

mikroRNA Çalışmaları ve Psikiyatriye Yansıması

microRNA Studies and Reflection to Psychiatry

Mehmet Emin ERDAL,^a
Şenay GÖRÜCÜ YILMAZ^b

^aTıbbi Biyoloji AD,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mersin

^bBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Gaziantep Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Gaziantep

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mehmet Emin ERDAL
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji AD,
Mersin, TÜRKİYE
merdal@mersin.edu.tr

ÖZET mikroRNA'lar (miRNA) küçük, endojen, kodlamayan RNA molekülleridir. Hedefledikleri mRNA'ların 3' translyasyonu yapılmayan bölgesine (3'-UTR) mükemmel olmayan bir eşleşme ile bağlanarak gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası düzenlenmesinde görevlidirler. Çok sayıda miRNA'nın ekspresyonunda meydana gelen değişimler çeşitli hastalıkların geniş ölçüde patogenezi ile ilişkilidir. Ayrıca beyine özgün miRNA'lar psikiyatrik hastalıkların gelişiminde pay sahibidir. miRNA'lar bu hastalıkların patogenezinde önemlidir ve özel proteinlerin ekspresyonunu değiştirecek yönde hedef seçmeleri konusunda kanıtlar artmaktadır. miRNA'lar, katıldıkları gen regülasyonu ile psikiyatrik hastalıkların meydana gelmesi ve ilerlemesinde önemli olabilir. Ayrıca, hem hastalıkların tanısında bir biyoşaret olarak hem de klinik tedavide kullanılabilirler.

Anahtar Kelimeler: microRNA'lar; psikiyatri

ABSTRACT microRNAs (miRNAs) are small, endogenous, non-coding RNA molecules. They are post-transcriptional regulators of gene expression and in charge of imperfect base-pairing with the 3'-untranslated regions of their target mRNAs. Altered expression a great number of miRNAs has been shown to be widely involved in the pathogenesis of different diseases. Moreover, the brain specific miRNA expression has indicated that miRNAs are critical for the formation and processing of psychiatric diseases. Accelerating evidence has shown that specific miRNAs are target to particular proteins that are significant in the disease pathogenesis. Therefore, miRNA mediated regulation may be important in the formation and development of psychiatric diseases and may mission as a novel biomarker and for clinical therapy.

Key Words: microRNAs; psychiatry

Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2016;9(1):16-24

miRNA

İnsan vücudu varolduğu andan itibaren genetik materyalin aktivitesine ihtiyaç duyar. Bu aktivitenin doğru ve zamanlı olarak yerine getirilebilmesinde en büyük pay gen regülasyonuna aittir. Gen regülasyonu, bir genin fonksiyonel olarak üretimine başlaması (ekspresyon) için zamanlamanın yapılması ve üretilecek ürün miktarının ayarlanması için gerçekleştirilen hücrenel bir yönetimdir. Hücrenin yapısı ve fonksiyonu üzerinde kontrol imkânı tanır, hücrenel gelişim, farklılaşma, apoptozis için temeldir. Gen ekspresyon mekanizmasının, RNA'nın transkripsiyonundan proteinlerin translyasyon sonrası değişikliklerine kadar herhangi bir adımı ayarlanabilir.¹ Yakın bir zamana kadar gen regülasyonu temel olarak DNA metilasyonu, histonlar veya transkripsiyon faktörlerini içermekteydi. Son dönemde ise gen ekspresyonunun regülasyonunda miRNA'ların rolü üzerinde ça-

lıılmaktadır. miRNA'lar, translasyon ve transkripsiyon sonrası gen düzenlemesinde gerekli olan küçük, kodlanmayan tek zincir RNA'lardır. Hücre içinde ve serum, plazma, idrar, süt gibi diğer vücut sıvılarında da bulunur.² Hemen her dokuda bulunan miRNA'lar nasıl sınıflandırılır? Bir genin miRNA olarak sınıflandırılabilmesi için belirli kriterleri taşıması gerekir. Bu kriterler; ekspresyonunun olması, yapısal özellikleri ve dizi korunumdur.³ miRNA'lar spesifik miRNA genleri tarafından transkribe edilirler ve tüm genomda dağınık olarak bulunurlar.¹ miRNA'ların keşfinden sonra sayılarının gün geçtikçe artması üzerine bir sınıflandırma ve adlandırma sistemine ihtiyaç duyulmuştur.

miRNA'LARIN SINIFLANDIRILMASI VE ADLANDIRILMASI

miRNA adlandırma sisteminde "mir" ön ekinden sonra ilgili türe ait kısaltma ve sayısal bir kodlama bulunmaktadır. Büyük harfle yazılmayan "mir-" pre-miRNA formunu, büyük harfle yazılan "miR-" olgun miRNA formunu temsil etmektedir. Yaklaşık olarak eş dizilere sahip miRNA'ları adlandırmak için miR adından sonra son ek kullanılır. Örn: miR-123a dizisi miR-123b dizileri benzer oldukları için a ve b şeklinde ayrılmışlardır. Normal şartlarda pre-miRNA'lar olgun miRNA'lar ile %100 aynıdır. Fakat genomda farklı bölgelerde yerleşime sahiptir. Bu yerleşimi belirtmek için ayrıca bir ön ek ve sayısal adlandırmaya ihtiyaç vardır. Örneğin; *hsa-mir-194-1* ve *hsa-mir-194-2* pre-miRNA'ları, aynı olgun miRNA ile sonuçlandıkları halde genomun farklı bölgelerinde yerleşmişlerdir. Türlerin kökenine göre ise *hsa-miR-123* (hsa: Homo sapiens) şeklinde üçlü ön eklerle adlandırılırlar. İki olgun miRNA aynı pre-miRNA'nın karşılıklı kollarından köken alırsa ilgili dizinin ucuna göre -3p veya -5p son eki alır. Zincirlerin göreceli ekspresyon düzeyleri biliniyorsa, saç tokasının (hairpin) karşı kolunda miRNA'a göre düşük düzeyde eksprese edilen miRNA'a işaret etmek için arkasına yıldız işareti konulur. Örn; miR-123 ve miR-123* bir pre-miRNA saç tokasını paylaşırlar fakat ekspresyon farklılığından dolayı miR-123 hücrelerde daha fazla bulunur. miRNA'ların aktif formları olgun (mature) miRNA adını alır ve yaklaşık 22 nükleotid uzunluğundaki tek zincir RNA molekülleridir. Bazı miRNA'lar hücre, doku ve organlarda sınırlı olmak üzere eksprese edilirken, diğerleri her zaman eksprese edilir. Bazı miRNA'ların prekürsörleri aynı veya farklı kromozomlarda 2 veya daha fazla kopya halinde bulunurlar.⁴ Bu yerleşim, kromozomal düzen-sizliklerin bulunduğu bölgelerdeki miRNA genlerinin ekspresyonunun direkt etkilenebilmesi bakımından önemlidir.⁵

miRNA-HEDEF mRNA ETKİLEŞİMİ

miRNA tarafından mRNA'nın tanınması etkin olarak eşleşmelerine dayanır. miRNA üzerinde bulunan 2-8 nt'lik merkez bölge, miRNA davranışı için kritiktir. miRNA'nın hedefle etkileşimi sırasında hedef transkriptin 3'-UTR bölgesindeki mükemmel olmayan bölgeye bağlanması gerekir. Spesifik olduğu mRNA'nın 3'-UTR'ni hedef alan miRNA 5' sonda 7-8 nt uzunluğunda hedef mRNA'a komplementer bölge içerir. miRNA-hedef eşleşmesinde Watson-Crick eşleşmesine ek olarak G:U baz eşleşmesinin de olması gerekir.⁴ Özgün olarak hedefle eşleşen miRNA'lar çeşitli aşamalarda gen ifadesini azaltır.⁵ Genellikle translasyonun durdurulması; mRNA deadenilasyonu ve degradasyonu veya daha az sıklıkla olmak üzere mRNA parçalanması ile başarılıdır.⁶ miRNA hedef etkileşimini ortaya koymak için sayısal metodlar geliştirilmiştir. En yaygın kullanılan sayısal metodlar: TargetScan, PITA, RNA22, MirTarget2, PicTar, TarBase, Miranda, mirna, mirdatabase'dir. Bu veri tabanları ile miRNA'ların spesifik hedefleri sayısal olarak tespit edilebilir.⁴ miRNA'lar memeli merkezi sinir sisteminde (MSS) bol miktarda eksprese edilir. Bu sistemde nöroge-nesis, nöronal düzenin oluşması ve sinaptik plastisite gibi aktivitelerde yaşamsal öneme sahiptir. Sinir sisteminde zaman ve enerjinin etkin şekilde kullanılabilmesi ve hücrel denge-nin sürekliliği için devamlı sinyallere, gen ürünlerinin tampon görevini doğru bir biçimde yerine getirmesine ve sinyallerin uzak sinaptik bağlantılara iletilmesine ihtiyaç vardır.⁷ İnsanda nöronal hücrelerde çeşitli miRNA'ların ekspresyonlarının yüksek olduğu bilinmektedir.⁶ miRNA'lar düzenleyici element olmaları nedeniyle kanser ve nörolojik hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda merkezi rol oynarlar. Pek çok hastalık gibi psikiyatrik hastalıkların da moleküler temelinde yer alan miRNA'lar gen ifadesini nasıl düzenler?

miRNA: TRANSLASYONEL GEN İFADESİNİ DÜZENLER

miRNA'lar, hedef mRNA'ların 3'-UTR'ne bağlanmak suretiyle eşleşmenin derecesine göre protein kodlayan genlerin transkripsiyon sonrası düzenlenmesine aracılık eder ve protein üretimini azaltıcı yönde gen düzenlemesine katkıda bulunur.⁸ Bu düzenlemede önemli bir adım olan translasyonun baskılanma biçimi miRNA kılavuz zinciri ve hedef mRNA arasındaki dizi eşleşmesinin derecesine bağlıdır. Bir miRNA'nın 2-8 nükleotidlik çekirdek dizisi, eğer translasyonun baskılanması için hedef aldığı mRNA söz konusu ise hemen her zaman

mükemmel eşleşir. Kılavuz zincir ve mRNA arasındaki eşleşme ne kadar mükemmel olursa mRNA'nın enzimatik kesimi de kolaylaşır. Hedef aldığı mRNA ile mükemmel eşleşen miRNA, genellikle hedef mRNA'nın parçalanmasına neden olacak farklı mekanizmalarla translasyonu baskılar. Tüm miRNA sistemi (microRNAome); hücre gelişim, farklılaşma, apoptozis ve metabolizma için gerekli protein kodlayan genlerin % 60'dan fazlasını düzenler. Beyinde zengin olarak bulunan miRNA'ların görevini yerine getirememesi veya normal olmayan ifadeleri çeşitli nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir.⁹ miRNA'ların gen düzenlemesi dışında gelişimsel zamanlamadan apoptozise kadar farklı fizyolojik fonksiyonları da vardır.¹⁰

miRNA'LARIN PSİKİYATRİK HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

İnsan ve deney hayvanları ile ilgili çalışmalar sonucunda edinilen bilgiler miRNA regülasyonu ve fonksiyonunun psikiyatrik hastalıkların mimarisi ile ilişkili olduklarını göstermektedir. Psikiyatrik hastalıklarda miRNA'ların davranışının gösterilmesi bu hastalıkların etiolojisinin ve patofizyolojisinin anlaşılmasında yardımcı olmasının yanında daha etkili tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde yol göstermesi bakımından önemlidir. miRNA'ların doğası gereği bir miRNA yüzlerce farklı mRNA'ı hedef alabilir. Bu açıdan bakıldığında merkezi MSS'nin gelişimi süresince tüm adımlarda miRNA'lar önemli rol oynar ve fonksiyonu oldukça geniştir. miRNA'ların bir çoğu beyin dokusuna özgü (*hsa-miR-9*, *hsa-miR-124a/b*, *hsa-miR-135*, *hsa-miR-153*, *hsa-miR-183*, *hsa-miR-219*) olarak eksprese edilir.¹¹ Farelerde yapılan çalışmalar özellikle let-7g, mir-92b, miR-146b, miR-330*, miR-384 ve miR-551b'nin hipokampusta kortekse göre daha fazla eksprese edildiklerini göstermektedir.¹² miR-15b, miR-16, miR-204 ve miR-221 ise nöronların superior servikal ganglionlarında bol miktarda bulunmaktadır.¹³ Bu konuda en çok çalışılan beyine özgü miRNA; miR-134'dür ve beyin gelişiminde görevli LIMK1 (Entrez Gene: LIMK1 LIM domain kinase 1) mRNA'sı ile antisens eşleşmesi yaparak dolaylı olarak sinaptik gelişimin regülasyonuna katılır.¹⁴ miR-134'ün diğer bir hedefi olan SIRT1 ile bağlantısında ise hafıza oluşumunun yanında diğer beyin fonksiyonları da etkilenir.¹⁵ Çalışmaların birçoğu miRNA'ların; Parkinson hastalığı, Tourette's sendromu, Şizofreni, Bipolar, Otizm spektrumlu hastalıklar, Rett sendromu, Frajil X sendromu, Down sendromu gibi hastalıkların sinaptik plastisite ve sirkadian regülasyonu gibi patolojisinde yer alan

temel mekanizmalar ile bağlantısına dayanır.¹⁶ Bazı psikiyatrik hastalıklardaki miRNA'lar, hedef genleri ve biyolojik fonksiyonları Tablo1'de verilmiştir.

Yapılan son çalışmalara göre bu rollerini destekleyen kanıtlar eşliğinde miRNA'ların bazı psikiyatrik hastalıklardaki önemine değinilecektir.

ŞİZOFRENİ

Şizofreni popülasyonda %1 sıklıkla, yaygın olarak rastlanan;⁴⁵ halüsinasyonlar, sanrılar, düzensiz davranışlar, içine kapanma, ilgisizlik ve bilişsel defektler ile karakterize psikiyatrik bir hastalıktır.⁴⁶ Şizofrenili bireylerin postmortem beyin dokusundan elde edilen miRNA profili, pek çok miRNA'nın ekspresyon düzeyinde değişimler olduğunu göstermiştir (Tablo 1).⁴⁷ Bununla birlikte hastaların beyin dokusundaki miRNA'ların düzensiz regülasyonu şizofreniye spesifik olmayıp diğer psikiyatrik hastalıklarda da görülebilmektedir.⁴⁸ Genlerin transkripsiyon sonrası regülasyonunda görevli miRNA'ların hedefledikleri gen sayısının fazla olması tek bir hastalığa özgünlüklerini de etkilemektedir. Bu değişimlerin çokluğu sebebiyle hastalığın seyri ve tedavisi de etkilenmekte, miRNA'ların hastalığın patogenezi ve patofizyolojisindeki rolü yorumlanamamaktadır.⁴⁹ Ancak transkript ve miRNA belirleme çalışmaları miRNA biyogenezinde önemli role sahip DGCR8 geninde 1.5 Mb'lık bir mikrodelesyon bölgesi olduğunu tespit etmiştir. Fare modellerinde yapılan bu çalışmada; DGCR8'in yanında de novo kopya sayısı varyantlarını içeren ve şizofrenide yapısal, davranışsal ve bilişsel değişimlerden sorumlu 22q11.2 mikrodelesyon bölgesinde yerleşmiş olarak bulunan miR-185'in bir kopyasının ortadan kalktığı gözlenmiştir.⁵⁰ Hansen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; miR-206 ve miR-198'in, Danimarkalı ve Norveçli bireylerde şizofreni ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.⁵¹ Şizofreni hastaları ve kontrol bireylerini içeren diğer bir çalışmada ise şizofrenili hastaların postmortem doku örneklerinde yapılan miRNA profillemeye çalışmalarında 264 postmortem prefrontal korteks örneği kullanılmış ve miRNA düzeylerinde önemli değişimler olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak da 14 miRNA'nın ekspresyon düzeylerinin önemli derecede azaldığı ve sadece bir miRNA için şizofreni hastalarında kontrollere göre miRNA regülasyonunun arttığı tespit edilmiştir.¹⁷ Yapılan çalışmaların büyük bir bölümünde Şizofrenide aday olarak gösterilen miRNA'ların hastalıkla ilişkisi gösterilebilmiştir. Homojen popülasyonlarda geniş örneklerle yapılacak yeni çalışmalar ile miRNA'ların şizofrenideki sorumluluğunun açık olarak ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

TABLO 1: Psikiyatrik hastalıklardaki miRNA'lar, hedef genleri ve biyolojik fonksiyonları.

Hastalık/Düzensizlik	İlişkili miRNA'lar	Hedef Genler	Biyolojik Fonksiyon	Kaynaklar
Şizofreni	let-7g(↓), miR-181b(↑), miR-219-2-3p(↑), miR-346(↑)miR-195(↑), miR-1308(↑), miR-92a(↑), miR-17(↑),miR-103(↑),miR-106b(↑), miR-132(↑), miR-137(↑),miR-15a/b(↑),miR-198(↑), miR-206(↑) miR-20b(↑),miR-212(↑), miR-24(↓), miR-26b(↓), miR-29a/b-1(↓),miR-30a/b/c/d/e(↓), miR-346(↓), miR-7-1/2/3/4(↓),miR-9-1/2/3(↓), miR-92a-1/a-2/b(↓), miR-107,miR-128a, miR-134, miR-150, miR-15a/b	<i>CaMK1γ, GRIA2, VSNL1,</i> <i>RGS4, GRIN3A, RELN, DRD1,</i> <i>GRM7, HTR2A, DLG4, CPLX2,</i> <i>SOX2, GRID1</i>	Nörogenezis, sinaptik plastisite	8, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23
OSD	miR-671-5p(↓),miR-489(↑), miR-423-5p(↓), miR-194-3p(↓), miR-550a-5p(↓), miR-34a/b/c, miR-106b(↓),miR-1286, miR-1306,s miR-132, miR-146b, miR-148b, miR-149, miR-17, miR-185, miR-18a, miR-195, miR-199b-5p, miR-19a/b-1, miR-200a/b, miR-20a, miR-211, miR-23a, miR-320a, miR-429, miR-484, miR-598, miR-649, miR-650, miR-92a-1, miR-93	<i>CSNK1D, NTRK3, PLCB1, PRKCB,</i> <i>SLC16A3, FMR1, NRXN3, SHANK3</i> <i>HEY1, SOX9, GPC5</i>	Nörotrofin sinyali, sinaptogenezis	24, 25, 26, 27, 28
Tourette's Sendromu	miR-189, miR-24-1	<i>SLITRK</i>	Nörit gelişimi	29, 30
Rett Sendromu	miR-146a/b(↓), miR-29, miR-382	<i>MeCP2</i>	Nörotrofin sinyali	31
Bipolar	miR-206, miR-7, miR-132(↓), miR-212, miR-22, miR-138, miR-148, miR-488	<i>BDNF, AKT1, MeCP2, SIRT1, NTF3,</i> <i>DISC1, GRIK5, HTR2C, MAOA, RGS2</i>	Nörotrofin sinyali, epigenetik sessizleştirme	32, 33, 34
DEHB	miR-107(↓), let7-d, miR-96	<i>CAMK2, BDNF, NRG1, RELN,</i> <i>DRD1, HTR4, GABR1, GRIN1,</i> <i>GRM7, CHR1, ATXN2</i>	Hücre döngüsü, regülasyonu, dopamin metabolizması	7, 35, 36, 37, 38
Bağımlılık	miR-124, miR-132, miR-181a/b, miR-30a-5p, miR-125b, miR-212, let-7d	<i>REST, CREB, BDNF,</i> <i>P250GAP, VSNL1, GLIA1,</i> <i>BDNF, Lin-28, NR2A</i>	Nöronal tanıma, 5-HT kaynaklı öğrenme, nöronal plastisite, nörogenezis	39, 40, 41, 42 43
OKB	miR-485-3p, miR-128	<i>NTRK3</i>	Sinaptik işleme, nöronal farklılaşma	44

↓ : Down-regülasyon, ↑ : Up-regülasyon.

OTİZM SPEKTRUMLU DÜZENSİZLİKLER

Otizm spektrumlu düzensizlikler (OSD), nöropsikiyatrik hastalıkların heterojen bir grubudur. Sosyal etkileşim ve iletişimde bozulmalara yol açan, sınırlı ve tekrarlayan davranışlara neden olan bir hastalıktır.⁵² Aile ve ikiz çalışmaları OSD'nin genetik temeli olduğunu göstermektedir. Cinsiyet açısından bakıldığında ise erkeklerde dişilere oranla (4:1) daha fazla gözlenmektedir. OSD'nin genetiği karmaşıktır.⁵³ Bireylerin %5-15'i tanı konulabilir bir genetik etiyolojiye sahiptir. Ayrıca Neuroligin 3 (NLGN3), Neuroligin 4 (NLGN4), SH3 ve SHANK2 gibi sinaptik genlerdeki mutasyonların da OSD'den sorumlu olduğu bilinmektedir.^{54,55} Genom boyu microarray çalışmaları kopya sayısı varyasyonları-

nın (CNV) ve CNV bölgelerinin risk faktörü olduğunu göstermiştir.⁵⁶ Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında ise bilinen SNP'ler kullanılarak OSD'den sorumlu CDH9 ve CDH10 genleri riskli olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmaların pek çoğu konfirme edilmemiştir ve araştırmalar devam ederken miRNA'lar da OSD'nin oluşumunda yerini almıştır. 18 ailede miRNA ekspresyon profilinin çıkarılmasını içeren bir çalışmada OSD'den sorumlu aday genler önerilmiştir.²⁴ Serum ve plazmadaki miRNA'lar stabildir ve nörolojik hastalıklar için biyoişaret olma potansiyeli vardır. 30 miRNA için yapılan ekspresyon analizlerinde 5 miRNA'nın OSD'li bireyleri tanımlamada kullanılabilecek güçlü bir biyoişaret olabileceği gösterilmiştir.⁵⁷

TOURETTE'S SENDROMU

Tourette's sendromu (TS), aynı biçimde tekrarlayan, istemsiz, hızlı, ani hareketler veya sesler çıkarılmasını içeren, motor ve vokal tikler ile karakterize nöropsikiyatrik bir rahatsızlıktır. Rahatsızlıktan muzdarip kişiler, içinden gelen tepkileri istemsiz olarak dışarı vurur.⁵⁸ Hastalığın başlangıcı 2-14 yaş arasındadır. Sıklığı 1/100'dir ve TS'li hastaların %75'i erkek bireylerdir.⁵⁹ TS'nin sıklıkla dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve obsesif kompulsif düzensizlik gibi diğer nöropsikiyatrik hastalıklar ile komorbiditesi bulunur.⁶⁰ Aile, segregasyon ve ikiz çalışmaları TS ile ilişkili güçlü genetik elemanları işaret etmektedir. Bununla birlikte bağlantı analizleri ve aday gen çalışmaları sebep olan genetik temeli bulmada başarılı değildir.⁶¹ Sonraki yapılan çalışmalar miRNA ile TS'nin ilişkisinin araştırılmasını içermektedir. Tanımlanan aday genler TS'li hastaların *de novo* kromozomal inversiyonlarının kırılma noktalarının incelenmesi sonucu tespit edilmiştir. Bu şekilde bulunan Slit ve Trk-like1 (*SLITRK1*) genleri kırılma noktalarında yerleşmiştir. 174 bağımsız TS hastasında *SLITRK1*'in mutasyonel taranması içeren çalışmada 2 hastada *SLITRK1*'in 3'-UTR'sinde dizi varyasyonu (var321) bulunmuştur. Bu varyasyon *hsa-miR-189*'ün 3'-UTR'e bağlanmasını engelleyerek TS'nin oluşumuna katılmaktadır.²⁹ Hastalığın oluşumunda birinci derecede dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik sistem sorumlu tutulmakla birlikte miRNA fonksiyonunun gösterilebilmesi için daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

RETT SENDROMU

Rett sendromu (RTT), X'e bağlı, primer olarak dişi bireylerde gözlenen, sıklığı 1/10.000-15.000 arasında değişen nörogelişimsel bir düzensizliktir.⁶² RTT'li hastalar yaşamın 6-18. aylarında normal gelişime sahiptir. Daha sonra hastalarda kademeli olarak gelişimsel duraksama, basmakalıp hareketler, mikrosefali, nöbetler, otistik özellikler ve zihinsel yetersizlik gelişir.⁶³ Sistematik olarak yapılan gen tarama çalışmalarında *MeCP2* (methyl-CpG binding protein 2) genindeki mutasyonların RTT'den sorumlu olduğu tespit edilmiştir.⁶⁴ RTT'nin etiyolojisi ve klinik ifadesinde etkili olduğu düşünülen miRNA'lardan miR-132 ise beyin dokusunda zengin olarak bulunur ve primer kortikal nöronlarda *MeCP2*'nin uzun 3'-UTR izoformu miR-132'nin kontrolü altındadır.⁶⁵ Diğer bir beyine özgün miRNA, miR-184 ise *MeCP2* mRNA'sının promotör bölgesine bağlanarak ekspresyonunu baskılar.⁶⁶ Hastalığın miRNA temelinin aydınlatılmasında bu miRNA'lar yeterli midir?

miRNA'ların sayısı düşünüldüğünde beyine özgü olanların seçimi ile yapılacak ayrıntılı araştırmalar bu soruyu cevaplayabilir.

BİPOLAR DÜZENSİZLİK

Bipolar düzensizlik (BD); taşkınlık ve depresyonun tekrarlı olarak meydana geldiği duygulanım bozukluğudur.⁶⁷ Psikiyatrik düzensizliğe sahip bireylerin kan ve post-mortem beyin dokusundaki gen ekspresyon profillemesi hastalığın genetik temelinin anlaşılmasında temel noktadır.⁶⁸ BD, poligenik kalıtım gösterir.⁶⁹ Hastalığın tanımlanmasında karışıklığa sebep olan faktörler; klinik heterojenite, fenotipik ve genotipik olarak hastalığın diğer mental hastalıklarla benzerlik göstermesidir.⁷⁰ Son zamanlarda, BD'nin patojenik mekanizmalarında miRNA'ların da etkili olduğu tespit edilmiştir.⁷¹ miRNA molekülleri mRNA'nın regülasyonunu artırarak ya da azaltarak nöronal fonksiyonları ve bilişsel performansı düzenler. Şizofreni ve depresyonda olduğu gibi dendritik plastisitede gereklidir ve BD'de de etkili olan *BDNF* (Brain Derived Neurotrophic Factor) geni pek çok miRNA tarafından hedeflenir. İnsan prefrontal korteksinde eksprese edilen miR-30a ve miR-195 direkt olarak *BDNF*'in 3'-UTR'ni hedefler ve *BDNF* ekspresyonunu azaltır.⁷² *BDNF* dolaylı olarak ise miR-132 tarafından regüle edilir. miR-132, sinir hücrelerinde bulunan ve bir glutamat reseptörü olan NMDAR'ın depolarizasyonunu etkin hale getirir.⁷³ NMDAR ve miRNA'lar arasındaki bağlantı hala bilinmemektedir. *BDNF* dışında *GRM7*, *DPP10* ve *THRB* gibi diğer bazı miRNA hedefi genler de BD'den sorumludur.⁷⁴ Bipolar hastaları ve kontroller ile yapılan çalışmalarda; miR-15a, miR-22, miR-33, miR-106b, miR-138, miR-151, miR-210, miR-324-5p, miR-338, miR-339 ve miR-425'in ekspresyon düzeyinin hastalarda kontrollere oranla azaldığı bulunmuştur.³²⁻³⁴ Ekspresyonlarının azalması miRNA mekanizmasından beklenildiği gibi hedef kontrolünün yapılamamasına neden olacaktır. Sinaptik plastisite, öğrenme ve diğer beyin fonksiyonlarının sürdürülmesini sağlayan bu genlerin kontrolünün miRNA'lar tarafından yapılamaması pek çok hastalıkta olduğu gibi BD'nin oluşumunda da temel mekanizmadır.

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB); dikkatsizlik, aşırı hareketlilik, unutkanlık, davranış kontrolünde zorluk ile karakterize yaygın çocukluk çağı beyin düzensizliklerinden birisidir. Adölesan ve yetişkin dönemde de devam eder. Hastalığın oluşum meka-

nizması ile pek çok görüş bulunmasına rağmen çalışmaları genetik ve çevrenin birlikte etkili olduğunu göstermektedir.⁷⁵ Aile, ikiz ve segregasyon analizleri sonuçları hastalığın oluşumunda genetik etiyojolojiye işaret etmektedir.⁷⁶ Moleküler genetik çalışmalardan elde edilen bilgilere göre Dopamin D2, D4 reseptörleri ve dopamin taşıyıcıları (DAT-1) DEHB için adaydır.⁷⁷ Hastalıkla ilişkili epigenetik mekanizmalardan birisi olan miRNA'lar; nöromusküler bağlantılardaki normal işleyişin sağlanması, MSS'deki sinaptik plastisite, hafıza ve beyin işlevlerinin bütünlüğü için gereklidir.⁷⁸ DEHB'li hastalarda hastalığın nörobiyolojisinden sorumlu genler olarak *BDNF*, *HTR2C* (5-hydroxytryptamine 2C Receptor) ve *MAOA* (Monoamine Oxidase)'ı hedefleyen miR-22'nin regülasyonundaki değişimler gösterilmiştir.⁷⁹ Bunun yanında hastalığın tanısına yönelik belirteçlerin bulunması konusunda yapılan çalışmalar içerisinde miR-107 aday olarak gösterilmektedir.³⁵ Hastalık-miRNA ilişkisini araştırmada veri tabanları kullanılarak yeni adaylar test edilmelidir.

BAĞIMLILIK

Bağımlılık beynin ödüllendirme sisteminin kronik bir düzensizliğidir ve bu sistem beynin en önemli psikolojik özelliğidir. Biz sürekli olarak ve farkında olmadan basit ve kompleks görevler hakkında risk/yarar oran analizi yaparak sayısız kararlar veririz. Bu kararları verirken bazıları aynı yönde sonuçlanırken bazıları ise duruma göre değişkenlik gösterir. Bağımlılık söz konusu olduğunda bu kararlar konulara göre de süreklilik gösterebilir. İnsanlar; besinler, alışveriş, internet ve kumar gibi pek çok farklı bağımlılık gösterebilir. Alkol eski bağımlılık çeşididir. En yaygın ilaç bağımlılığı olup narkotikler ve nikotin daha sonra gelmektedir. Bağımlılığın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Fakat bazı temel moleküler yollar önerilmektedir. miRNA'lar bu yollardan birisidir. Yapılan çalışmalar alkol, kokain, morfin ve nikotinin etki mekanizmasında spesifik miRNA'ların etkisini gösterir. Alkoliklerin beyin dokusunda miRNA'ların değişen ekspresyonu izlenmektedir.⁸⁰ Mürin striatal nöronlarında ve yetişkin rat nöronlarında miR-9'un alkol cevabında önemli derecede regülasyonu fazladır. Regülasyon, büyük potasyum (BK) kanalı aracılığıyla sağlanır. Bu kanal nöronal fonksiyon ile ilişkilidir, aksiyon potansiyelini şekillendirir ve nörotransmitter salınır.⁸¹ miR-9 aynı zamanda DRD2'yi de hedefler. DRD2'nin ekspresyonunun düşük olması alkol bağımlılığı ile ilişkilidir. Software analizleri ile yapılan hedef tahminlerinde miR-101a/b ve miR-218'de alkol bağımlılığı için güçlü adaylardır.⁸² Nikotin bağımlılığında ise havayolundaki

epitelyumda miRNA'lar ile sigara içme arasındaki ilişki tartışılmaktadır. En çok üzerinde durulan nokta nikotine cevapta dopamin reseptörünün (DRD1) farklı ekspresyonudur. DRD1 geni, genetik ilişkilendirme çalışmaları ile bulunmuş ve 3'-UTR'inde yer alan rs686 polimorfizmi nikotin bağımlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Aday miRNA çalışmaları ile miR-504'ün direkt DRD1'i hedeflediği ve ekspresyonunu artırdığı tespit edilmiştir.⁸³ miRNA'nın katıldığı yolda nikotinin etkilediği sinapslarda dopamin D1 reseptörünün artmasıyla içme davranışının süreklilik kazandığı ileri sürülmektedir.⁸⁴ Morfin şiddetli ağrıların tedavisinde kullanılan bir alkaloiddir. Çeşitli miRNA'ların morfinin etkisinde önemli olduğu gösterilmiştir. Özellikle miR-133b, morfin bağımlılığında aday bir miRNA'dır.⁸⁵ İlk tanımlanan let-7 ise opioid toleransının gelişimi süresince morfin reseptörlerinin regülasyonunda görevlidir. Opioid bağımlılığı ile ilişkili kodlamayan RNA'nın 2 grubtan birisine ait olabileceği düşünülmektedir. Direkt olarak opioidler tarafından regüle edilirler veya opioidler tarafından regüle edilmezler. Fakat bağımlılığa neden olan yolları kontrol ederler.⁸⁶ Kokain, koka bitkisinin yapraklarından elde edilen bir alkaloiddir. Çiğ olarak koka yapraklarının çiğnenmesi muhtemelen yapraktaki kokainin miktarının az olması sebebiyle bağımlılık oluşturmaz. Bu formdaki koka hafif bir stimülant, analjezik ve besinlerin bir kaynağıdır. Bununla birlikte pürifiye kokain güçlü bir bağımlılık oluşturur. Bağımlılık genetiğinde önemli olan *CREB*, *MeCP2* ve *BDNF* yollarının regülasyonu miR-132 ve miR-212 gibi spesifik miRNA'lar tarafından sağlanır. Bu miRNA'lar kokaine davranışsal cevabın gelişmesinde görevlidir. Biyoinformatik çalışmalar ile desteklenecek miRNA analizleri, bağımlılık düzensizliklerinin epigenetik temelini aydınlatılmasında ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde yol gösterici olabilir.

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), obsesyon adı verilen düşüncelerde takıntının eşlik ettiği dürtülerin neden olduğu tekrarlayan kompulsiyon ve eylemlerden oluşan bir ruhsal hastalıktır. OKB, nedeni belirlenemeyen tedirginlik durumu olarak açıklanan anksiyete düzensizlikleri içerisinde yer alır. Heterojen bir hastalık olması sebebiyle kliniği ile sorumlu genleri ve SNP'leri ilişkilendirmek zordur. Sorumlu genler arasında *SLC1A1*, *SLC6A4*, *SLC6A2*, *HTR2A*, *HTR2C*, *NTRK3* ve *SLITRK1* yer alır. Bu genleri hedef alan miRNA'ların hastalığın oluşumunda etkisi olduğu düşünülmektedir. 325 miRNA bölgesini çeviren 712 SNP taranarak panik düzensizliklerdeki etkileri araştırıl-

mıştır.⁸⁷ Bu SNP'lerin hiçbirisi olgun miRNA üzerinde değildir. Hedef mRNA'ların 3'-UTR'lerinde bulunmaktadır. miRNA bağlanma bölgesindeki mutasyonlar zararlı olabilir ve ciddi fenotipik etkiler gösterebilir.⁸⁸ NTRK3 (Neurotrophin-3 growth factor receptor) geni OKB için aday bir genidir. Genin rs28521337 polimorfizmi miR-485-3p için hedeftir ve C alleli OKB'nin biriktirme obsesyonu fenotipi ile ilişkili bulunmuştur.⁴³ Psikiyatrik hastalıkların tanısı davranışsal işaretler ve semptomlara dayanılarak konulmaktadır. Aynı hastalık ya da düzensizlik için farklı

miRNA'lar hastalığın ya da düzensizliğin farklı fenotipleriyle ilişkili olabilmektedir. miRNA'lar veya hedefindeki SNP'ler ile ekspresyonlarındaki değişimlere dayanarak özellikle periferik miRNA'ların biyoişaret olarak kullanılması erken tanıyı kolaylaştırır. miRNA'ların düzensiz regülasyonları ile ilgili çalışmalar hızla artmaktadır. Bu artış beraberinde psikiyatrideki etkilerinin geniş ölçekli araştırılmasını da gerektirir. Gelişen teknoloji ile tanı ve tedavi amaçlı kullanımlarının yaygınlaşması mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

- Nelson P, Kiriakidou M, Sharma A, Maniatakis E, Mourelatos Z. The microRNA world: Small is mighty. *Trends Biochem Sci* 2003;28(10):534-40.
- Chen X, Liang H, Zhang J, Zen K, Zhang CY. Horizontal transfer of microRNAs: Molecular mechanisms and clinical applications. *Protein Cell* 2012;3(1):28-37.
- Kim VN. MicroRNA Biogenesis: Coordinated Cropping and Dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6(5):376-85.
- Guo L, Liang T. Cross-Mapping Events in miRNAs reveal potential miRNA mimics and evolutionary implications. *Plos One* 2011;6(5):e20517.
- Lagana A, Russo F, Sismeiro C, Giugno R, Pulvirenti A. Variability in the incidence of miRNAs and genes in fragile sites and the role of repeats and CpG islands in the distribution of genetic material. *Plos One* 2010;5(6):e11166.
- Miyoshi K, Miyoshi T, Siomi H. Many ways to generate microRNA-like small RNAs: non-canonical pathways for microRNA production. *Mol Genet Genom* 2010;284(2):95-103.
- Shi W, Du J, Liang G, Wang T, Li S, Xie S, et al. Aberrant expression of serum miRNAs in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2012;46(2):198-204.
- Lee J, Li Z, Sinning RB, John B. Regulatory circuit of human microRNA biogenesis. *Plos Comput Biol* 2007;3(4):e67.
- Satoh J. Molecular network of microRNA targets in Alzheimer's disease brains. *Exp Neurol* 2012;235(2):436-46.
- Wang Z, Yang B. MicroRNA expression detection methods. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. Chapter 1,3-40.
- Sempere LF, Freemantle S, Pitha-Rowe I, Moss E, Dmitrovsky E, Ambros V. Expression profiling of mammalian microRNAs uncovers a subset of brain-expressed microRNAs with possible roles in murine and human neuronal differentiation. *Genome Biol* 2004;5(3):R13.
- Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Curr Biol* 2002;12(9):735-9.
- Natera-Naranjo O, Aschrafi A, Gioio AE, Kaplan BB. Identification and quantitative analyses of microRNAs located in the distal axons of sympathetic neurons. *RNA* 2010;16(8):1516-29.
- Schratt GM, Tuebing F, Nigh EA, Kane CG, Sabatini ME, Kiebler M, et al. A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. *Nature* 2006;439(7074):283-9.
- Gao J, Wang WY, Mao YW, Gräff J, Guan JS, Pan L, et al. A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-13. *Nature* 2010;466(7310):1105-9.
- Sutton MA, Schuman EM. Dendritic protein synthesis, synaptic plasticity, and memory. *Cell* 2006;127(1):49-58.
- Perkins DO, Jeffries CD, Jarskog LF, Thomson JM, Woods K, Newman MA, et al. microRNA expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Genome Biol* 2007;8(2):R27.
- Miller BH, Zeier Z, Xi L, Lanz TA, Deng S, Strathmann J, et al. MicroRNA-132 dysregulation in schizophrenia has implications for both neurodevelopment and adult brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(8):3125-30.
- Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet* 2011;43(10):969-76.
- Kwon E, Wang W, Tsai LH. Validation of schizophrenia-associated genes CSMD1, C10orf26, CACNA1C and TCF4 as miR-137 targets. *Mol Psychiatry* 2013;18(1):11-2.
- Kim AH, Parker EK, Williamson V, McMichael GO, Fanous AH, Vladimirov VI. Experimental validation of candidate schizophrenia gene ZNF804A as target for hsa-miR-137. *Schizophrenia Res* 2012;141(1):60-4.
- Beveridge NJ, Gardiner E, Carroll AP, Tooney PA, Cairns MJ. Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis. *Mol Psychiatry* 2010;15(12):1176-89.
- Wong J, Duncan CE, Beveridge NJ, Webster MJ, Cairns MJ, Weickert CS. Expression of NPAS3 in the human cortex and evidence of its posttranscriptional regulation by miR-17 during development, with implications for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39(2):396-406.
- Ghahramani Seno MM, Hu P, Gwady FG, Pinto D, Marshall CR, Casallo G, et al. Gene and miRNA expression profiles in autism spectrum disorders. *Brain Res* 2011;1380:85-97.
- Banerjee-Basu S, Larsen E, Muend S. Common microRNAs target established ASD genes. *Frontiers in Neurology* 2014;5(205):1-3.
- Abu-Elneel K, Liu T, Gazzaniga FS, Nishimura Y, Wall DP, Geschwind DH, et al. Heterogeneous dysregulation of microRNAs across the autism spectrum. *Neurogenetics* 2008;9(3):153-61.
- Talebizadeh Z, Butler MG, Theodoro MF. Feasibility and relevance of examining lymphoblastoid cell lines to study role of microRNAs in autism. *Autism Res* 2008;1(4):240-50.
- Sarachana T, Zhou R, Chen G, Manji HK, Hu VW. Investigation of post-transcriptional gene regulatory networks associated with autism spectrum disorders by microRNA expression profiling of lymphoblastoid cell lines. *Genome Med* 2010;2(4):23.
- Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ, Baek DY, Stillman AA, Morgan TM, et al. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science*. 2005;310(5746):317-20.
- Esau CC, Monia BP. Therapeutic potential for microRNAs. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59(2-3):101-14.

31. Urdinguio RG, Fernandez AF, Lopez-Nieva P, Rossi S, Huertas D, Kulis M, et al. Disrupted microRNA expression caused by Mecp2 loss in a mouse model of Rett syndrome. *Epigenetics* 2010;5(7):656-63.
32. Wang Z, Zhang C, Huang J, Yuan C, Hong W, Chen J, et al. MiRNA-206 and BDNF genes interacted in bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2014;162:116-9.
33. Kim AH, Reimers M, Maher B, Williamson V, McMichael O, McClay JL, et al. MicroRNA expression profiling in the prefrontal cortex of individuals affected with schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophr Res* 2010;124(1-3):183-91.
34. Muiños-Gimeno M, Espinosa-Parrilla Y, Guidi M, Kagerbauer B, Sipilä T, Maron E, et al. Human microRNAs miR-22, miR-138-2, miR-148a, and miR-488 are associated with panic disorder and regulate several anxiety candidate genes and related pathways. *Biol Psychiatry* 2011;69(6):526-33.
35. Kandemir H, Erdal ME, Selek S, Ay Öİ, Karababa İF, Kandemir SB, et al. Evaluation of several micro RNA (miRNA) levels in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 2014; 580:158-62.
36. Wu LH, Peng M, Yu M, Zhao QL, Li C, Jin YT, et al. Circulating MicroRNA Let-7d in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuromolecular Med* 2015;17(2):137-46. doi: 10.1007/s12017-015-8345-y.
37. Kocerha J, Kauppinen S, Wahlestedt C. microRNA in CNS disorders. *Neuromolecular Med* 2009;11(3):162-72.
38. Sánchez-Mora C, Ramos-Quiroga JA, Garcia-Martínez I, Fernández-Castillo N, Bosch R, Richarte V, et al. Evaluation of single nucleotide polymorphisms in the miR-183-96-182 cluster in adulthood attention-deficit and hyperactivity disorder (ADHD) and substance use disorders (SUDs). *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(11):1463-73.
39. Visvanathan J, Lee S, Lee B, Lee JW, Lee SK. The microRNA miR-124 antagonizes the anti-neural REST/SCP1 pathway during embryonic CNS development. *Genes Dev* 2007; 21(7):744-9.
40. Rajasethupathy P, Fiumara F, Sheridan R, Betel D, Puthanveetil SV, Russo JJ, et al. Characterization of small RNAs in Aplysia reveals a role for miR-124 in constraining synaptic plasticity through CREB. *Neuron* 2009; 63(6):803-17.
41. Chandrasekar V, Dreyer JL. MicroRNAs miR-124, let-7d and miR-181a regulate cocaine-induced plasticity. *Mol Cell Neurosci* 2009;42(4):350-62.
42. Vo N, Klein ME, Varlamova O, Keller DM, Yamamoto T, Goodman RH, et al. A cAMP-response element binding protein-induced microRNA regulates neuronal morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(45): 16426-31.
43. Muinos-Gimeno M, Guidi M, Kagerbauer B, Martin-Santos R, Navines R, Alonso P, et al. Allele variants in functional microRNA target sites of the neurotrophin-3 receptor gene (NTRK3) as susceptibility factors for anxiety disorders. *Hum Mutat* 2009;30(7):1062-71.
44. Betel D, Wilson M, Gabow A, Marks DS, Sander C. The microRNA.org resource: targets and expression. *Nucleic Acids Res* 2008;36(Database issue):D149-53.
45. Xu B, Ionita-Laza I, Roos JL, Boone B, Woodrick S, Sun Y, et al. De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nat Genet* 2012;44(12):1365-9.
46. Xu B, Karayiorgou M, Gogos JA. MicroRNAs in psychiatric and neurodevelopmental disorders. *Brain Res* 2010;1338:78-88.
47. Moreau MP, Bruse SE, David-Rus R, Buyske S, Brzustowicz LM. Altered microRNA expression profiles in postmortem brain samples from individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2011;69(2):188-93.
48. Abu-Elneel K, Liu T, Gazzaniga FS, Nishimura Y, Wall DP, Geschwind DH, et al. Heterogeneous dysregulation of microRNAs across the autism spectrum. *Neurogenetics* 2008;9(3): 153-61.
49. Kvajo M, McKellar H, Gogos JA. Avoiding mouse traps in schizophrenia genetics: lessons and promises from current and emerging mouse models. *Neuroscience* 2012; 211:136-64.
50. Stark KL, Xu B, Bagchi A, Lai WS, Liu H, Hsu R, et al. Altered brain microRNA biogenesis contributes to phenotypic deficits in a 22q11-deletion mouse model. *Nat Genet* 2008;40(6):751-60.
51. Hansen T, Olsen L, Lindow M, Jakobsen KD, Ullum H, Jonsson E, et al. Brain expressed microRNAs implicated in schizophrenia etiology. *PlosOne* 2007;2(9):e873.
52. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995;25(1):63-77.
53. Veenstra-Vanderweele J1, Christian SL, Cook EH Jr. Autism as a paradigmatic complex genetic disorder. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004;5:379-405.
54. Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neurologins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 2003;34(11):27-9.
55. Berkel S, Marshall CR, Weiss B, Howe J, Roeth R, Moog U, et al. Mutations in the SHANK2 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder and mental retardation. *Nat Genet* 2010;42(6):489-91.
56. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 2008;9(5):341-55.
57. Mundaili Vasu M, Anitha A, Thanseem I, Suzuki K, Yamada K, Takahashi T, et al. Serum microRNA profiles in children with autism. *Mol Autism* 2014;5:40.
58. Kerbeshian J, Peng CZ, Burd L. Tourette syndrome and comorbid early-onset schizophrenia. *J Psychosom Res* 2009;67(6):515-23.
59. Staley D, Wand R, Shady G. Tourette disorder: a cross-cultural review. *Compr Psychiatry* 1997;38(1):6-16.
60. Cavanna AE, Servo S, Monaco F, Robertson MM. The behavioral spectrum of Gilles de la Tourette syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009 Winter;21(1):13-23.
61. O'Rourke JA, Scharf JM, Yu D, Pauls DL. The genetics of Tourette syndrome: a review. *J Psychosom Res* 2009;67(6):533-45.
62. Hagberg B. Rett syndrome: Swedish approach to analysis of prevalence and cause. *Brain Dev* 1985;7(3):276-80.
63. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983;14(4):471-9.
64. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999;23(2):185-8.
65. Klein ME, Lioy DT, Ma L, Impey S, Mandel G, Goodman RH. Homeostatic regulation of MeCP2 expression by a CREB-induced microRNA. *Nat Neurosci* 2007;10(12):1513-4.
66. Nomura T, Kimura M, Horii T, Morita S, Soejima H, Kudo S, et al. [MeCP2-dependent repression of an imprinted miR-184 released by depolarization]. *Hum Mol Genet* 2008;17(8): 1192-9.
67. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(3):241-51.
68. Kumarasinghe N, Tooney PA, Schall U. Finding the needle in the haystack: a review of microarray gene expression research into schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46(7):598-610.
69. Sullivan PF. The genetics of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2(7):e212.
70. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience* 2009;164(1):331-43.

71. Smalheiser NR. Synaptic enrichment of miRNAs in adult Mouse forebrain is related to structural features of their precursors. *Biol Direct* 2008;3:44.
72. Mellios N, Huang HS, Grigorenko A, Rogaev E, Akbarian S. A set of differentially expressed miRNAs, including miR-30a-5p, act as post-transcriptional inhibitors of BDNF in prefrontal cortex. *Hum Mol Genet* 2008;17(19):3030-42.
73. Ashraf SI, McLoon AL, Sclarsic SM, Kunes S. Synaptic protein synthesis associated with memory is regulated by the RISC pathway in *Drosophila*. *Cell* 2006;124(1):191-205.
74. Cheng HY, Papp JW, Varlamova O, Dziema H, Russell B, Curfman JP, et al. microRNA modulation of circadian-clock period and entrainment. *Neuron* 2007;54(5):813-29.
75. Chen H, Wang N, Burmeister M, McInnis MG. MicroRNA expression changes in lymphoblastoid cell lines in response to lithium treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12(7):975-81.
76. Kieling C, Goncalves RR, Tannock R, Castellanos FX. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2008;17(2):285-307.
77. Andrés M, Lawrence S, Charney DS, Leckman JF. *Pediatric Psychopharmacology: Principles and Practice*. Oxford: Oxford University Press; 2003. p.447-65. ISBN 0-19-514173-3.
78. Faraone SV, Biederman J, Weißenbach B, Keith T, Chu MP, Weaver A, et al. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156(5):768-70.
79. Corbin R, Olsson-Carter K, Slack F. The role of microRNAs in synaptic development and function. *BMB Rep* 2009;42(3):131-5.
80. Kenny PJ. Epigenetics, microRNA, and addiction. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16(3):335-44.
81. Nunez YO, Mayfield RD. Understanding Alcoholism Through microRNA Signatures in Brains of Human Alcoholics. *Front Genet* 2012;3:43.
82. Pietrzykowski AZ, Friesen RM, Martin GE, Puig SI, Nowak CL, Wynne PM, et al. Post-transcriptional regulation of BK channel splice variant stability by miR-9 underlies neuroadaptation to alcohol. *Neuron* 2008;59(2):274-87.
83. Liu J, Yang AR, Kelly T, Puche A, Esoga C, June HL Jr, et al. Binge alcohol drinking is associated with GABAA alpha2-regulated Toll-like receptor 4 (TLR4) expression in the central amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(11):4465-70.
84. Huang W, Li MD. Differential allelic expression of dopamine D1 receptor gene (DRD1) is modulated by microRNA miR-504. *Biol Psychiatry* 2009;65(8):702-5.
85. Brunzell DH, Mineur YS, Neve RL, Picciotto MR. Nucleus accumbens CREB activity is necessary for nicotine conditioned place preference. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(8):1993-2001.
86. He Y, Wang ZJ. Let-7 microRNAs and Opioid Tolerance. *Front Genet* 2012;3:110.
87. Bali P, Kenny PJ. Noncoding RNAs and cocaine. *Front Gene* 2012;3.
88. Quach H, Barreiro LB, Laval G, Zidane N, Patin E, Kidd KK, et al. Signatures of purifying and local positive selection in human miRNAs. *Am J Hum Genet* 2009;84(3):316-27.