

Şizofrenide Güncel Translasyonel Tıp Yaklaşımı Olarak MikroRNA Araştırmaları

Current Translational Medicine Approach in Schizophrenia: MicroRNA Research

📧 Ceren Gümüş¹, 📧 Fatih Atilla Bağcı¹, 📧 Esra Boztepe¹, 📧 Emine Merve Akdağ²,
📧 Dilek Pirim¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa

ÖZ

Şizofreni toplum sağlığını önemli ölçüde etkileyen semptomlarla seyreden yaygın ve kompleks bir psikiyatrik hastalıktır. Aday gen çalışmalarında şizofreni ile ilişkili glutamaterjik, dopaminerjik ve GABAerjik sinyal yolları gibi moleküler yollarda etkin genlerde bulunan varyantların şizofreni riskini arttırdığı raporlanmıştır. Ancak, araştırmaların spesifik popülasyonlarda sınırlı sayıda örnek grupları ile sınırlı olması sebebiyle şu ana kadar elde edilen veriler translasyonel tıp alanında yeni yaklaşımların geliştirilmesi için eksik kalmaktadır. Moleküler düzeyde yapılan araştırmaların sonuçları umut verici olsa da hastalık yönetimi için gerekli erken tanı ve tedavi yöntemleri yetersizdir ve bu yönde daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda postmortem beyin dokusunda ve vücut sıvılarında tespit edilen bazı mikroRNA'ların şizofreni hastaları ve kontrol gruplarında farklı ekspresyon olarak şizofreni etiyojisi ile ilişkili olabilecekleri raporlanmıştır. Şizofreni patofizyolojisi ile ilişkili mikroRNA profillerinin belirlenmesi hastalığın erken tanı ve tedavisinde yeni moleküler yaklaşımların geliştirilmesi açısından oldukça önemli olsa da literatürde bu alanda boşluklar vardır. Mevcut literatürde şizofreni ile ilişkili mikroRNA'ları raporlayan çalışmalar metodolojik olarak farklılıklar içermektedir. Son on yılda şizofreni ve mikroRNA ilişkisini araştıran araştırmaların incelendiği bu derleme, özellikle örnek seçiminin ve mikroRNA tespit yöntemlerinin çalışmalarda uyumlu sonuçların alınması açısından oldukça önemli olduğunu ortaya koymuştur. Postmortem beyin dokusunda ekspresyon olan mikroRNA'ların minimal invaziv olarak vücut sıvılarından tespiti şizofreni yönetimi için umut verici sonuçlar doğurabilir. Bu kapsamda yaptığımız kapsamlı literatür araştırması sonrası miR-124-3p, miR-16-5p ve miR-34a-5p şizofreni için potansiyel epigenetik biyobelirteç olarak önceliklendirilmiş ve mikroRNA'ların hastalığın toplumdaki yükünün hafifletilmesi için geliştirilecek translasyonel tıp yaklaşımlarında kullanım potansiyeli üzerine veri sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, mikroRNA, epigenetik, biyobelirteç, translasyonel tıp

ABSTRACT

Schizophrenia is a common and complex psychiatric disorder with symptoms that significantly affect public health. Candidate gene studies reported that variants in genes involved in molecular processes associated with schizophrenia such as glutamatergic, dopaminergic, and GABAergic signaling pathways increase the risk of schizophrenia. Yet, the data obtained so far are incomplete for the development of new translational medicine approaches. Although the current research has promising results, it is still insufficient for the development of early diagnosis and treatment methods for schizophrenia management. Recent studies have reported that microRNAs detected in brain tissue and body fluids are differentially expressed in schizophrenia patients and control groups may be related to the etiology of schizophrenia. Although the determination of microRNA profiles associated with schizophrenia pathophysiology is very important for the development of new molecular approaches in the early diagnosis and treatment of the disease, the literature is still lacking in this field. Studies reporting schizophrenia-associated microRNAs in the existing literature have some limitations and methodological differences. In this review, we extracted the studies investigating the relationship between schizophrenia and microRNA in the last ten years and it was revealed that sample selection and microRNA detection methods are very important in terms of obtaining consistent results. Non-invasive detection of microRNAs expressed in the brain may have promising results for schizophrenia management. In this context, after a comprehensive literature search, miR-124-3p, miR-16-5p, and miR-34a-5p, which are differentially expressed in schizophrenia patients in the brain and blood, were prioritized as potential epigenetic biomarkers for schizophrenia. Our study provides data that can be utilized for translational medicine approaches to alleviate the burden of the disease in the community.

Keywords: Schizophrenia, microRNA, epigenetic, biomarker, translational medicine

Giriş

Şizofreni, dünya çapında popülasyonunun yaklaşık %1'ini etkileyen ve tüm dünyada bireylerin hayati fonksiyonlarında engel yaratan on hastalıktan biri olan kompleks, kronik bir psikiyatrik hastalıktır (Kato ve ark. 2023, Zhao ve ark. 2023). Şizofreninin klinik değerlendirmesinde semptomlar negatif (duygulanımda kısıtlılık, motivasyon eksikliği, konuşma yoksulluğu vb.), pozitif (gerçekliğin algılanmasında önemli bozulmalarla beraber, tipik olarak halüsinasyonlar, sanrılar, dezorganize davranışlar vb.) ve bilişsel bozukluklar (dikkat, hafıza ve yürütücü işlevlerde bozukluk vb.) olmak üzere 3 kategoride incelenmektedir (Sabaie ve ark. 2022a, Kato ve ark. 2023). Başlangıç yaşı tipik olarak ergenlik dönemidir; çocukluk ve geç yaş başlangıcı (45 yaş üstü) daha az yaygındır (Ayari ve ark. 2024). Şizofreninin görülme sıklığı erkeklerde daha yüksektir ve hastalık kadınlarda erkeklere göre daha geç yaşlarda ortaya çıkar (Ayari ve ark. 2024). Ortalama başlangıç yaşı erkekler için 18 ila 25 ve kadınlar için 25 ila 35 arasındadır ve kadınlarda menopoza döneminde ikinci bir zirve meydana geldiği gözlemlenmiştir (Peng ve ark. 2023). Erkeklerde prognoz daha kötü olduğuna dair bazı göstergeler de mevcuttur. Şizofreninin gelişimi bir dizi genetik ve epidemiyolojik risk faktörü ile ilişkilendirilmiştir. Epidemiyolojik risk faktörlerinin arasında obstetrik komplikasyonlar, stres, mevsimsel etkiler, enfeksiyon hastalıkları, gebelikte ileri baba yaşı, kentsel bir bölgede yaşamak, göç, esrar, sigara kullanımı ve çocuklukta yaşanan sıkıntılar yer almaktadır (Janoutová ve ark. 2016, Stilo ve Murray, 2019). Şizofreni genetiği ile ilgili yapılan çalışmalarda, hastalığın kalıtilabilirlik (heritability) oranının %60-80 olduğu belirtilmiştir ve farklı genlerin etkisinin şizofreni gelişiminde rol oynadığı ortaya konmuştur (Sözen ve Kartalçı, 2023, Kato ve ark. 2023). Bu kapsamda şizofreniye sebep olan moleküler mekanizmalardaki kusurlar birçok gendeki sekans varyantları ile ilişkilendirilmiştir. Aday gen çalışmalarında ve yeni nesil sekanslama yöntemleri ile gerçekleştirilen multiomik analizlerde COMT, DISC1, NRG1, AKT3, DOC2A, GNL3, NRGN, SNX19, SRA1, GAD1, GRM3, ErbB4, BDNF, KMT2F, DRD2, DRD3 ve DRD4 gibi genlerdeki sekans varyantlarının fonksiyonel özelliklerine göre gen ekspresyonlarını ve regülasyonlarını etkileyerek şizofreninin moleküler etiolojisinde etkin dopaminerjik ve glutamaterjik sistemlerinde disregülasyonlara yol açtıkları bilinmektedir (Zhang ve ark. 2022, Kato ve ark. 2023, Yao ve ark. 2023). Bununla beraber şizofreni gelişiminde inflamasyon ve immün faktörlerin etkisi Knudson hipotezi ile açıklanmış, genetik yatkınlığın ve nörogelişim sırasındaki immünolojik değişiklikler gibi çevresel faktörlerin kombinasyonunun, bireyi ikinci bir uyarana karşı hassaslaştırarak şizofreni benzeri hastalığın gelişmesine neden olabileceği öne sürülmüştür (Sotelo-Ramírez ve ark. 2023). Şizofreni hastalarının bir kısmında farklı veya eksik immün yapılarının olduğu raporlanmıştır (Morozova ve ark. 2021, Liu ve ark. 2022, Sotelo-Ramírez ve ark. 2023). İmmün cevapla ilişkili farklılıkların çevresel etmenlerle etkileşim halinde epigenetik değişikliklere yol açarak şizofreni riski ile ilişkilendirilebileceği fikri araştırmacılar için son yıllarda ilgi çekici bir araştırma konusu olmuştur ve bu sebeple şizofreni ile ilişkili epigenetik biyobelirteçlerin belirlenmesi yönünde çalışmalara yoğunlaşmıştır. Bu yönde yapılan çalışmalarda epigenetik değişikliklerin de şizofreni gelişim riskini arttırdığı ve hastalık yönetimi için önemli risk faktörleri olabileceği gösterilmiştir. Biyoteknoloji alanındaki ve omik araştırma yöntemlerindeki gelişmelere rağmen şizofreni etiolojisinde belirsizlikler hala devam etmektedir. Bu yönde gerçekleştirilecek özgün çalışmalar yeni tanı ve tedavi yaklaşımları geliştirilmesinde oldukça önemlidir.

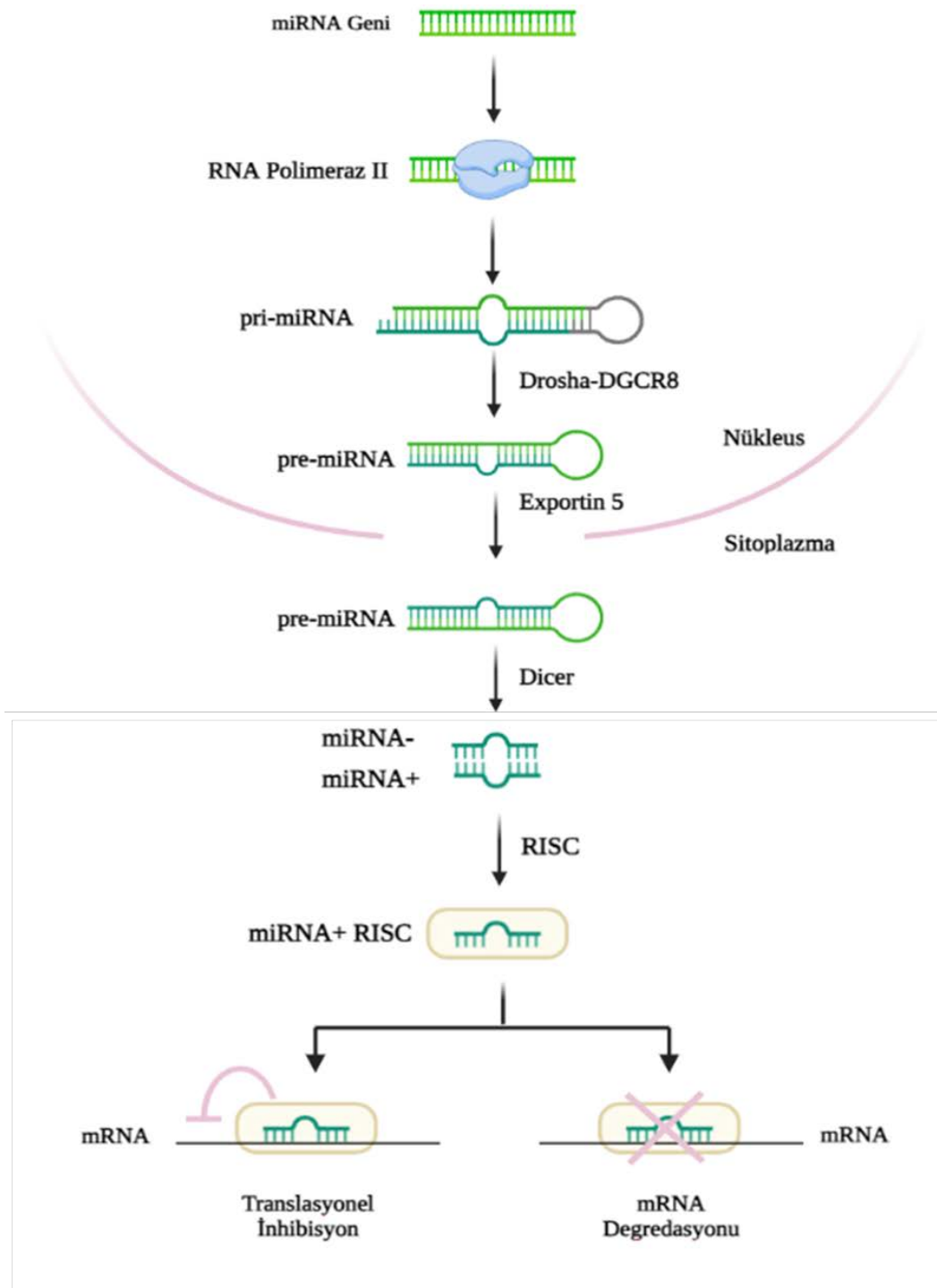
Şizofreni hastalığında bireylerin beyinde patofizyolojik farklılıklar oluşmaktadır. Beyindeki bu farklılıkları tespit etmek için beyin dokusundan örnek alıp işlem yapmak çok zorlu bir süreçtir. Dolayısıyla beyindeki bu farklılıkların erken evrede ve hassas tespitinde kullanılacak biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Şizofreni gelişimi ile ilişkili beyin dokusunda meydana gelen moleküler değişimler serobrospinal sıvı (beyin omurilik sıvısı, BOS) analizleri ile araştırılabilir olsa da bu yöntem de invaziv ve zordur. Bu kapsamda son yıllarda klinikte rutin olarak kullanılacak kan ve tükürük gibi vücut sıvılarından minimal invaziv ya da invaziv olmayan yöntemlerle tespit edilebilen, güvenilir ve hassas moleküler biyobelirteçler araştırılmaya başlanmıştır. Literatürde belirlenen biyobelirteçler şizofreninin genetik etiolojisi hakkında umut verici sonuçlar ortaya koysa da klinik heterojenlik, örneklemelerdeki farklılıklar ve çalışma yöntemlerindeki sınırlılık sebebiyle bu alanda daha fazla araştırılma yapılması gerekmektedir.

Bu kapsamda, şizofreni için biyobelirteç potansiyeli olan mikroRNA'ların (miRNA'ların) tespiti için yoğun araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışma ile son yıllarda oldukça önemli bir araştırma konusu olan miRNA'ların şizofreni etiolojisindeki rollerini derleyerek, bu alanda son 10 yılda (2014-2023 yılları arası) gerçekleştirilen çalışmalardaki metodolojiler karşılaştırılarak araştırmacılara biyobelirteç potansiyeli yüksek miRNA'ların sunulması hedeflenmiştir. Bu derlemede 2014 yılından başlayarak Aralık 2023'e kadar PubMed veri tabanında "schizophrenia" ve "miRNA" anahtar kelimeleri kullanılarak elde edilen yayınlar kullanılmıştır. Çalışmalarda kullanılan örnek türleri postmortem beyin dokusu, vücut sıvısı olarak ayrılmış ve in silico çalışmaların sonuçları da dahil edilerek farklı araştırmalarda valide edilen miRNA'lar belirlenmiştir. MiRNA

araştırmalarındaki örnek seçiminin önemini vurgulamak amacıyla gerçekleştirilen derlememiz ile şizofreni patolojisinde beyin dokusunda gerçekleşen moleküler düzeydeki değişiklikleri yansıtan miRNA profillerinin önceliklendirilerek kapsamlı bir şekilde araştırılması açısından yeni bir bakış açısı sunulması hedeflenmiştir.

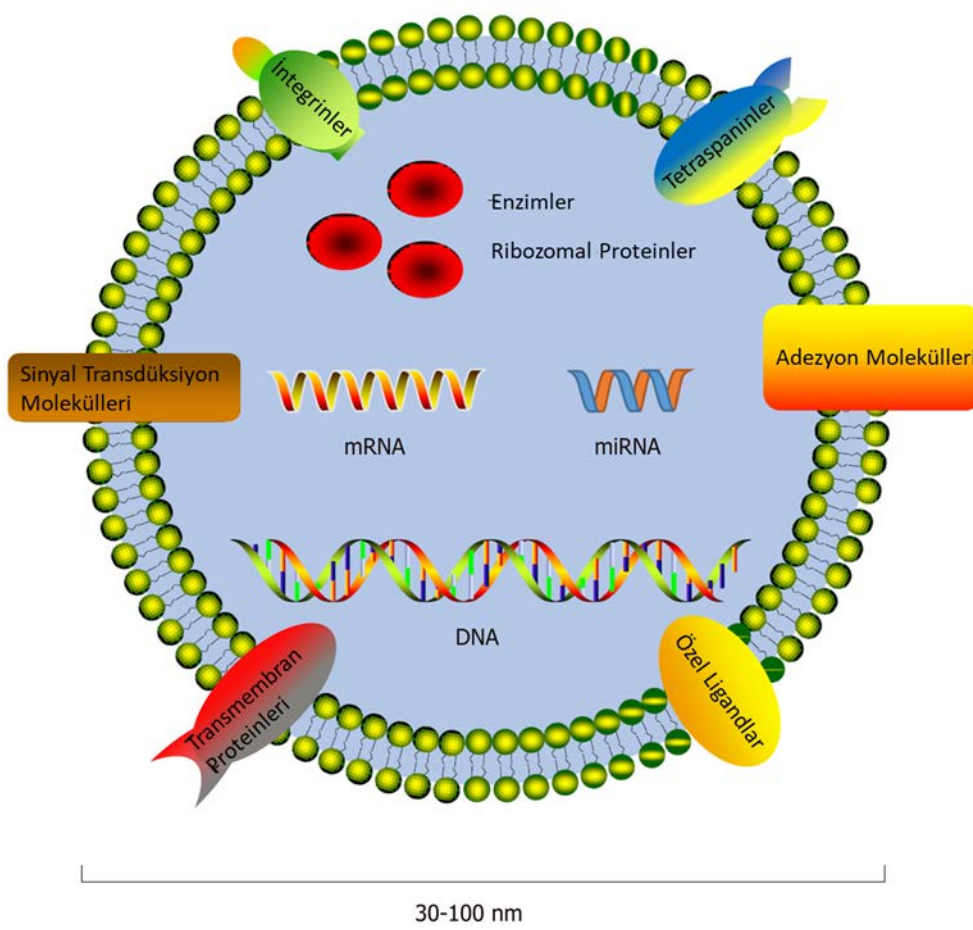
MiRNA'lar ve Şizofreni

MiRNA'lar gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzenlenmesinde etkin, küçük kodlama yapmayan 20-24 nükleotid uzunluğunda RNA dizileridir. Hücre çekirdeğinde miRNA genlerinden RNA polimeraz II aracılığı ile oluşan saç tokası şeklinde pri-miRNA'lar Drosha enzimi ile pre-miRNA'ya dönüşerek sitoplazmaya taşınırlar. Sitoplazmaya geçen pre-miRNA Dicer enziminin endonükleaz fonksiyonu ile kısa RNA moleküllerine dönüşerek RNA-tetikli sessizleştirme kompleksleri (RISC) ile etkileşime girerler (Şekil 1).



Şekil 1. miRNA biyogenezi (Jafri ve ark. 2019)

Hedef mesajcı RNA (mRNA) dizilerine bağlanan miRNA'lar gen ekspresyonunu modüle ederler ve transkripsiyonu baskılama potansiyelleri vardır. Bu açıdan miRNA aracılı gen regülasyonundaki değişiklikler birçok patolojik durumla ilişkilendirilmiş ve hastalıklarla ilişkili miRNA profillerinin belirlenmesi hastalık etiyojisi için önemli moleküler networklerin aydınlatılmasına önemli katkı sağlamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarla miRNA'ların şizofreni patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğu ortaya konulmuş fakat çalışmaların metodolojisi ve örnek grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklı kısıtlamalar sebebiyle henüz şizofreni tanı ve tedavisinde biyobelirteç olarak kullanılabilir bir miRNA profili belirlenememiştir. Bugüne kadar beyinde eksprese edilen birçok miRNA tespit edilmiştir ve bu miRNA'ların nöronal gelişim ve sinaptik plastisiteyi düzenledikleri bilinmektedir (Zhang ve ark. 2023). Bu alanda gerçekleştirilen çalışmalar beyindeki miRNA ile ilişkili değişikliklerin sıklıkla davranışsal değişikliklere dönüştüğünü göstermektedir (Roy ve ark. 2020, Han ve ark. 2023). DiGeorge sendromu kritik bölge geni 8 (DGCR8) 22q11.2 delesyonunun rolü, genellikle şizofreninin gelişme olasılığının daha yüksek olmasıyla bağlantılı olan miRNA regülasyonundaki düzensizlik için iyi bir örnek olarak gösterilmiştir (Lim ve ark. 2023). Bununla beraber minimal invaziv yöntemle tespit edilebilen periferik kanda bulunan miRNA'ların şizofreni teşhisinde ve ilerlemesinde önemli rollerinin olduğu raporlanmıştır (Grosu ve ark. 2023). Son yıllardaki çalışmalarda dolaşımdaki miRNA ekspresyon seviyesi değişikliklerinin, nöropsikiyatrik bozukluğu olan hastalardaki nöronal dokulardaki değişiklikler ile korele olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, hastalığın hem prognozu hem de tanısı için biyobelirteç olarak kabul edilecek bir biyomolekülün önemini ifade etmektedir. Bu sebeple miRNA'lar, beyin işleyişinin hemen hemen her yönünü epigenetik olarak etkileme yeteneklerinden dolayı yakın zamanda büyük ilgi görmüştür. MiRNA'lar, gen ekspresyonunun negatif regülasyonu ve ligandlar olarak hücre reseptörleri ile etkileşim yoluyla hücreleri etkileyebilen eksozomların fonksiyonel elemanları olarak kabul edilirler (Şekil 2).



Şekil 2. Eksozom yapısı (Lv ve ark. 2020'den uyarlanmıştır)

Goldie ve arkadaşlarının (2014) gerçekleştirdikleri çalışma sonucunda, kültürlenmiş insan nöronlarının potasyum iyonu ile indüklenen depolarizasyon ile birlikte miRNA içeriklerinin hücresel ve hücre altı yapılarında değiştiği görülmüştür. Depolarizasyon ile ilişkili değişimlerin; nöronlar tarafından salgılanan, içeriğinde sinaptik bir protein olan MAP1b'yi ve miRNA'ları bulunduran eksozomların etkisiyle gerçekleştiğini göstermiştir. Bu

bulgular, sinaptik disfonksiyonun tipik olarak nöropsikiyatrik bozuklukları karakterize etmesinden dolayı nöropsikiyatrik bozukluklarda miRNA salınımının ve fonksiyonunun bozulabileceğini göstermektedir. MiRNA düzensizliğindeki heterojenlik şizofreni semptomlarının heterojenliğine katkıda bulunabilir. Bununla beraber mevcut bilgiler ile miRNA düzensizliğinin hastalık başlangıcına katkıda bulunduğu kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.

Diğer bir yandan araştırmalar miRNA'ların beyin olgunlaşmasının tüm aşamalarında oldukça dinamik olduğunu ve şizofreni başlangıcında yer alan gelişimsel süreçler için gerekli olduğunu göstermektedir (Thomas ve Zakharenko, 2021). Bazı eksikliklere ve zorluklara rağmen miRNA araştırmasının dayanağı güçlüdür ve nöropsikiyatrik bozukluklar alanında biyobelirteçlerin geliştirilmesinde önemli bir potansiyele sahiptir. Bunlardan en önemlileri, küçük boyutları nedeniyle kan beyin bariyerini geçebilmeleri ve bir biyosıvı içinde - özellikle de kanda- stabil kalabilmeleridir. Ayrıca, miRNA'ların minimal invaziv biyobelirteçler olarak vücut sıvılarından tespiti, numunelerin toplanması, işlenmesi ve saklanması standart laboratuvar koşullarında nispeten daha kolaydır (Roy ve ark. 2020).

Bu derlemede literatürde bulunan çalışmalarda incelenen miRNA'lar toparlanmış ve çalışmalar kullanılan örnek tipine (vücut sıvıları, ölüm sonrası beyin dokusu ve in silico) göre gruplandırılmıştır. Gruplandırma sonrası grup kesişimleri incelenmiştir; vücut sıvıları ve postmortem beyin dokusunun kesişiminde bulunan 1 miRNA (miR-223), vücut sıvısı ve in silico çalışmalarının kesişiminde bulunan 6 miRNA (miR-22-3p, miR-423-5p, miR-9-5p, miR-137, miR-181b-5p, miR-21), beyin dokusu ve in silico çalışmalarının kesişiminde bulunan 1 miRNA (miR-132-3p) ve üç grupta da ortak olan miR-124-3p, miR-34a-5p ve miR-16-5p tespit edilmiştir (Şekil 3). Üç grubun kesişiminde bulunan bu miRNA'lar daha detaylı olarak incelenmiştir .

miR-124-3p

Literatür taramamızda miR-124-3p'nin vücut sıvıları ve beyin dokusunda eksprese olarak şizofreni tanı ve tedavisinde aday bir biyobelirteç potansiyeli olduğuna dair veriler elde edilmiştir (Tablo 1-3). Şizofreni hastalarında miRNA ve transkripsiyon faktörlerinin şizofreni patofizyolojisinde önemli olan yollarda co-regülasyonun incelendiği bir çalışmada, miR-124-3p'nin erken büyüme yanıtı proteini 1 (EGR1) ve dolaylı yolda SKI Like Proto-Oncogene (SKIL) geninin ekspresyonunu etkilediği raporlanmıştır (Xu ve ark. 2016). Bahsedilen çalışmada, şizofreni hastalarından tedavi öncesi alınan örneklerde miR-124-3p yukarı regüle iken EDR1 ve SKIL'in ekspresyon seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür (Xu ve ark. 2016). Tüm hastalar oral ikinci nesil veya atipik antipsikotiklerden (SGA) biriyle tedavi edilerek 12 haftalık ilaç tedavisi süresince takip edilmiştir (Xu ve ark. 2016). Tedavi öncesi ve sonrası Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) kıyaslandığında %25'ten fazla klinik iyileşme ve miR-124-3p miktarında azalma gerçekleşirken EGR1 ve SKIL ekspresyonunda artış görülmüştür (Xu ve ark. 2016).

Gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise hücre düzeyinde olgunlaşmayı, hayatta kalmayı, difüzyonu ve sinaptik işlevlerde görevi bulunan Beyin-türevli nörotrofik faktör (BDNF) geni, tedavi görmeyen şizofreni hastalarında incelenmiştir (Fu ve ark. 2022). BDNF, şizofreni hastalarında kontrollere kıyasla düşük ekspresyon gösterirken miR-124-3p'nin ekspresyonu kontrollere kıyasla 2 kat yüksek olduğu görülmüştür (Fu ve ark. 2022). Tedavinin başlangıcından 12 hafta sonra alınan kan örneklerinden gerçekleştirilen ekspresyon analizleri tedavi öncesiyle kıyaslandığında BDNF ekspresyonunun 3,5 katı arttığı, miR-124-3p seviyesinin ise düştüğü gözlemlenmiştir (Fu ve ark. 2022). Sabaie ve arkadaşları (2022b) gerçekleştirdikleri bir biyoinformatik çalışmada ise şizofreni hastaları ve kontrollerin ölüm sonrasında beyin Brodman Bölgesi 10 (BA10) bölgesinden alınmış örnekler ile gerçekleştirilmiş mikroarray data seti (GSE17612) kullanılarak şizofreni ile ilişkili rakip endojen RNA (ceRNA) gruplarının keşfi hedeflemiştir. Çalışma sonucunda kontrol ve şizofreni hastaları arasında farklı eksprese olan 8 mRNA (EGR1, ETV1, DUSP6, PLOD2, CD93, SERPINB9, ANGPTL4, TGFB2), 2 uzun kodlanmayan RNA (lncRNA) (PEG3-AS1, MIR570HG) ve 7 miRNA (hsa-miR-124-3p, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-191-5p, hsa-miR-26a-5p, hsa-miR-29a-3p, hsa-miR-29b-3p) gözlemlenmiştir (Sabaie ve ark. 2022b).

MiR-124-3p, nöronal farklılaşmayı etkileyen, nörogenezde fonksiyonel olan ve beyinde bol miktarda eksprese edilen miRNA aracılı nöroplastisitede etkin, önemli bir düzenleyicidir (Martins ve ark. 2021, Cheng ve ark. 2009, Zhang ve ark. 2023, Namkung ve ark. 2023). İncelediğimiz literatür taramasına ek olarak son yıllardaki çalışmalarda miR-124'ün nöron migrasyonu, nöral kök hücre farklılaşması, proliferasyonu ve hücre apoptozisile ilişkili hücrel süreçlerde rol alması nedeniyle merkezi sinir sistemi ve beyin hastalıklarının klinik uygulamalarında potansiyel bir terapötik hedef olarak önerilmektedir (Zhang ve ark. 2023). Ayrıca, güncel bir çalışmada farelerde tirozin yardımıyla tirozin-protein fosfataz reseptör olmayan tip 1 (PTPN1) ekspresyonunu düzenlediği ve erkek farelerde testis gelişiminde etkisi olduğu raporlanmıştır (Luo ve ark. 2024).

miR-34a-5p

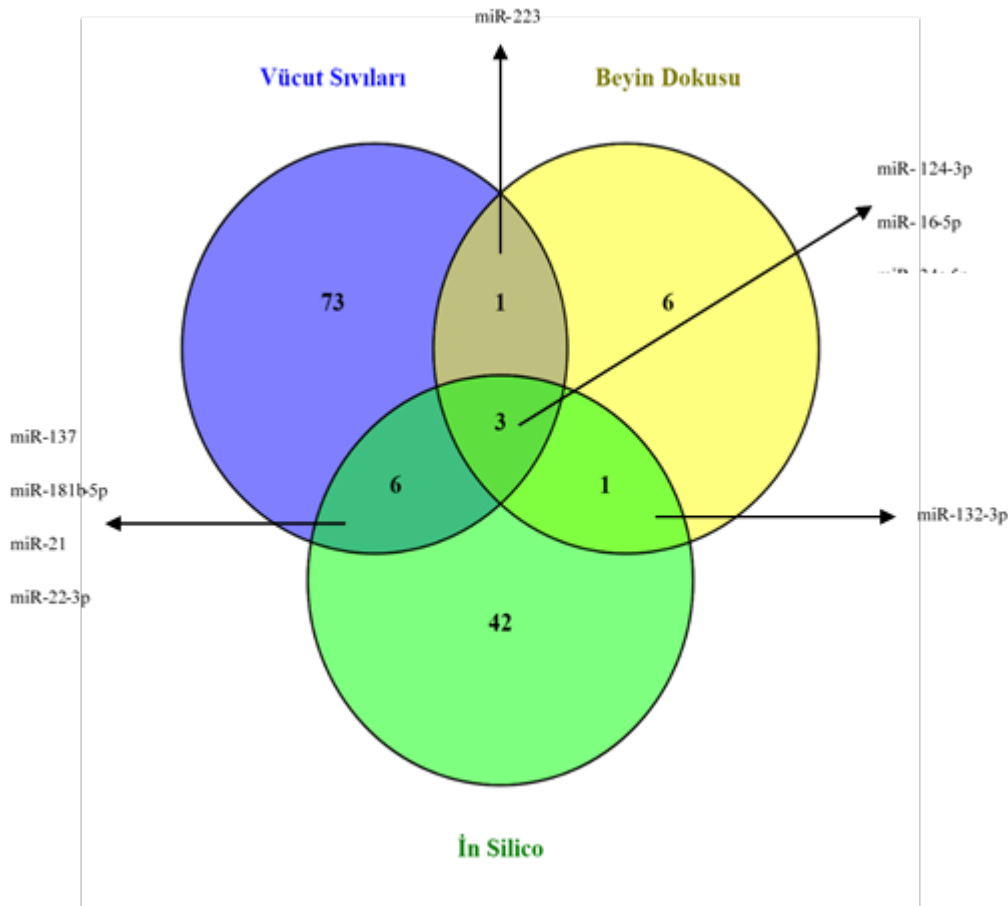
MiR-34a-5p, yaptığımız literatür taramasına göre vücut sıvıları, doku örnekleri ve in silico araçlar kullanılarak yapılan araştırmalarda şizofreni ile ilişkilendirilmiş önemli miRNA'lardan biridir (Şekil 3, Tablo 1 ve Tablo 3). Lai ve arkadaşları (2016) tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise, 48 şizofreni hastasının ve 37 sağlıklı kontrolün kan örnekleri, 25 şizofreni hastasının ve 27 sağlıklı kontrolün ölüm sonrası beyin Brodmann bölge 46 (BA46) ve caudate putamen bölgelerinden alınan örnekler kullanılarak kandan, aralarında miR-34a-5p'nin bulunduğu 7, beyin dokusundan 2 (miR-34a-5p ve miR-548d) miRNA'nın ekspresyon seviyesi incelenmiştir. Çalışma sonucunda şizofreni hastalarının kanında kontrollere kıyasla yaklaşık 2 kat daha fazla miR-34a-5p ekspresyon seviyesi tespit edilmiştir (Lai ve ark. 2016). Ayrıca, BA46 bölgesinden alınan örneklerde uzun semptom süreli şizofreni hastaları, kısa semptom süreli şizofreni hastaları ile kıyaslandığında miR-34a-5p miktarında artış olduğu görülmüştür (Lai ve ark. 2016). Bununla beraber BA46 ve caudate putamen dokularından alınan örneklerde gerçekleştirilen analizler sonrası sağlıklı kontrollere kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlılık görülmemiştir (Lai ve ark. 2016). Yapılan bir başka çalışmada ise şizofreni için miRNA'ların tanısıl değerini incelemek amacıyla bir meta-analiz gerçekleştirilmişlerdir (Liu ve ark. 2017b). Ayrıca, meta-analiz sonucundan elde edilen bulguları doğrulamak için de 39 hasta ve 50 sağlıklı birey kullanılarak validasyon gerçekleştirilmiştir (Liu ve ark. 2017b). İncelenen çalışmada aralarında miR-34a-5p'nin de bulunduğu 6 miRNA'nın ekspresyon seviyelerinde, hastalar ve kontroller arasında önemli ölçüde farklılık olduğu raporlanmıştır (Liu ve ark. 2017b). 2019 yılında He ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, miRNA'ların şizofreni için tanısıl potansiyelini araştırmak için aralarında miR-34a-5p'nin de bulunduğu 14 aday miRNA seçilmiş ve 40 şizofreni hastası ve 40 sağlıklı kontrolün serum örneklerinde miRNA ekspresyonları qRT-PCR yöntemi ile incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda abnormal olarak eksprese edilen üç miRNA (miR-34a-5p, miR-432-5p ve miR-449a) tanımlanmıştır (He ve ark. 2019). 2021 yılında Sabaie ve arkadaşlarının yaptığı biyoinformatik çalışmada şizofreni hastalarının postmortem doku ve kan örneklerinde gerçekleştirilmiş mikroarray verileri tekrardan analiz edilerek veri setlerinde ortak diferansiyel olarak farklı eksprese olan mRNA'lar (DEmRNA) ve lncRNA'lar (DElncRNA) tespit edilmiştir. Belirlenen DEmRNA ve DElncRNA'lar kullanılarak ceRNA ağı kurularak miRNA etkileşimleri belirlenmiştir. Analiz sonucunda, miR-34a-5p'nin farklı beyin bölgelerinde (Brodmann bölgesi, hipokampus ve striatum) yukarı regülasyon gözlenen birden fazla ceRNA ekseni ile etkileşimde olabileceği raporlanmıştır (Sabaie ve ark. 2021b). Sabaie ve arkadaşlarının (2021a) yaptığı başka bir çalışmada ise şizofreni hastalığında rol oynayan moleküler süreçleri daha iyi anlamak için şizofreni hastalarının koku alma epiteli örneklerinde ceRNA gruplarında rolünü tanımlamak amacıyla in silico analizler gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda miR-34a-5p'nin şizofreni patogenezinde rol oynadığı 2 farklı ceRNA ağı raporlanmıştır (Sabaie ve ark. 2021a). Gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise 25 şizofreni hastası ve 13 sağlıklı kontrolden alınan kan örneklerinde elde edilen plazma ve periferik kan mononükleer hücre örneklerinden 9 farklı miRNA'nın (hsa-miR-7, hsa-miR-30e, hsa-miR-34a, hsa-miR-132, hsa-miR-195, hsa-miR-212, hsa-miR-346, hsa-miR-432 ve hsa-miR-181b) ekspresyon seviyeleri incelenmiştir (Sun ve ark., 2015). İncelenen 9 miRNA'dan plazmada 4 farklı miRNA (miR-132, miR-195, miR-30e, miR-7), periferik kan mononükleer hücrelerinde ise 3 farklı miRNA (miR-212, miR-30e, miR-34a) sağlıklı grup ve şizofreni hastaları arasında anlamlı derecede farklı ekspresyon göstermişlerdir (Sun ve ark., 2015). İncelenen miRNA'lardan miR-132, miR-195, miR-30e ve miR-7 şizofreni hastalarının plazmalarında sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak yüksek bulunurken, periferik kan mononükleer hücrelerinde ise miR-212, miR-34a ve miR-30e'nin yukarı regüle olduğu raporlanmıştır (Sun ve ark., 2015). Ek olarak, son yıllarda miR-34a-5p'in, Huntington hastalığı, rahim ağzı kanseri ve prostat kanseri gibi hastalıklarda da etkin rol oynadığı raporlanmıştır (Jiang ve ark. 2021, Wen ve ark. 2022b, Hart ve ark. 2023).

miR-16-5p

Son yıllarda miR-16-5p farklı kanser türleri için potansiyel biyobelirteç adayı olarak önerilmesinin yanında literatür taramamıza göre şizofreni gelişimi için de önemli bir role sahip olabileceği düşünülmektedir (Wang ve ark. 2021, Peng ve ark. 2022, Zanjirband ve ark. 2023) (Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3). Kimoto ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada, 62 şizofreni hastası ve 62 sağlıklı kontrolün postmortem beyin dokusu kullanılarak miR-16 ve G protein Sinyalizasyon Düzenleyicisi 4'ün (RGS4) ilişkisi incelenmiştir. Yapılan analizler sonucunda miR-16 seviyesinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla %14,7 oranında daha yüksek olduğu, RGS4 ekspresyonunun ve protein seviyesinin ise şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla düşük miktarda bulunduğu görülmüştür (Kimoto ve ark. 2016). Yakın tarihte gerçekleştirilmiş bir çalışmada 10 şizofreni hastası ve 8 sağlıklı kontrol kullanılarak RNA sekanslama gerçekleştirilmiştir (Huang ve ark. 2023). Çalışma gruplarına 13 yaşından küçük, herhangi bir başka psikolojik ve gelişimsel bozukluğa sahip

olmayan (otizm spektrum bozuklukları, zihinsel engellilik vb.) erken yaşta ortaya çıkan şizofreni hastaları ve bu hastalarla yaş ve cinsiyet bakımından uyum gösteren sağlıklı kişiler dahil edilmiştir (Huang ve ark. 2023). Gerçekleştirilen çalışma sonucunda şizofreni hastalarının kanında sağlıklı kontrollere kıyasla miR-16-5p seviyesinde artış olduğu ve bu artışın 4 farklı dairesel RNA (circRNA)'nın ekspresyon seviyesini düşürdüğü raporlanmıştır (Huang ve ark. 2023). Gerçekleştirilen in silico bir çalışmada ise 4 mikroarray data seti (GSE18312, GSE27383, GSE54913 ve GSE38485) ve toplam 192 şizofreni hastası ve 170 normal kontrol kullanılarak şizofreni ile ilişkili potansiyel biyobelirteç adayları araştırılmıştır (Xie ve ark. 2022). Çalışmanın sonucunda şizofreni hastaları ve kontroller arasında farklı miktarlarda bulunan, şizofreni tanısında biyobelirteç olarak kullanılabilir ve aralarında miR-16-5p'nin de bulunduğu 4 miRNA tespit edilmiştir (Xie ve ark. 2022). Asadi ve arkadaşlarının 2022 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada ise ilaç kullanmayan ve şizofreni riskini yükselten 22q11.2 delesyon sendromu bulunmayan 50 şizofreni hastası ve 50 sağlıklı kontrol örneği kullanılarak, BDNF regülatörü olduğu bilinen TTP (tristetraprolin) proteini ve miR-16-5p seviyelerinin şizofreni ile ilişkisi incelenmiştir. Gerçekleştirilen çalışma sonucunda miR-16-5p ekspresyon seviyesinde hasta ve kontroller arasında anlamlı bir değişiklik bulunamamış iken TTP ekspresyon değerlerinin hastalarda sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek seviyede olduğu raporlanmıştır (Asadi ve ark. 2022).

Bununla beraber literatürde miR-16-5p'nin rahim ağzı kanseri, hepatoselüler karsinom ve fibrotik hastalıklar gibi hastalıklarda da rol oynadığı gözlemlenmiştir (Ding ve ark. 2020, Bashir ve ark. 2020, Wen ve ark. 2022a). MiR-16, literatürde tümör supresör rolü ile oldukça araştırılmış olsa da nöropsikiyatrik hastalıklardaki rolü son yıllarda ilgi çekici hale gelmiştir. Son yıllarda gerçekleştirilen araştırmalarda miR-16'nın nöron farklılaşmasında önemli bir düzenleyici olduğu öne sürülmektedir (Schlichtholz 2022). Literatürde umut verici sonuçlar olsa da miR-16'nın şizofreni hastalığındaki rolü henüz tam olarak aydınlatılmamıştır ve aday hedef genleri ile beraber bu miRNA'nın şizofreni hastalığındaki fonksiyonel önemi açısından kapsamlı incelenmesi bu alandaki boşluğa veri sunma potansiyelindedir.



Şekil 3. Derlemede incelenen miRNA'ların venn diyagramı

miR-223

MiR-223, gerçekleştirdiğimiz literatür taraması sonucunda elde ettiğimiz vücut sıvıları ve ölüm sonrası beyin

dokusu kullanılarak yapılan miRNA çalışmaları gruplarının ikisinde de anlamlı bulunan dört miRNA'dan biridir (Şekil 3, Tablo 1-2). Amoah ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan bir çalışmada 29 şizofreni hastası, 26 bipolar bozukluk hastası ve 25 sağlıklı kontrol kullanılarak ölüm sonrası beyin dokusundan total RNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir ve aralarında miR-223'ünde bulunduğu 8 farklı miRNA'nın ekspresyon seviyeleri incelenmiştir. Gerçekleştirilen analizler sonucunda hastaların orbitofrontal kortekslerinden ölüm sonrası alınan örneklerde miR-223 seviyesinde kontrollere kıyasla ekspresyonun artmış ve hedef genleri arasında bulunan glutamat iyonotropik reseptör NMDA tipi alt birim 2B (GRIN2B) ve glutamat iyonotropik reseptör AMPA tipi alt birim 2 (GRIA2)'nin ekspresyonunun düşmüş olduğu görülmüştür (Amoah ve ark. 2020). Gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise 21 şizofreni hastası ve 21 sağlıklı kontrolün kan örnekleri kullanılarak miRNA mikroarray analizi gerçekleştirilmiş ve ardından 2 miRNA validasyon için seçilmiştir (Zhao ve ark. 2019). Mikroarray sonuçlarında miR-223'ünde bulunduğu 21 miRNA'nın sağlıklı örnek grubuna kıyasla hasta grupta yukarı regüle olduğu görülmüştür (Zhao ve ark. 2019). Validasyon aşamasında şizofreni hastalarında miR-223'ün sağlıklı kontrollere kıyasla 2 kat artmış olduğu ve inositol polifosfat-5-fosfat B (INPP5B), SKIL ve spektrin tekrarı içeren nükleer zarf proteini 1 (SYNE1) genlerini hedef aldığı raporlanmıştır (Zhao ve ark. 2019). Mir-223 çalışmaları incelendiğinde, karaciğer hastalıklarında, enfeksiyöz bozukluklarda ve kardiyovasküler hastalıklarda da rol oynadığı gözlemlenmiştir (Yuan ve ark. 2021, Zhang ve ark. 2021, Gu ve ark. 2022).

Tablo 1. Vücut sıvılarıyla gerçekleştirilen çalışmalarda anlamlı bulunan miRNA'lar

miRNA ID	Referans	Vücut Sıvısı
let-7	Geaghan ve ark. 2019	Tam Kan
let-7a-5p	Long ve ark. 2022, Huang ve ark. 2023	Tam Kan
let-7d-3p	Jin ve ark. 2023	Tam Kan
let-7e	Sun ve ark. 2020	Tam Kan
let-7g-5p	Huang ve ark. 2023	Tam Kan
miR-107	Gallego ve ark. 2018	Serebrospinal sıvı
let-7i-5p	Huang ve ark. 2023	Tam Kan
miR-124-3p	Fu ve ark. 2022	Tam Kan
miR-125b-1-3p	Cattane ve ark. 2019	Tam Kan
miR-1262	You ve ark. 2020	Tam Kan
miR-1271-5p	Huang ve ark. 2023, Geaghan ve ark. 2019	Tam Kan
miR-1273d	Fan ve ark. 2015	Tam Kan
miR-1303	Fan ve ark. 2015	Tam Kan
miR-132	Yu ve ark. 2015, Sun ve ark. 2015	Tam Kan
miR-134	Yu ve ark. 2015	Tam Kan
miR-137	Peng ve ark. 2023, Khadimallah ve ark. 2022, Chen ve ark. 2021a, Ma ve ark. 2018, Liu ve ark. 2017b	Tam Kan, Plazma
miR-141-3p	Yao ve ark. 2023	Tam Kan
miR-144-5p	Gallego ve ark. 2018	Plazma
miR-146a	İbrahim ve ark. 2020	Tam Kan
miR-148b-3p	Wu ve ark. 2020	Tam Kan
miR-155-5p	Long ve ark. 2022	Tam Kan
miR-16-5p	Huang ve ark. 2023, Asadi ve ark. 2022	Tam Kan
miR-181b	Song ve ark. 2014, Sun ve ark. 2015, Ma ve ark. 2018	Tam Kan, Plazma
miR-181b-5p	Gou ve ark. 2021, Liu ve ark. 2017b, Alacam ve ark. 2016	Tam Kan, Plazma
miR-1827	Davarinejad ve ark. 2022	Tam Kan
miR-185-5p	Sabaie ve ark. 2022a	Tam Kan
miR-18a-5p	Huang ve ark. 2023	Tam Kan
miR-195	Sun ve ark. 2015, Pan ve ark. 2021, Huang ve ark. 2020b	Tam Kan, Plazma
miR-195-5p	Alacam ve ark. 2016	Plazma
miR-19b	Horai ve ark. 2020	Tam Kan
miR-203a-3p	Tsoporis ve ark. 2022	Tam Kan
miR-206	Du ve ark. 2019	Tam Kan
miR-204-5p	Gallego ve ark. 2018	Plazma
miR-21	Chen ve ark. 2016, Fan ve ark. 2015, Liu ve ark. 2017b	Tam Kan
miR-212	Sun ve ark. 2015	Tam Kan
miR-218-5p	You ve ark. 2020	Tam Kan
miR-221-5p	Geaghan ve ark. 2019	Tam Kan
miR-223	Zhao ve ark. 2019	Plazma
miR-22-3p	Ma ve ark. 2018	Tam Kan
miR-23a-3p	Jin ve ark. 2023	Tam Kan
miR-26a	Shafiee-Tam Kandjani ve ark. 2023	Plazma

Tablo 1. Vücut sıvılarıyla gerçekleştirilen çalışmalarda anlamlı bulunan miRNA'lar		
miRNA ID	Referans	Vücut Sıvısı
miR-301a-3p	Alacam ve ark. 2016	Plazma
miRNA ID	Referans	Vücut Sıvısı
miR-3064-5p	Fan ve ark. 2015	Tam Kan
miR-30a-5p	Liu ve ark. 2017a	Tam Kan
miR-30b-5p	Huang ve ark. 2023	Tam Kan
miR-30e	Sun ve ark. 2015, Song ve ark. 2014	Tam Kan, Plazma
miR-30e-3p	Jin ve ark. 2023	Tam Kan
miR-3131	Fan ve ark. 2015	Tam Kan
miR-320a-3p	Wang ve ark. 2019	Serum
miR-320b	Wang ve ark. 2019	Serum
miR-339-5p	Birdi ve ark. 2023	Tam Kan
miR-346	Liu ve ark. 2017b, Sun ve ark. 2015	Tam Kan
miR-34a-5p	He ve ark. 2019, Liu ve ark. 2017b, Lai ve ark. 2016, Song ve ark. 2014, Sun ve ark. 2015	Tam Kan, Plazma
miR-34b	Chen ve ark. 2021a	Plazma
miR-34c	Chen ve ark. 2021a	Plazma
miR-3653-3p	Zhao ve ark. 2023	Tam Kan
miR-375	Gallego ve ark. 2018	Plazma
miR-3687	Fan ve ark. 2015	Tam Kan
miR-423-5p	Gallego ve ark. 2018	Plazma
miR-432-5p	He ve ark. 2019, Sun ve ark. 2015, Yu ve ark. 2015	Tam Kan, Plazma
miR-4428	Fan ve ark. 2015	Tam Kan
miR-4429	Davarinejad ve ark. 2022	Tam Kan
miR-4467	Jin ve ark. 2022	Tam Kan
miR-451a	Gallego ve ark. 2018	Serebrospinal sıvı
miR-449a	He ve ark. 2019	Plazma
miR-4725-3p	Fan ve ark. 2015	Tam Kan
miR-4732-3p	Jin ve ark. 2023	Tam Kan
miR-484	Bradshaw ve ark. 2017	Tam Kan
miR-485	Guo ve ark. 2019	Tam Kan
miR-5096	Fan ve ark. 2015	Tam Kan
miR-574-5p	Davarinejad ve ark. 2022	Tam Kan
miR-654-3p	Huang ve ark. 2023	Tam Kan
miR-6734-5p	Gallego ve ark. 2018	Plazma
miR-675-3p	Funahashi ve ark. 2023	Plazma
miR-7	Song ve ark. 2014, Sun ve ark. 2015	Tam Kan, Plazma
miR-769-5p	Gallego ve ark. 2018	Serebrospinal sıvı
miR-7110-5p	Ambrozová ve ark. 2023	Tam Kan
miR-92a-3p	Huang ve ark. 2023, Ma ve ark. 2018	Tam Kan
miR-942-5p	Gallego ve ark. 2018	Plazma
miR-939-5p	Jin ve ark. 2023	Tam Kan
miR-99b-3p	Gallego ve ark. 2018	Serebrospinal sıvı
miR-9-5p	Jin ve ark. 2022	Tam Kan
miR-let-7a-5p	Huang ve ark. 2023	Tam Kan

Tablo 2. Beyin dokusunda gerçekleştirilen çalışmalarda anlamlı bulunan miRNA'lar	
miRNA ID	Referans
miR-124-3p	Namkung ve ark. 2023
miR-132-3p	Johnstone ve ark. 2018
miR-16-5p	Kimoto ve ark. 2016
miR-219-2-3p	Smalheiser ve ark. 2014
miR-223	Amoah ve ark. 2020
miR-3162	Hu ve ark. 2019
miR-34a-5p	Lai ve ark. 2016
miR-4449	Maekawa ve ark. 2015
miR-508-3p	Smalheiser ve ark. 2014
miR-642	Smalheiser ve ark. 2014
miR-936	Panja ve ark. 2021, Hu ve ark. 2019

miR-9-5p

Gerçekleştirdiğimiz literatür taraması sonucunda oluşturulan gruplar arasından vücut sıvıları ve in silico analizler ile gerçekleştirilen çalışma gruplarının kesişiminde bulunan miRNA'lar arasında miR-9-5p de bulunmaktadır (Şekil 3, Tablo 1 ve Tablo 2). Sabaie ve arkadaşları (2021b) tarafından yapılan çalışmada, şizofreni hastalarına ve eşleştirilmiş kontrollere ait beyin dokusunda (GSE53987) ve periferik kandan elde edilen lenfoblastlarda (LB) (GSE73129) gerçekleştirilen mikroarray veri setleri kullanılmıştır. İlgili çalışmada araştırmacılar diferansiyel olarak ifade edilen mRNA'ları (DEmRNA'lar) ve lncRNA'ları (DElncRNA'lar) tanımlamayı ve lncRNA ile ilişkili bir ceRNA ağı oluşturmayı amaçlamışlardır (Sabaie ve ark. 2021b). Gerçekleştirilen analizler sonrasında miR-9-5p'nin şizofreni patofizyolojisinde önemli bir role sahip olabileceği düşünülen ve ceRNA hipotezini destekleyen miRNA'lar arasında olduğu tespit edilmiştir (Sabaie ve ark. 2021b). Gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise 35 ilk epizod şizofreni hastası ve 60 sağlıklı kontrolden alınan kan örneklerinden total RNA sekanslama gerçekleştirilmiştir (Jin ve ark. 2022). Şizofreni hastalarının kanında sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük miktarda miR-9-5p gözlemlenmiştir (Jin ve ark. 2022). Literatür taramamıza ek olarak miR-9-5p'nin mide kanseri, akciğer adenokarsinomu ve Alzheimer hastalığı gibi hastalıklarda da etkisi olduğu gözlemlenmiştir (Zhu ve ark. 2021, Chen ve ark. 2021b, Lv ve ark. 2022).

miR-137

Literatür taramamıza göre miR-137, şizofrenide en çok araştırılan miRNA'lardan biridir. Daha önce de bahsedilen Liu ve arkadaşlarının (2017b) gerçekleştirdikleri çalışmada meta-analiz sonrasında validasyon için seçilen miRNA'lardan olan miR-137'nin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda eksprese olduğu görülmüştür. Gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise 10 yetişkin yaşta ortaya çıkan şizofreni (AOS) hastası ve 10 sağlıklı kontrolden alınan kan örneklerinden izole edilen RNA'lar ile miRNA sekanslama gerçekleştirilmiştir (Ma ve ark. 2018). Sekanslama sonuçlarında miR-137'nin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere oranla %81 oranında daha yüksek miktarda bulunduğu görülmüştür (Ma ve ark. 2018). Chen ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada 104 erkekte ortaya çıkan şizofreni (EOS) hastası, 111 yetişkin yaşta ortaya çıkan şizofreni hastası, 30 EOS hastalarına birinci dereceden akrabalığı bulunan (REOS), 42 AOS hastalarına birinci dereceden akrabalığı olan (RAOS), 31 bipolar bozukluğa sahip ve 100 sağlıklı kişilerden alınan kan örneklerinden qRT-PCR metodu ile miRNA ekspresyon profillemesi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen verilerin analizi sonucunda EOS ve AOS hastalarında sağlıklı kontrole kıyasla daha yüksek miktarda miR-137 gözlemlenmiştir (Chen ve ark. 2021a). Khadimallah ve arkadaşları (2022) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise, miR-137 inhibitörü verilen farelerin beyin dokusunda oksidatif stresle ilişkili markerların miktarında azalma olduğu ve yüksek miktarda eksozomal miR-137'nin sitokrom c oksidaz alt birimi VIa polipeptit2 (COX6A2) miktarının düşmesine sebep olduğu raporlanmıştır (Khadimallah ve ark. 2022). Aynı çalışmada erken psikoz tanısı almış 138 hasta ve yaş, cinsiyet oranları bakımından hasta grubuna uyumlu 134 sağlıklı kontrolden alınan kan örnekleri ile redoks markerlarının ve eksozomal miR-137'nin miktar analizleri gerçekleştirilmiştir (Khadimallah ve ark. 2022). Elde edilen eksozomal COX6A2 seviyesine göre hastalar mitokondriyal işlev bozukluğuna göre 2 farklı gruba ayrılmıştır (Khadimallah ve ark. 2022). İki grupta da sağlıklı kontrole kıyasla yüksek miktarda eksozomal miR-137'ye rastlanırken hastalarda eksozomal COX6A2 seviyelerinde düşüklük tespit edilmiştir (Khadimallah ve ark. 2022). Yakın bir zamanda Peng ve arkadaşları (2023) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise 1004 şizofreni hastası ve 896 sağlıklı kontrolden alınan örnekler ile kanda miR-137 ve serum östradiol seviyeleri arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Çalışma bulgularında şizofreni hastalarının serum örneklerinde östradiol seviyelerinin düşük olduğu ve buna korele olarak kanda miR-137 ekspresyonunun aşağı regüle olduğu saptanmıştır. Bununla beraber gerçekleştirilen çalışma sonucunda östradiol'ün miR-137 ekspresyonunda artışa sebep olarak kadınlarda şizofreni için koruyucu etkisinin olabileceği belirtilmiştir (Peng ve ark. 2023). MiR-137 için yapılan literatür taramasında akciğer kanseri, akut serebral enfarktüsü ve rahim ağzı kanseri gibi hastalıklarda da rol aldığı gözlemlenmiştir (Tian ve ark. 2021, Gui ve ark. 2021, Luo ve ark. 2022).

miR-181b-5p

MiR-181b-5p, şizofreni yönetiminde kullanılabilecek invaziv olmayan bir biyobelirteç aday olmakla beraber bu konuda gerçekleştirilen çalışmalar yetersizdir (Tablo 1 ve Tablo 3). 2017 yılında Liu ve arkadaşları (2017) tarafından gerçekleştirilen bir meta-analizde farklı veri tabanlarından şizofreni hastalarında kan örnekleri kullanılarak yapılan Ocak 1990'dan Ekim 2016 yılı aralığındaki miRNA araştırmaları taranmıştır. Toplam incelenen 136 makaleden 6'sı daha detaylı analize alınmıştır (Liu ve ark. 2017b). Literatür taraması sonrasında

çinde miR-181b-5p'nin de bulunduğu 6 miRNA 39 şizofreni hastası ve 50 sağlıklı kontrolde validasyon için seçilmiştir (Liu ve ark. 2017b). Validasyon sonrasında miR-181b-5p'nin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek miktarda eksprese olduğu raporlanmıştır (Liu ve ark. 2017b).

Tablo 3. In-silico çalışmalar sonucunda anlamlı bulunan miRNA'lar

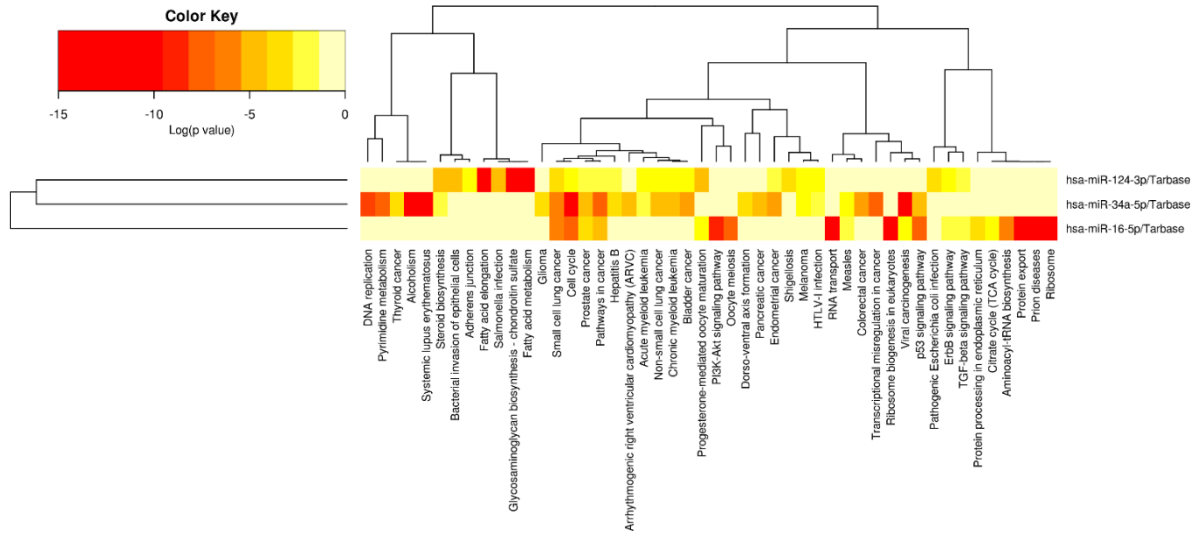
miRNA ID	Referans
miR-124-3p	Sabaie ve ark. 2022b, Sabaie ve ark. 2021b, Xu ve ark. 2016
miR-125a-5p	Ying ve ark. 2022
miR-125b-5p	Ying ve ark. 2022
miR-126-3p	Sabaie ve ark. 2021b
miR-126-5p	Sabaie ve ark. 2021b
miR-1299	Balasubramanian ve Vinod 2022
miR-132-3p	Sabaie ve ark. 2021b
miR-13-5a-1	Brum ve ark. 2021
miR-137	Brum ve ark. 2021, Pergola ve ark. 2023
miR-15a-5p	Sabaie ve ark. 2021b
miR-15b-5p	Sabaie ve ark. 2021b
miR-16-5p	Xie ve ark. 2022
miR-17-5p	Sabaie ve ark. 2022b, Sabaie ve ark. 2021b
miR-181a-5p	Sabaie ve ark. 2022b
miR-181b-5p	Han ve ark. 2023
miR-191-5p	Sabaie ve ark. 2022b
miR-195-5p	Sabaie ve ark. 2021b
miR-199a-3p	Pala ve Denkçeken 2020
miR-208a-3p	Cao ve ark. 2020
miR-208b-3p	Cao ve ark. 2020
miR-20b-5p	Sabaie ve ark. 2021b
miR-21	Xie ve ark. 2022
miR-22-3p	Sabaie ve ark. 2021b
miR-24-3p	Sabaie ve ark. 2021a
miR-26a-5p	Sabaie ve ark. 2022b
miR-296-5p	Li ve ark. 2021
miR-29a-3p	Sabaie ve ark. 2022b, Sabaie ve ark. 2021b
miR-29b-2	Brum ve ark. 2021
miR-29b-3p	Sabaie ve ark. 2022b, Sabaie ve ark. 2021b
miR-29-c	Brum ve ark. 2021
miR-29c-3p	Sabaie ve ark. 2021b
miR-3167	Balasubramanian ve Vinod 2022
miR-320e	Chen ve ark. 2018
miR-335-5p	Sabaie ve ark. 2021a
miR-340-5p	Ying ve ark. 2022
miR-342-3p	Ying ve ark. 2022
miR-34a-5p	Sabaie ve ark. 2021a, Sabaie ve ark. 2021b
miR-373-5p	Pala ve Denkçeken 2020
miR-3943	Li ve ark. 2021
miR-3b	Brum ve ark. 2021
miR-421	Balasubramanian ve Vinod 2022
miR-423-5p	Li ve ark. 2021
miR-425-5p	Ying ve ark. 2022
miR-4532	Li ve ark. 2021
miR-4640-3p	Li ve ark. 2021
miR-4705	Balasubramanian ve Vinod 2022
miR-4723-3p	Li ve ark. 2021
miR-593-3p	Li ve ark. 2021
miR-618	Li ve ark. 2021
miR-7-5p	Sabaie ve ark. 2021a, Sabaie ve ark. 2021b
miR-9-5p	Sabaie ve ark. 2021b
miR-98-5p	Sabaie ve ark. 2021b

MiRNA ve şizofreni tedavisine olan direnç arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada ise tedaviye yanıt veren 19 şizofreni hastası, tedaviye direnç gösteren 18 şizofreni hastası ve 10 sağlıklı kontrolden alınan kan örneklerinde 29 farklı miRNA'nın şizofreni ile ilişkisi incelenmiştir (Alacam ve ark. 2016). Gerçekleştirilen

analizler sonrasında aralarında miR-181b-5p'nin de bulunduğu 3 miRNA'nın şizofrenide tedaviye cevap ile ilişkili olduğu görülmüştür (Alacam ve ark. 2016). Farklı güncel bir çalışmada ise 123 şizofreni hastası ve 50 sağlıklı kontrolden alınan kan örnekleri kullanılarak qPCR yöntemi ile miR-181b-5p'nin ekspresyonunun miRNA'nın potansiyel hedefi olarak belirlenen B-cell lymphoma 2 (BCL-2) gen ve protein seviyesi ile ilişkisi araştırılmıştır (Gou ve ark. 2021). Elde edilen ekspresyon ve protein miktar verileri ilişkilendirildiğinde miR-181b-5p miktarı BCL-2 ekspresyonu ile ters ilişkili olduğu görülmüştür (Gou ve ark. 2021). Analiz sonuçları, klinik ve demografik verileri ile ilişkilendirildiğinde ise hastalarda çalışma belleğinin işleviyle miR-181b-5p ilişkili bulunmuş fakat BCL2 ekspresyon ve protein seviyelerinde anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Gou ve ark. 2021). Bunun yanı sıra literatürde miR-181b-5p'nin hepatoblastom, akut miyeloid lösemisi ve akromegali gibi hastalıklarda da etkileşimi olduğu raporlanmıştır (Lv ve ark. 2023, Li ve ark. 2023a, Henriques ve ark. 2023).

miR-21

Literatür taraması sonrasında elde edilen gruptan in silico çalışmalar ve vücut sıvıları kullanılarak gerçekleştirilmiş şizofreni çalışmalarında incelenen miRNA'lar arasında miR-21'de yer almaktadır (Şekil 3, Tablo 1 ve Tablo 3). Chen ve arkadaşları (2016) tarafından gerçekleştirilen çalışmada 82 şizofreni hastası ve 43 sağlıklı kontrolden kan örneği alınmıştır. Alınan örnekler ile içinde miR-21'inde bulunduğu 10 miRNA'nın şizofreni ile ilişkisini incelemek amacıyla qPCR yöntemiyle ekspresyon analizi gerçekleştirilmiştir (Chen ve ark. 2016). Şizofreni hastalarında tedavi başlangıcından 6 hafta sonrasında, tedavi öncesine kıyasla kandaki miR-21 seviyelerinin daha düşük olduğu raporlanmıştır (Chen ve ark. 2016). Ayrıca, hastalar arasında özellikle olanzapin ile tedavi gören hastalarda diğer antipsikotik ilaçlar ile tedavi gören hastalara kıyasla daha düşük miktarda miR-21 gözlemlendiği raporlanmıştır (Chen ve ark. 2016). Gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise, 18-30 yaş aralığında 55 şizofreni hastası ve herhangi bir major psikiyatrik bozukluğu olmayan (şizofreni, bipolar ve majör depresif bozukluk) 28 sağlıklı kontrolün kan örneklerinden 3 şizofreni ve 3 sağlıklı örnek seçilip mikroarray gerçekleştirilmiştir (Fan ve ark. 2015). Mikroarray sonuçları göz önünde bulundurularak şizofreni ve sağlıklı grup arasında en yüksek ekspresyon seviyesi değişimine sahip olan ve aralarında miR-21'in de bulunduğu 10 miRNA seçilmiş ve qPCR metoduyla valide edilmiştir (Fan ve ark. 2015). Gerçekleştirilen analizler sonrasında kan örneklerinde miR-21 seviyesinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek miktarda olduğu görülmüştür (Fan ve ark. 2015). Kan örneklerinde gerçekleştirilen farklı bir çalışmada da bu çalışmanın sonuçları doğrulanarak miR-21 şizofreni hastalarında yukarı regüle olarak tespit edilmiş ve bu miRNA'nın şizofreni için hassas ve özgül bir diagnostik biyobelirteç olduğu belirtilmiştir (Liu ve ark. 2017b). MiR-21'in kolorektal kanser, akciğer kanseri, kardiyorenal sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıklarda da rol oynadığı gözlemlenmiştir (Huang ve ark. 2020a, Bai ve ark. 2022, Li ve ark. 2023c, Holland ve ark. 2023).



Şekil 4. KEGG yolak analizi sonuçları (DIANA-miRPath v3.0 veri tabanı kullanılarak oluşturulmuş-
tur: <https://dianalab.e-ce.uth.gr/html/mirpathv3/>)

miR-132-3p

Çalışmamız sonucunda, in silico ve beyin dokusunda gerçekleştirilen çalışmalarda düzensiz regülasyon gösterdiği

raporlanan şizofreni ile ilişkili miRNA'lardan biri de miR-132-3p'dir (Şekil 3, Tablo 2 ve Tablo 3). MiR-132-3p'nin 12 şizofreni hastası ve 11 sağlıklı kontrolün beyininin BA12 bölgesinin incelendiği bir çalışmada, insan beyininde baskın polikomb enzimi kodlayan Zeste Geliştirici 1 (EZH1) genini hedef aldığı raporlanmıştır (Johnstone ve ark. 2018). Yapılan çalışmada hücre kültüründe gerçekleştirilen işlemler sonucunda miR-132-3p'nin aşırı ekspresyonunun H3K27me3 histon proteinin seviyesini düşürdüğü görülmüştür (Johnstone ve ark. 2018). CeRNA hipotezinin şizofreni hastalarında incelendiği bir çalışmada ise, şizofreni hastalarının ve sağlıklı kontrollerin bulunduğu beyin dokusu (GSE53987) ve kan örneğinden (GSE73129) gerçekleştirilmiş 2 farklı mikroarray datası incelenmiştir (Sabaie ve ark. 2021b). Gerçekleştirilen analizler sonrasında miR-132-3p'nin miktarının sağlıklı kontrollere kıyasla şizofreni hastalarında daha düşük olduğu görülmüştür (Sabaie ve ark. 2021b). Literatür taramamızda ek olarak miR-132-3p'in iskemik akut böbrek hasarı, temporomandibular eklem osteoartriti, interstisyel akciğer hastalığı ve epilepsi gibi hastalıklar ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (Zhou ve ark. 2022, Li ve ark. 2023b, Fang ve ark. 2023, Nomair ve ark. 2023).

Sonuç

Şizofreni, dünya çapında sık gözlemlenen kompleks ve kronik bir psikiyatrik hastalıktır. MiRNA'lar gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzenlenmesinde rol alan ve kodlama yapmayan düzenleyici RNA dizileridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla miRNA'ların şizofreni patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğu ortaya konulmuştur lakin tanı ve tedavide kullanılabilecek miRNA biyobelirteçleri belirlenmemiştir. Derlememizde, şizofreni hastalığında miRNA ekspresyonlarının araştırıldığı 2014-2023 yılları arasında gerçekleştirilen toplam 67 çalışmanın sonuçlarına yer verilmiştir. Bu derlemede belirlenen miR-124-3p, miR-16-5p ve miR-34a-5p, vücut sıvıları ve doku örnekleri kullanılarak yapılan miRNA araştırmalarında şizofreni ile ilişkisi tespit edilmiş ortak miRNA biyobelirteçleri olarak belirlenmiştir. Bu miRNA'ların etkin oldukları moleküler yollar DIANA-miRPath v3. (Vlachos ve ark. 2015) veri tabanı kullanılarak incelenmiş ve bu miRNA'ların başta kanser olmak üzere hücre döngüsü ve lipid metabolizması gibi moleküler ağlarda rol oynadıkları tespit edilmiştir (Şekil 4). İleride gerçekleştirilecek çalışmalarda bu miRNA'lara daha fazla öncelik verilip şizofreni için teşhis/prognoz paneli oluşturulması, terapötik hedef geliştirilmesi ve yeni tedavi yöntemlerinin belirlenmesi amacı ile incelenmeleri önerilir. Ayrıca, yaptığımız araştırmada mevcut literatürde yapılan çalışmalarda örnek sayılarında ve türlerinde (doku ve sıvı) farklılıklar, analiz için seçilen tekniklerde ve veri analizi yöntemlerindeki farklılıklar ve miRNA isimlendirmesindeki uyumsuzluklar gibi sorunların olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla beraber doku çalışmalarında postmortem beyin dokusu örneklerinin kullanılması hastalık süreci ve progresyonundaki dinamik varyasyonların tespitini mümkün kılmamaktadır. Diğer bir yandan, çalışmalarda hasta seçim kriterlerinde şizofreni hastalarının antipsikotik tedavi süreçleri ile bilgilerde eksiklikler tespit edilmiştir ve bunun da çalışma sonuçlarındaki farklılıklara neden olabileceği değerlendirilmiştir. Bu sebeple ilk atak ve tedavi dirençli şizofreni hastalarına spesifik araştırmalara daha fazla ağırlık verilmesi hastalığın etiyojinin daha iyi anlaşılmasını ve klinik uygulamalara yönelik biyobelirteç araştırmalarından daha güçlü sonuçlar elde edilmesini sağlama potansiyelindedir. Bu yönde literatürün genişletilebilmesi ve ileride yapılacak çalışmaların iyileştirilebilmesi için ortak bir metodolojinin kullanılması gerekmektedir. Bunun yanı sıra bu alanda biyoinformatik çalışmaların yoğunluğu tespit edilmiş olup in silico analizlerin önemi vurgulanmıştır. Gerçekleştirilen inceleme sonucunda biyoinformatik çalışmalarda şizofreni ile ilişkili birçok miRNA'nın doku ve kan çalışmalarında da anlamlı olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle biyoinformatik çalışmalar bu alanda ön veri sunmak amaçlı çok büyük bir önem teşkil etmektedir.

Derlememiz miRNA'ların şizofreni hastalığında rolleri ile ilgili güncel bilgi içererek bu alanda araştırma yapmak isteyen bilim insanlarına kaynak olabilir. Bunun yanında derlememizde şizofreni hastalığı ile ilişkili istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunan literatürlerin verileri eklenmiştir. Bu kapsamda çelişkili sonuçlar hakkında tartışmalara yer verilmemesi çalışmamızın zayıf yönü olarak değerlendirilebilir. Sonuç olarak, mevcut veriler bu konu hakkında yapılacak farklı ve özgün çalışmaların şizofreni tanısı, prognozu ve tedavisi için önem teşkil eden miRNA'ların belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Bu yönde yapılacak ileri çalışmalar ile klinikte şizofreninin tanısı, risk değerlendirilmesi ve prognoz değerlendirilmesi amaçlı kullanım potansiyeli olan miRNA panelleri geliştirilebilir ve gelecekte şizofreni tedavisinde miRNA temelli teröpatik yaklaşımlar kullanılabilir.

Kaynaklar

- Alacam H, Akgun S, Akca H, Ozturk O, Kabukcu BB, Herken H (2016) miR-181b-5p, miR-195-5p and miR-301a-3p are related with treatment resistance in schizophrenia. *Psychiat Res*, 245:200-206.
- Ambrozová L, Zeman T, Janout V, Janoutová J, Lochman J, Šerý O (2023) Association between polymorphism rs2421943 of the insulin-degrading enzyme and schizophrenia: Preliminary report. *J Clin Lab Anal*, 37:e24949.

- Amoah SK, Rodriguez BA, Logothetis CN, Chander P, Sellgren CM, Weick JP et al. (2020) Exosomal secretion of a psychosis-altered miRNA that regulates glutamate receptor expression is affected by antipsychotics. *Neuropsychopharmacology*, 45:656–665.
- Asadi MR, Ghahesouran J, Sabaie H, Moslehian MS, Dehghani H, Arsang-Jang S et al. (2022) Assessing the expression of two post-transcriptional BDNF regulators, TTP and miR-16 in the peripheral blood of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 22:771.
- Ayari F, Chaaben AB, Abaza H, Mihoub O, Ouni N, Boukouaci W et al. (2024) Association between genetic variants of TLR2, TLR4, TLR9 and schizophrenia. *Encephale*, 50:178-184.
- Bai J, Shi Z, Wang S, Pan H, Zhang T (2022) MiR-21 and let-7 cooperation in the regulation of lung cancer. *Front Oncol*, 12:950043
- Balasubramanian R, Vinod PK (2022) Inferring miRNA sponge modules across major neuropsychiatric disorders. *Front Mol Neurosci*, 15:1009662.
- Bashir AO, El-Mesery ME, Anwer R, Eissa LA (2020) Thymoquinone potentiates miR-16 and miR-375 expressions in hepatocellular carcinoma. *Life Sci*, 254:117794.
- Birdi A, Kumar PK, Nebhinani N, Gupta T, Tomo S, Purohit P et al. (2023) Association of circulatory klotho levels and its expression with miRNA-339 in patients with schizophrenia. *Behav Brain Res*, 445:114359.
- Bradshaw NJ, Ukkola-Vuoti L, Pankakoski M, Zheutlin AB, Ortega-Alonso A, Torniaainen-Holm M et al. (2017) The NDE1 genomic locus can affect treatment of psychiatric illness through gene expression changes related to microRNA-484. *Open Biol*, 7:170153.
- Brum CB, Paixão-Côrtés VR, Carvalho AM, Martins-Silva T, Carpena MX, Ulguim KF et al. (2021) Genetic variants in miRNAs differentially expressed during brain development and their relevance to psychiatric disorders susceptibility. *World J Biol Psychiatry*, 22:456–467.
- Cao H, Baranova A, Yue W, Yu H, Zhu Z, Zhang F et al. (2020) miRNA-coordinated schizophrenia risk network cross-talk with cardiovascular repair and opposed gliomagenesis. *Front Genet*, 11:149.
- Cao JY, Wang B, Tang TT, Wen Y, Li ZL, Feng ST et al. (2021) Exosomal miR-125b-5p deriving from mesenchymal stem cells promotes tubular repair by suppression of p53 in ischemic acute kidney injury. *Theranostics*, 11:5248–5266.
- Cattane N, Mora C, Lopizzo N, Borsini A, Maj C, Pedrini L et al. (2019) Identification of a miRNAs signature associated with exposure to stress early in life and enhanced vulnerability for schizophrenia: new insights for the key role of miR-125b-1-3p in neurodevelopmental processes. *Schizophr Res*, 205:63–75.
- Chen BY, Lin JJ, Lu MK, Tan HP, Jang FL, Lin SH (2021a) Neurodevelopment regulators miR-137 and miR-34 family as biomarkers for early and adult onset schizophrenia. *NPJ Schizophr*, 7:35.
- Chen C, Meng Q, Xia Y, Ding C, Wang L, Dai R et al. (2018) POU3F2 is a regulator of a gene coexpression network in brain tissue from patients with neuropsychiatric disorders. *Sci Transl Med*, 10:eaat8178.
- Chen ML, Hong CG, Yue T, Li HM, Duan R, Hu WB et al. (2021b) Inhibition of miR-331-3p and miR-9-5p ameliorates Alzheimer's disease by enhancing autophagy. *Theranostics*, 11:2395–2409.
- Chen S, Sun X, Niu W, Kong L, He M, Fan H et al. (2016) A preliminary analysis of microRNA-21 expression alteration after antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 244:324–332.
- Cheng LC, Pastrana E, Tavazoie M, Doetsch F (2009) miR-124 regulates adult neurogenesis in the subventricular zone stem cell niche. *Nat Neurosci*, 12:399–408.
- Davarinejad O, Najafi S, Zhaleh H, Golmohammadi F, Radmehr F, Alikhani M et al. (2022) MiR-574-5P, miR-1827, and miR-4429 as potential biomarkers for schizophrenia. *J Mol Neurosci*, 72:226–238.
- Ding Z, Liu SJ, Liu XW, Ma Q, Qiao Z (2020) MiR-16 inhibits proliferation of cervical cancer cells by regulating KRAS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24:10419–10425.
- Du Y, Yu Y, Hu Y, Li X-W, Wei Z-X, Pan R-Y et al. (2019) Genome-wide, integrative analysis implicates exosome-derived microRNA dysregulation in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 45:1257–1266.
- Vlachos IS, Zagganas K, Paraskevopoulou MD, Georgakilas G, Karagkouni D, Vergoulis T et al. (2015) DIANA-miRPath v3.0: deciphering microRNA function with experimental support. *Nucleic Acids Res*, 43:W460–W466.
- Fan H, Sun X, Niu W, Zhao L, Zhang QL, Li W et al. (2015) Altered microRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from young patients with schizophrenia. *J Mol Neurosci*, 56:562–571.
- Fang S, Wang T, Weng L, Han X, Zheng R, Zhang H (2023) Lung cancer-derived exosomal miR-132-3p contributed to interstitial lung disease development. *World J Surg Oncol*, 21:205.
- Fu X, Liu Y, Baranova A, Zhang F (2022) Deregulatory miRNA-BDNF network inferred from dynamic expression changes in schizophrenia. *Brain Sci*, 12:167.
- Funahashi Y, Yoshino Y, Iga J, Ueno S (2023) Impact of clozapine on the expression of miR-675-3p in plasma exosomes derived from patients with schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*, 24:303–313.
- Gallejo J, Alsop E, Lencz T, Van Keuren-Jensen K, Malhotra A. (2018) F10. Differential expression of microRNAs in cerebrospinal fluid and plasma samples in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 44:S221–2.
- Geaghan MP, Atkins JR, Brichta AM, Tooney PA, Scott RJ, Carr VJ et al. (2019) Alteration of miRNA-mRNA interactions in lymphocytes of individuals with schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 112:89–98.

- Goldie BJ, Dun MD, Lin M, Smith ND, Verrills NM, Dayas CV et al. (2014) Activity-associated miRNA are packaged in Map1b-enriched exosomes released from depolarized neurons. *Nucleic Acids Res*, 42:9195–9208.
- Gou M Pan S, Tong J, Zhou Y, Han J, Xie T et al. (2021) Effects of microRNA-181b-5p on cognitive deficits in first-episode patients with schizophrenia: Mediated by BCL-2. *J Psychiatr Res*, 136:358–365.
- Grosu ŞA, Dobre M, Milanesi E, Hinescu ME (2023) Blood-based microRNAs in psychotic disorders—a systematic review. *Biomedicines*, 11:2536.
- Gu J, Xu H, Chen Y, Li N, Hou X (2022) MiR-223 as a regulator and therapeutic target in liver diseases. *Front Immunol*, 13:860661.
- Gui Y, Wang L, Huang Z (2021) MiR-137 inhibits cervical cancer progression via down-modulating Notch1 and inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Transl Cancer Res*, 10:3748–3756.
- Guo X, Yang J, Huang J, Chen Z, Wu X, Zhu L et al. (2019) Influence of CTNNB1 rs2953 polymorphism on schizophrenia susceptibility in Chinese Han population through modifying miR-485 binding to CTNNB1. *Genes Brain Behav*, 18:e12524.
- Han S, Li Y, Gao J (2023) Peripheral blood microRNAs as biomarkers of schizophrenia: expectations from a meta-analysis that combines deep learning methods. *World J Biol Psychiatry*, 25:65–81.
- Hart M, Diener C, Lunkes L, Rheinheimer S, Krammes L, Keller A et al. (2023) miR-34a-5p as molecular hub of pathomechanisms in Huntington's disease. *Mol Med*, 29:43.
- He K, Guo C, Guo M, Tong S, Zhang Q, Sun H et al. (2019) Identification of serum microRNAs as diagnostic biomarkers for schizophrenia. *Hereditas*, 156:23.
- Henriques DG, Miranda RL, Dezonne RS, Wildemberg LE, Camacho AH da S, Chimelli L et al. (2023) miR-383-5p, miR-181a-5p, and miR-181b-5p as predictors of response to first-generation somatostatin receptor ligands in acromegaly. *Int J Mol Sci*, 24:2875.
- Holland A, Enrick M, Diaz A, Yin L (2023) Is miR-21 a therapeutic target in cardiovascular disease? *Int J Drug Discov Pharm*, 2:26–36.
- Horai T, Boku S, Okazaki S, Otsuka I, Ratta-apha W, Mouri K et al. (2020) miR-19b is elevated in peripheral blood of schizophrenic patients and attenuates proliferation of hippocampal neural progenitor cells. *J Psychiatr Res*, 131:102–107.
- Hu Z, Gao S, Lindberg D, Panja D, Wakabayashi Y, Li K et al. (2019) Temporal dynamics of miRNAs in human DLPFC and its association with miRNA dysregulation in schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 9:196.
- Huang C-K, Bär C, Thum T (2020a) miR-21, mediator, and potential therapeutic target in the cardiorenal syndrome. *Front Pharmacol*, 11:726.
- Huang H, Luo J, Qi Y, Wu Y, Qi J, Yan X et al. (2023) Comprehensive analysis of circRNA expression profile and circRNA-miRNA-mRNA network susceptibility to very early-onset schizophrenia. *Schizophrenia (Heidelb)*, 9:70.
- Huang X, Bao C, Lv Q, Zhao J, Wang Y, Lang X et al. (2020b) Sex difference in cognitive impairment in drug-free schizophrenia: association with miR-195 levels. *Psychoneuroendocrinology*, 119:104748.
- Ibrahim RR, Amer RA, Abozeid AA, Elsharaby RM, Shafik NM (2020) Micro RNA 146a gene variant / TNF- α / IL-6 / IL-1 β ; A cross-link axis inbetween oxidative stress, endothelial dysfunction and neuro-inflammation in acute ischemic stroke and chronic schizophrenic patients. *Arch Biochem Biophys*, 679:108193.
- Jafri I, Alsharif G, Bland GN, Gambhir KK (2019). Erythrocyte miRNA 144 and miRNA 451 as cell aging biomarkers in African American adults. *Open Biochem J*, 13:81-87.
- Janoutová J, Janáčková P, Serý O, Zeman T, Ambroz P, Kovalová M et al. (2016) Epidemiology and risk factors of schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett*, 37:1–8.
- Jiang T, Cheng H (2021) miR-34a-5p blocks cervical cancer growth and migration by downregulating CDC25A. *J BUON*, 26:1768–1774.
- Jin M, Liu Y, Hu G, Li X, Jia N, Cui X et al. (2023) Establishment of a schizophrenia classifier based on peripheral blood signatures and investigation of pathogenic miRNA-mRNA regulation. *J Psychiatr Res*, 159:172–184.
- Jin M, Zhu X, Sun Y, Li Z, Li X, Ai L et al. (2022) Identification of peripheral blood miRNA biomarkers in first-episode drug-free schizophrenia patients using bioinformatics strategy. *Mol Neurobiol*, 59:4730–4746.
- Johnstone AL, O'Reilly JJ, Patel AJ, Guo Z, Andrade NS, Magistri M et al. (2018) EZH1 is an antipsychotic-sensitive epigenetic modulator of social and motivational behavior that is dysregulated in schizophrenia. *Neurobiol Dis*, 119:149–158.
- Kato H, Kimura H, Kushima I, Takahashi N, Aleksic B, Ozaki N (2023) The genetic architecture of schizophrenia: review of large-scale genetic studies. *J Hum Genet*, 68:175–182.
- Khadimallah I, Jenni R, Cabungcal J-H, Cleusix M, Fournier M, Beard E et al. (2022) Mitochondrial, exosomal miR137-COX6A2 and gamma synchrony as biomarkers of parvalbumin interneurons, psychopathology, and neurocognition in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 27:1192–1204.
- Kimoto S, Glausier JR, Fish KN, Volk DW, Bazmi HH, Arion D et al. (2016) reciprocal alterations in regulator of G protein signaling 4 and microRNA16 in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 42:396–405.
- Lai C-Y, Lee S-Y, Scarr E, Yu YH, Lin YT, Liu CM et al. (2016) Aberrant expression of microRNAs as biomarker for schizophrenia: from acute state to partial remission, and from peripheral blood to cortical tissue. *Transl Psychiatry*, 6:e717.
- Li B, Tao Q, Hu X, Li T, Bao Y (2023a) miR-181b-5p promotes cell proliferation and induces apoptosis in human acute myeloid leukemia by targeting PAX9. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 39:1074–1082.

- Li C, Han S, Zhu J, Cheng F (2023b) MiR-132-3p activation aggravates renal ischemia-reperfusion injury by targeting Sirt1/PGC1alpha axis. *Cell Signal*, 110:110801.
- Li J, Chen H, Sun G, Zhang X, Ye H, Wang P (2023c) Role of miR-21 in the diagnosis of colorectal cancer: Meta-analysis and bioinformatics. *Pathol Res Pract*, 248, 154670.
- Li R, Wang Q, Qiu Y, Meng Y, Wei L, Wang H et al. (2021) A potential autophagy-related competing endogenous RNA network and corresponding diagnostic efficacy in schizophrenia. *Front Psychiatry*, 12:628361.
- Lim M, Carollo A, Neoh MJY, Esposito G (2023) Mapping miRNA research in schizophrenia: a scientometric review. *Int J Mol Sci*, 24:436.
- Liu D, Wu L, Wei H, Zhu C, Tian R, Zhu W et al. (2022) The SFT2D2 gene is associated with the autoimmune pathology of schizophrenia in a Chinese population. *Front Neurol*, 13:1037777.
- Liu S, Zhang F, Shugart YY, Yang L, Li X, Liu Z et al. (2017a) The early growth response protein 1-miR-30a-5p-neurogenic differentiation factor 1 axis as a novel biomarker for schizophrenia diagnosis and treatment monitoring. *Transl Psychiatry*, 7:e998.
- Liu S, Zhang F, Wang X, Shugart YY, Zhao Y, Li X et al. (2017b) Diagnostic value of blood-derived microRNAs for schizophrenia: results of a meta-analysis and validation. *Sci Rep*, 7:15328.
- Lobentanzer S, Hanin G, Klein J, Soreq H (2019) Integrative transcriptomics reveals sexually dimorphic control of the cholinergic/neurokinin interface in schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Rep*, 29:764.e5-777.e5.
- Long J, Tian L, Baranova A, Cao H, Yao Y, Rao S et al. (2022) Convergent lines of evidence supporting involvement of NFKB1 in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 312:114588.
- Luo L, Sun L, Li S, Liu H, Chen Z, Huang S et al. (2024) miR-124-3p regulates the involvement of Ptpn1 in testicular development and spermatogenesis in mouse. *Gene*, 893:147967.
- Luo Y, Hu S, Wang F, Yang J, Gong D, Xu W et al. (2022) miR-137 represses migration and cell motility by targeting COX-2 in non-small cell lung cancer. *Transl Cancer Res*, 11:3803-3813.
- Lv J, Zhao HP, Dai K, Cheng Y, Zhang J, Guo L (2020) Circulating exosomal miRNAs as potential biomarkers for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*, 26:2889-2901.
- Lv S, Liu L, Yang B, Zhao X (2022) Association of miR-9-5p and NFIC in the progression of gastric cancer. *Hum Exp Toxicol*, 41:09603271221084671.
- Lv Y, Xie X, Zou G, Kong M, Yang J, Chen J et al. (2023) miR-181b-5p/SOCS2/JAK2/STAT5 axis facilitates the metastasis of hepatoblastoma. *Precis Clin Med*, 6:pbad027.
- Ma J, Shang S, Wang J, Zhang T, Nie F, Song X et al. (2018) Identification of miR-22-3p, miR-92a-3p, and miR-137 in peripheral blood as biomarker for schizophrenia. *Psychiatry Res*, 265:70-76.
- Maekawa M, Yamada K, Toyoshima M, Ohnishi T, Iwayama Y, Shimamoto C et al. (2015) Utility of scalp hair follicles as a novel source of biomarker genes for psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry*, 78:116-125.
- Martins H C, Schrott G (2021) MicroRNA-dependent control of neuroplasticity in affective disorders. *Transl Psychiatry*, 11:263.
- Morozova A, Zorkina Y, Pavlov K, Pavlova O, Abramova O, Ushakova V et al. (2021) Associations of genetic polymorphisms and neuroimmune markers with some parameters of frontal lobe dysfunction in schizophrenia. *Front Psychiatry*, 12:655178.
- Namkung H, Yukitake H, Fukudome D, Lee BJ, Tian M, Ursini G et al. (2023) The miR-124-AMPA pathway connects polygenic risks with behavioral changes shared between schizophrenia and bipolar disorder. *Neuron*, 111:220-235.e9
- Nomair AM, Mekky JF, El-hamshary SA, Nomeir HM (2023) Circulating miR-146a-5p and miR-132-3p as potential diagnostic biomarkers in epilepsy. *Epilepsy Res*, 191:107089.
- Pala E, Denkçeken T (2020) Evaluation of miRNA expression profiles in schizophrenia using principal-component analysis-based unsupervised feature extraction method. *J Comput Biol*, 27:1253-1263.
- Pan S, Feng W, Li Y, Huang J, Chen S, Cui Y et al. (2021) The microRNA-195 - BDNF pathway and cognitive deficits in schizophrenia patients with minimal antipsychotic medication exposure. *Transl Psychiatry*, 11:117.
- Panja D, Li Y, Ward ME, Li Z (2021) miR-936 is increased in schizophrenia and inhibits neural development and AMPA receptor-mediated synaptic transmission. *Schizophr Bull*, 47:1795-1805.
- Peng Q, Dai Z, Yin J, Lv D, Luo X, Xiong S et al. (2023) Schizophrenia plausible protective effect of microRNA-137 is potentially related to estrogen and prolactin in female patients. *Front Psychiatry*, 14:1187111.
- Peng R, Cao J, Su B-B, Bai X-S, Jin X, Wang A-Q et al. (2022) Down-regulation of circPTTG1IP induces hepatocellular carcinoma development via miR-16-5p/RNF125/JAK1 axis. *Cancer Lett*, 543:215778.
- Pergola G, Rampino A, Sportelli L, Borcuk CJ, Passiatore R, Di Carlo P et al. (2023) A miR-137-related biological pathway of risk for schizophrenia is associated with human brain emotion processing. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 9:356-366.
- Roy B, Yoshino Y, Allen L, Prall K, Schell G, Dwivedi Y (2020) Exploiting circulating microRNAs as biomarkers in psychiatric disorders. *Mol Diagn Ther*, 24:279-298.
- Sabaie H, Ghahesouran J, Asadi MR, Farhang S, Ahangar NK, Brand S et al. (2022a) Downregulation of miR-185 is a common pathogenic event in 22q11.2 deletion syndrome-related and idiopathic schizophrenia. *Metab Brain Dis*, 37:1175-1184.

- Sabaie H, Gholipour M, Asadi MR, Abed S, Sharifi-Bonab M, Taheri M et al. (2022b) Identification of key long non-coding RNA-associated competing endogenous RNA axes in Brodmann Area 10 brain region of schizophrenia patients. *Front Psychiatry*, 13:1010977.
- Sabaie H, Mazaheri Moghaddam M, Mazaheri Moghaddam M, Amirinejad N, Asadi MR, Daneshmandpour Y et al. (2021a) Long non-coding RNA-associated competing endogenous RNA axes in the olfactory epithelium in schizophrenia: a bioinformatics analysis. *Sci Rep*, 11:24497.
- Sabaie H, Moghaddam MM, Moghaddam MM, Ahangar NK, Asadi MR, Hussen BM et al. (2021b) Bioinformatics analysis of long non-coding RNA-associated competing endogenous RNA network in schizophrenia. *Sci Rep*, 11:24413.
- Schlichtholz, L (2022) The role of miR-16 in embryonic brain development (Doctoral thesis). Johannes Gutenberg-Universität Mainz.
- Shafiee-Kandjani AR, Nezhadettehad N, Farhang S, Bruggeman R, Shanebandi D, Hassanzadeh M et al. (2023) MicroRNAs and pro-inflammatory cytokines as candidate biomarkers for recent-onset psychosis. *BMC Psychiatry*, 23:631.
- Smalheiser NR, Lugli G, Zhang H, Rizavi H, Cook EH, Dwivedi Y (2014) Expression of microRNAs and other small rnas in prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and depressed subjects. *PLoS One*, 9:e86469.
- Song H, Sun X, Zhang L, Zhao L, Guo Z, Fan H et al. (2014) A preliminary analysis of association between the down-regulation of microRNA-181b expression and symptomatology improvement in schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *J Psychiatr Res*, 54:134–140.
- Sotelo-Ramírez CE, Camarena B, Sanabrais-Jiménez MA, Zaragoza-Hoyos JU, Ordoñez-Martínez B, Escamilla-Orozco RI et al. (2023) Toll-Like Receptor (TLR) 1, 2, and 6 gene polymorphisms support evidence of innate immune factors in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 19:2353–2361.
- Sözen MM, Kartalçı Ş (2023) Association of a haplotype in the NRG1 gene with schizophrenia: a case-control study. *Turk J Biochem*, 48:246–256.
- Stilo SA, Murray RM (2019) Non-Genetic factors in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*, 21:100.
- Sun Q, Zhao Y, Zhang K, Su H, Chen T, Jiang H et al. (2020) An association study between methamphetamine use disorder with psychosis and polymorphisms in MiRNA. *Neurosci Lett*, 717:134725.
- Sun X, Lu J, Zhang L, Song H, Zhao L, Fan H et al. (2015) Aberrant microRNA expression in peripheral plasma and mononuclear cells as specific blood-based biomarkers in schizophrenia patients. *J Clin Neurosci*, 22:570–574.
- Thomas KT, Zakharenko SS (2021) MicroRNAs in the onset of schizophrenia. *Cells*, 10:2679.
- Tian H, Zhao Y, Du C, Zong X, Zhang X, Qiao X (2021) Expression of miR-210, miR-137, and miR-153 in patients with acute cerebral infarction. *Biomed Res Int*, 2021:4464945.
- Tsoporis JN, Ektesabi AM, Gupta S, Izhar S, Salpeas V, Rizos IK et al. (2022) A longitudinal study of alterations of circulating DJ-1 and miR203a-3p in association to olanzapine medication in a sample of first episode patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 146:109–117.
- Wang Y, Fang J, Gu F (2022) MiR-125b-5p/TPD52 axis affects proliferation, migration and invasion of breast cancer cells. *Mol Biotechnol*, 64:1003–1012.
- Wang Y, Wang J, Guo T, Peng Y, Wang K, Bai K et al. (2019) Screening of schizophrenia associated miRNAs and the regulation of miR-320a-3p on integrin β 1. *Medicine (Baltimore)*, 98:e14332.
- Wang Z, Hu S, Li X, Liu Z, Han D, Wang Y et al. (2021) MiR-16-5p suppresses breast cancer proliferation by targeting ANLN. *BMC Cancer*, 21:1188.
- Wen D, Zhang H, Zhou Y, Wang J (2022a) The molecular mechanisms and function of miR-15a/16 dysregulation in fibrotic diseases. *Int J Mol Sci*, 23:16041.
- Wen Y, Huang H, Huang B, Liao X (2022b) HSA-miR-34a-5p regulates the SIRT1/TP53 axis in prostate cancer. *Am J Transl Res*, 14:4493–4504.
- Wu S, Wang P, Tao R, Yang P, Yu X, Li Y et al. (2020) Schizophrenia-associated microRNA-148b-3p regulates COMT and PRSS16 expression by targeting the ZNF804A gene in human neuroblastoma cells. *Mol Med Rep*, 22:1429–1439.
- Xie M, Li Z, Li X, Ai L, Jin M, Jia N et al. (2022) Identifying crucial biomarkers in peripheral blood of schizophrenia and screening therapeutic agents by comprehensive bioinformatics analysis. *J Psychiatr Res*, 152:86–96.
- Xu Y, Yue W, Yao Shugart Y, Li S, Cai L, Li Q et al. (2016) Exploring transcription factors-microRNAs co-regulation networks in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 42:1037–1045.
- Yao W, Zhou P, Yan Q, Wu X, Xia Y, Li W et al. (2023) ERVWE1 reduces hippocampal neuron density and impairs dendritic spine morphology through inhibiting Wnt/JNK non-canonical pathway via miR-141-3p in schizophrenia. *Viruses*, 15:168.
- Ying S, Heung T, Zhang Z, Yuen RKC, Bassett AS (2022) Schizophrenia risk mediated by microRNA target genes overlapped by genome-wide rare copy number variation in 22q11.2 deletion syndrome. *Front Genet*, 13:812183.
- You X, Zhang Y, Long Q, Liu Z, Ma X, Lu Z et al. (2020) Investigating aberrantly expressed microRNAs in peripheral blood mononuclear cells from patients with treatment-resistant schizophrenia using miRNA sequencing and integrated bioinformatics. *Mol Med Rep*, 22:4340–4350.
- Yu H, Wu J, Zhang H, Zhang G, Sui J, Tong W et al. (2015) Alterations of miR-132 are novel diagnostic biomarkers in peripheral blood of schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 63:23–29.
- Yuan S, Wu Q, Wang Z, Che Y, Zheng S, Chen Y et al. (2021) miR-223: an immune regulator in infectious disorders. *Front Immunol*, 12:781815.

- Zanjirband M, Rahgozar S, Aberuyi N (2023) miR-16-5p enhances sensitivity to RG7388 through targeting PPM1D expression (WIP1) in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Drug Resist*, 6:242–256.
- Zhang C-Y, Xiao X, Zhang Z, Hu Z, Li M (2022) An alternative splicing hypothesis for neuropathology of schizophrenia: evidence from studies on historical candidate genes and multi-omics data. *Mol Psychiatry*, 27:95–112.
- Zhang H-C, Du Y, Chen L, Yuan Z-Q, Cheng Y (2023) MicroRNA schizophrenia: etiology, biomarkers and therapeutic targets. *Neurosci Biobehav Rev*, 146, 105064.
- Zhang M-W, Shen Y-J, Shi J, Yu J-G (2021) MiR-223-3p in cardiovascular diseases: a biomarker and potential therapeutic target. *Front Cardiovasc Med*, 7:610561.
- Zhang WH, Jiang L, Li M, Liu J (2023) MicroRNA 124: An emerging therapeutic target in central nervous system disorders. *Exp Brain Res*, 241:1215–1226.
- Zhao X, Liu Y, Long Q, Zhang Y, You X, Guo Z et al. (2023) Abnormal expression of miR-3653-3p, caspase 1, IL-1 β in peripheral blood of schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 23:822.
- Zhao Z, Jinde S, Koike S, Tada M, Satomura Y, Yoshikawa A et al. (2019) Altered expression of microRNA-223 in the plasma of patients with first-episode schizophrenia and its possible relation to neuronal migration-related genes. *Transl Psychiatry*, 9:289.
- Zhou L, Chen D, Liu P, Chen L, Su Y (2022) miR-132-3p participates in the pathological mechanism of temporomandibular joint osteoarthritis by targeting PTEN. *Arch Oral Biol*, 142:105511.
- Zhu K, Lin J, Chen S, Xu Q (2021) miR-9-5p promotes lung adenocarcinoma cell proliferation, migration and invasion by targeting ID4. *Technol Cancer Res Treat*, 20:15330338211048592.
- Zhu X, He L, Li X, Pei W, Yang H, Zhong M et al. (2023) LncRNA AK089514/miR-125b-5p/TRAF6 axis mediates macrophage polarization in allergic asthma. *BMC Pulm Med*, 23:45.

Yazarların Katkıları: Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olunduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

Authors Contributions: The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared.

Financial Disclosure: No financial support was declared for this study.