0389-0>
- Walsh, J. J., Christoffel, D. J., Heifets, B. D., Ben-Dor, G. A., Selimbeyoglu, A., ... Malenka, R. C. (2018). 5-HT release in nucleus accumbens rescues social deficits in mouse autism model. *Nature*, 560(7720), 589-594. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0416-4>
- Wang, L., Chen, I. Z. ve Lin, D. (2015). Collateral Pathways from the Ventromedial Hypothalamus Mediate Defensive Behaviors. *Neuron*, 85(6), 1344-1358. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.025>
- Willsey, A. J., Sanders, S. J., Li, M., Dong, S., Tebbenkamp, A. T., ... State, M. W. (2013). Coexpression networks implicate human midfetal deep cortical projection neurons in the pathogenesis of autism. *Cell*, 155(5), 997. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.020>

- Witten, I. B., Lin, S. C., Brodsky, M., Prakash, R., Diester, I., ... Deisseroth, K. (2010). Cholinergic interneurons control local circuit activity and cocaine conditioning. *Science*, 330(6011), 1677-1681. <https://doi.org/10.1126/science.1193771>
- Wu, Z., Autry, A. E., Bergan, J. F., Watabe-Uchida, M. ve Dulac, C. G. (2014). Galanin neurons in the medial preoptic area govern parental behaviour. *Nature*, 509(7500), 325-330. <https://doi.org/10.1038/nature13307>
- Yizhar, O., Fenno, L. E., Prigge, M., Schneider, F., Davidson, T. J., ... Deisseroth, K. (2011). Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*, 477(7363), 171-178. <https://doi.org/10.1038/nature10360>
- Zhang, H., Chaudhury, D., Nectow, A. R., Friedman, A. K., Zhang, S., Juarez, B., ... Han, M. H. (2019). α 1- and β 3-adrenergic receptor-mediated mesolimbic homeostatic plasticity confers resilience to social stress in susceptible mice. *Biological Psychiatry*, 85(3), 226-236.
- Zhang, X. Y., Peng, S. Y., Shen, L. P., Zhuang, Q. X., Li, B., ... Zhu, J. N. (2020). Targeting presynaptic H3 heteroreceptor in nucleus accumbens to improve anxiety and obsessive-compulsive-like behaviors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(50), 32155-32164. <https://doi.org/10.1073/pnas.2008456117>