The Role of microRNA in the Pathogenesis of Schizophrenia

Zahra Ghasemzadeh[1], Sedigheh Khanjani Jelodar[2], Farzaneh Nazari Serenjeh[3*], Narjes Lotfi Ghadikolaii[4]

[1]Department of Animal Biology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran
[2]Department of Animal Biology, Faculty of Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran
[3]Department of Biology, Payame Noor University (PNU), Tehran, Iran.
[4]Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Article Info:

Received: **24 May 2022** ***Revised:*** **8 Jan 2023** ***Accepted:*** **8 Jan 2023**

ABSTRACT

Introduction: MicroRNAs (miRNAs) are small, noncoding RNA molecules that act as highly potent post-transcriptional regulators of gene expression. Over past decades, miRNAs were found to modulate brain development and brain function. Schizophrenia (SCZ) is a complex and severe psychiatric disorder and both genetic and environmental risk factors are implicated in SCZ. Recent studies have identified that dysregulation of miRNAs expression contributes to the pathogenesis of SCZ. ***Conclusion:*** Identification of SCZ- related miRNAs may be potential biomarkers in the diagnosis and more efficient therapies of SCZ. In this review, we provide an overview of the recent findings of the SCZ-associated dysregulation of miRNAs.

Keywords:

1. MicroRNAs
2. Schizophrenia
3. Biomarkers

***Corresponding Author:** Farzaneh Nazari Serenjeh

Email: *nazari.f@pnu.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.119]

نقش میکرو RNAها در پاتوژنز اسکیزوفرنی

زهرا قاسم‌زاده[۱]، صدیقه خانجانی جلودار[۲]، فرزانه نظری سرنجه[۳]*، نرجس لطفی قادیکلایی[۴]

[۱]بخش فیزیولوژی جانوری، دانشکده زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران
[۲]گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
[۳]گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
[۴]گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۳ خرداد ۱۴۰۱ اصلاحیه: ۱۸ دی ۱۴۰۱ پذیرش: ۱۸ دی ۱۴۰۱

چـــــکیده

مقدمـــه: MicroRNAهـــا (میکروRNAهـــا) مولکول‌هـــای RNA کوچـــک و غیـــر کـــد کننـــده‌ای هســـتند کـــه به‌عنـــوان تنظیـــم کننده‌هـــای بســـیار قـــوی بیـــان ژن پـــس از رونویســـی عمـــل می‌کننـــد. در دهه‌هـــای گذشـــته مشـــخص شـــده اســـت کـــه میکـــرو RNAهـــا رشـــد و عملکـــرد مغـــز را تحـــت تاثیـــر قـــرار می‌دهنـــد. اســـکیزوفرنی یـــک اختـــلال روانپزشـــکی پیچیـــده و شـــدید اســـت کـــه عوامـــل خطـــر ژنتیکـــی و محیطـــی در بـــروز آن نقـــش دارنـــد. مطالعـــات اخیـــر نشـــان داده اســـت کـــه اختـــلال در بیـــان میکـــرو RNAهـــا در پاتوژنـــز اســـکیزوفرنی نقـــش دارد. **نتیجه‌گیـــری:** شناســـایی میکـــرو RNAهـــای مرتبـــط بـــا SCZ می‌تواننـــد به‌عنـــوان نشـــانگرهای زیســـتی بالقـــوه‌ای در تشـــخیص و درمـــان هـــای کارآمدتـــر اســـکیزوفرنی مـــورد توجـــه قـــرار گیرنـــد. در مقالـــه حاضـــر، مـــروری بـــر یافته‌هـــای اخیـــر از اختـــلال در بیـــان میکـــرو RNAهـــای مرتبـــط بـــا SCZ ارائـــه شـــده اســـت.

واژه‌های کلیدی:
۱- میکروRNA
۲- اسکیزوفرنی
۳- نشانگرهای‌زیستی

***نویسنده مسئول:** فرزانه نظری سرنجه
پست الکترونیک: *nazari.f@pnu.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.119]

مقدمه

میکرو RNA ها گروه کوچکی از RNAهای غیرکدکنندهٔ تک رشته‌ای هستند که حدود ۲۳-۲۰ نوکلئوتید دارند و در بیان ژن در سطح پس از رونویسی نقش دارند. کشف نخستین میکرو RNA یعنی lin-4 در سال ۱۹۹۳ توسط گروه آمبروس[1] و رووکان[2] حوزهٔ زیست‌شناسی مولکولی را دچار تحول کرد. سال‌ها قبل، lin-4 توسط آزمایشگاه هورویتز[3] به‌عنوان یکی از ژن‌های تنظیم کنندهٔ رشد زمانی[4] درلارو Caenorhabditis elegans شناسایی شده بود. آمبروس و رووکان بعدها نیز به مطالعهٔ lin-4 و lin-14 ادامه دادند و متوجه شدند که lin-4، RNA کد کنندهٔ پروتئین نیست بلکه در واقع یک RNA کوچک غیر کد کننده است. همچنین آن‌ها متوجه شدند که lin-14 از طریق ناحیهٔ غیر ترجمه شوندهٔ 3′ (3′UTR)[5] به صورت پس از ترجمه دچار فروتنظیمی[6] شده است و اینکه lin-4 دارای توالی مکمل با 3′UTR از lin-14 است. بنابراین، آن‌ها پیشنهاد کردند که lin-4، lin-14 را در سطح پس از ترجمه تنظیم می‌کند. از آن زمان، میکروRNAها در تمام سیستم‌های مدل حیوانی شناسایی شدند و نشان داده شده است که برخی از آن‌ها به شدت بین گونه‌ها حفاظت شده هستند. میکروRNAهای جدید هنوز در حال کشف هستند و نقش آن‌ها در تنظیم ژن به خوبی شناخته شده است (۱). میکرو RNAهای کوچک غیرکد کننده ابتدا به mRNAهای هدف که دارای توالی‌های مکمل هستند متصل می‌شوند و سنتز پروتئین از mRNA هدف را مهار و یا سبب تخریب هدف می‌شوند. اغلب میکروRNAهایی که تاکنون شناسایی شده‌اند در مغز پستانداران بیان می‌شوند. این میکرو RNAها در سیگنال‌دهی عصبی- تکوینی، پلاستیسیته سیناپسی و فعالیت عصبی نقش دارند. اختلالات در مسیر تولید میکرو RNAها در مغز باعث ایجاد نقص عصبی در مدل‌های حیوانی و انسانی می‌شود. از طرفی، اختلال در تنظیم[7] و سنتز میکروRNAها تقریباً در همهٔ اختلالات عصبی- تکوینی[8]، بیماری های تحلیل برندهٔ عصبی[9] و یا روانی[10] گزارش شده است. با این حال، نقش میکروRNAها در بیماری اسکیزوفرنی (SCZ) کمتر مورد توجه قرار گرفته است (۲، ۳).

SCZ یک اختلال شدید روانی با شیوع ۰/۷ درصد در جمعیت جهان است (۴). این بیماری مزمن غیرقابل درمان بوده و یکی از پرهزینه‌ترین بیماری‌های روانی در سراسر جهان محسوب می‌شود.علائم SCZ شامل توهم، هذیان، افکار و گفتار نامنظم، بی‌علاقگی، کاهش انگیزهٔ اجتماعی و نقص در توجه و حافظهٔ کاری است. با این حال، علائم اختصاصی و شدت آن‌ها در بین بیماران بسیار متفاوت است (۵). بیماری SCZ یک بیماری ارثی است و صدها نوع ژن با خطر ابتلا به SCZ مرتبط هستند (۶). از طرفی، این بیماری با طیف وسیعی از عوامل محیطی (مانند عفونت ویروسی قبل از تولد، استرس مادر و استرس در اوایل زندگی، تربیت نامناسب در کودکی و مصرف مواد مخدر در نوجوانان) نیز مرتبط است (۷). شواهد متعدد نشان می‌دهدکه اختلال در عملکرد و یا بیان میکروRNAها در بروز SCZ نقش مهمی دارند. مطالعات پس از مرگ[11] بر روی مغز افراد مبتلا به SCZ نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به SCZ چندین میکروRNA دچار اختلال تنظیمی می‌شوند. علاوه بر این، در مقایسه با سایر ژن‌های کد کنندهٔ پروتئین، ژن‌های مرتبط با ریسک ابتلا به SCZ حاوی جایگاه‌های اتصال میکروRNA پیش‌بینی شدهٔ بسیار بیشتری هستند (۸). چندین چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی[12] و تکرارهای پشت‌سرهم با تعداد متغیر در نزدیکی یا درون ژن کد کنندهٔ miRNA-137 به شدت با خطر ابتلا به SCZ مرتبط هستند (۱۲-۹). از طرف دیگر، سطوح میکروRNA مغز به فاکتورهای محیطی مرتبط با افزایش خطر ابتلا به SCZ حساس است. برای مثال، فعال شدن سیستم ایمنی مادر و قرار گرفتن در معرض کانابیس در نوجوانان سطح چندین میکروRNA از خوشهٔ ژنی MIR3791/410 در قشر انتورینال موش‌های بزرگ آزمایشگاهی را تغییر می‌دهد (۱۳) که نشان دهندهٔ اثرات طولانی مدت وقایع اوایل زندگی بر میکرو RNAهای مغز است. شواهد دیگر نشان می‌دهد که اختلال در اجزای پروتئینی در مسیر تولید میکروRNA در افزایش ریسک ابتلا به SCZ شرکت دارند. در این مقالهٔ مروری مطالعات انجام شده بر روی نقش میکرو RNAها در بروز بیماری SCZ مورد بررسی قرار می‌گیرد.

تولید زیستی میکرو RNA

میکرو RNAها در فرایندی چند مرحله‌ای سنتز می‌شوند که با رونویسی از ژن میکروRNA برای تشکیل رونوشت اولیه میکرو RNA آغاز می‌شود. تولید میکرو RNAها فرایند پیچیده‌ای است که از هسته شروع و در سیتوپلاسم خاتمه می‌یابد. در این فرآیند چندین آنزیم و کمپلکس‌های پروتئین سلولی که مسیر منتج به تولید میکروRNAهای بالغ و عملکردی را تنظیم می‌کنند، نقش دارند. ژن‌های کدکنندهٔ میکروRNAها در نواحی درون ژنی[13] (به ویژه اینترونی) یا بین ژنی[14] هر دو رشتهٔ کد کننده یا غیرکد کننده، کد گذاری می‌شوند. ژن کد کنندهٔ میکروRNAها عمدتاً توسط RNAپلی‌مراز II رونویسی شده و میکروRNA اولیه[15] (pri-miRNA) ایجاد می‌شود. این miRNA حاوی یک یا

[1] Ambros
[2] Ruvkun
[3] Horvitz
[4] Temporal Development
[5] 3′ Untranslated Region, 3′ -UTR
[6] Downregulation
[7] Dysregulation
[8] Neurodevelopmental
[9] Neurodegenerative
[10] Psychiatric
[11] Postmortem Brain Study
[12] Single Nucleotide Polymorphism, SNP
[13] Intragenic
[14] Intergenic
[15] Primary miRNAs, pri-miRNAs

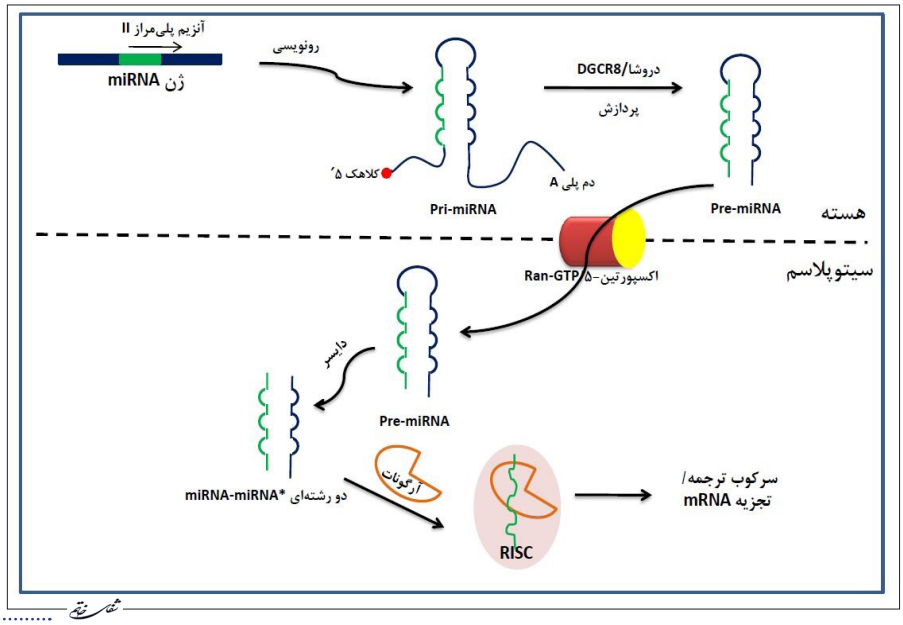
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.119]

تعداد بیشتر ساختار سنجاقی است که توسط پروتئین متصل شونده به RNA به نام DGCR8 (پروتئین ژن ناحیهٔ ضروری سندروم دیجرج) شناسایی می‌شوند و توسط ریبونوکلئازنوع III به نام DROSHA برای تولید pre-miRNA شکافته می‌شوند. Pre-miRNA حدود ۷۰ نوکلئوتید دارد. انتهای سنجاق سر دارای یک برآمدگی دو نوکلئوتیدی در ´۳، یک ´۵ فسفات و یک ´۳ هیدروکسیل است که حالت معمول محصولات RNAase II هستند. Exportin-5 برآمدگی را تشخیص می‌دهد و pre-miRNA را به سیتوپلاسم منتقل می‌کند (تصویر-۱) (۱۴). در سیتوپلاسم آنزیم ریبونوکلئاز نوع III سیتوپلاسمی به نام DICER حلقه pre-miRNA را باز می‌کند و یک میکرو RNA دو رشته‌ای حاوی تقریباً ۲۲ نوکلئوتید ایجاد می‌شود. همچنین، پروتئین آرگونات ۲ (Ago 2) ممکن است در برش pre-miRNA در سیتوپلاسم نقش داشته باشد (۱۵). این میکروRNA دو رشته‌ای با مجموعه پروتئینی به نام کمپلکس خاموش کنندهٔ القا شده با RNA (RISC) مرتبط است که از چندین پروتئین تشکیل شده است.RISC منجر به جداسازی رشته میکرو RNA می‌شود. یک رشته اغلب تخریب می‌شود و رشته دیگر که همان میکرو RNA بالغ است در معرض قرار می‌گیرد و ممکن است با mRNA هدف جفت شود (۱۶).

اسکیزوفرنی (SCZ)

بیماری SCZ در اوایل بلوغ رخ می‌دهد، اما مشاهده شده است که بیماری‌زایی آن در اوایل رشد عصبی در دورهٔ جنینی آغاز می‌شود. علایم رفتاری این بیماری شامل: علائم مثبت (آشفتگی فکری، هذیان، توهم)، علائم منفی (نبود انگیزه و احساس سرخوشی، منزوی شدن و گوشه‌گیری اجتماعی) و علائم شناختی (نقص در توجه و حافظه آگاه) است (۱۷). در اکثر موارد افراد مبتلا، سابقهٔ خانوادگی ابتلا به SCZ دارند. مطالعهٔ دوقلوها و تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد که وراثت‌پذیری این بیماری حدود ۸۰ درصد است. اختلالات ژنتیکی همانند حذف[16] یا تکثیر برخی بخش‌های DNA، به خودی خود سبب افزایش ابتلا به این بیماری می‌شود که در ۳-۲ درصد از بیماران گزارش شده است. علاوه بر این عوامل محیطی مختلف با تاثیر بر ژنوم افراد، خطر ابتلا به اسکیزوفرنی را بالا می‌برند. در دوقلوهای همسان امکان ابتلا به بیماری ۵۰ درصد است. این امر اهمیت عوامل محیطی و برهمکنش آنها را با عوامل ژنتیکی در افزایش مبتلا به SCZ نشان می‌دهد (۱۸). مطالعات نشان می‌دهند، SCZ به دلیل تغییرات فنوتیپی و محیطی بروز می‌کند. فاکتورهای محیطی دیگری همچون استرس مادر، تروما در خردسالی و پدیدهٔ استرس اکسیداتیو در ایجاد و گسترش بیماری تاثیر می‌گذارند (۱۹). همهٔ این عوامل بر دوره‌های ضروری تکوین مانند رفتارهای شناختی، عاطفی، اجتماعی و بلوغ مغز موثرند و آسیب‌های محیطی می‌توانند بیان ژن را از طریق مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی دچار دگرگونی کنند. بنابراین عوامل ژنتیکی و محیطی بر فرآیندهای مغزی و شبکه‌های ارتباطی آن تاثیر می‌گذارند (۲۰). بررسی‌های ژنومی، نشان داده است که ژن گیرندهٔ دوپامین نوع ۲ (D2R) و نیز سایر ژن‌های درگیر در تحریک‌پذیری و انتقال عصبی گلوتاماترژیک، از جمله زیرواحدهای کانال‌های ولتاژی کلسیم و جمعی از گیرنده‌های NMDA از دلایل وقوع بیماری است (۲۱). فرضیه دوپامین توسط مطالعات حیوانی، تحقیقات پس

تصویر ۱- مراحل تولید میکروRNA. میکروRNAها از روی ژن کد کنندهٔ خود توسط RNA پلیمراز II رونویسی می‌شوند و رونوشت اولیه‌ای به نام pri-miRNA تولید می‌شود. این رونوشت اولیه در درون هسته و در حضور کمپلکسی به نام میکروپردازنده که از ریبونوکلئاز هسته‌ای به نام Drosha و پروتئین هسته‌ای DGCR8[۸] تشکیل شده است، به pre-miRNA پردازش می‌شود. سپس Exportin-۵، pre-miRNA را به سیتوپلاسم منتقل می‌کند. در درون سیتوپلاسم ریبونوکلئاز Dicer، pre-miRNA را به میکروRNA بالغ دو رشته‌ای پردازش می‌کند. یکی از رشته‌های میکروRNA بالغ به درون کمپلکس خاموش کنندهٔ القاء شده توسط RNA (RISC) همراه با آرگونات -۲ بارگذاری می‌شود و به این ترتیب بر روی ژن‌های هدف جهت غیرفعال کردن mRNA و یا کاهش سطح پروتئین اثر می‌گذارد (۱۴).



[16] Deletion

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.119]

از مرگ بیمار و اثرات بالینی داروهایی که بر انتقال عصبی دوپامینرژیک اثرگذارند، تایید شده است. شواهد قابل توجهی نشان می‌دهد که سنتز دوپامین و ظرفیت آزادسازی آن در SCZ افزایش یافته است که بیشترین مقدار در جسم مخطط پشتی[17] است. یافته‌های ژنتیکی اختلال در تنظیم دوپامینرژیک را نه به‌عنوان یک ناهنجاری اولیه، بلکه به‌عنوان پایین‌دست ناهنجاری‌ها در سایر سیستم‌های ناقلین عصبی، از جمله سیستم گلوتاماترژیک نشان می‌دهد (۲۲). حجم کل مغز در بیماران SCZ به‌ویژه در مناطق قشر و هیپوکامپ کاهش، حجم بطن جانبی در مراحل مزمن بیماری افزایش و حجم مادهٔ خاکستری با گذشت زمان کاهش می‌یابد. مطالعات بافت مغز پس از مرگ در مبتلایان نشان می‌دهد که کاهش طول و تراکم خارهای دندریتی در سلول‌های عصبی هرمی، ممکن است عامل اصلی کاهش حجم مادهٔ خاکستری قشر مغز در SCZ باشد. میزان کاهش تدریجی بافت مغز در بیماران تقریباً دو برابر افراد سالم ارزیابی شده‌است. در SCZ، نیمکرهٔ راست آگاهی خود را نسبت به عوامل بیرونی از دست میدهد و در نیمکرهٔ چپ بخش کلامی تحت تاثیر قرار می‌گیرد (۲۳). همچنین مطالعات تصویربرداری نشان داده که رشد نرمال مغز کاهش می‌یابد، مادهٔ خاکستری آن تحلیل می‌رود و نقص‌های شناختی ایجاد می‌کند (۱۸). علائم منفی و اختلالات شناختی در این بیماری با عملکرد اجتماعی در رابطه است و مهارت‌های زندگی و کیفیت آن را تحت کنترل دارد (۲۳). هیپوکامپ بیماران مبتلا به SCZ، فعالیت عصبی غیرعادی نشان می‌دهد که بر عملکرد شناختی آن تاثیر می‌گذارد. داده‌های بالینی و پیش‌بالینی نشان می‌دهد که بیش‌فعالی هیپوکامپ، به اختلال عملکرد آن منجر می‌شود. یکی از موارد اختلال زمینه‌ای آن، از دست دادن برخی اینترنورون‌های مهاری گابائرژیک است. در این بیماران تعداد کل سلول‌های عصبی در هیپوکامپ کاهش می‌یابد. همچنین پاروآلبومین و سوماتوستاتین بیان کننده اینترنورون‌ها نیز به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد.

تغییرات بیان میکروRNA ها در اسکیزوفرنی

این رونوشت‌های کوچک دارای بیان زمانی- فضایی پیچیده در بافت مغز هستند و می‌توانند بیان ژن‌های بیشماری را در سلول‌ها تعدیل کنند. بر اساس ارتباط مشاهده شده بین اختلال در تنظیم میکروRNAها و تغییرات اساسی در سازمان‌دهی شبکه‌ای در مسیر تکوین عصبی، میکروRNAها به‌عنوان تنظیم کننده‌های مهم چندین فرآیند عصبی در نظر گرفته می‌شوند. اولین شواهد مبنی بر دخالت میکروRNAها در عملکرد سیستم عصبی با استفاده از مطالعهٔ نقص در دایسر در زبرافیش به دست آمد که در آن حیوانات قادر به تولید میکروRNA تکامل‌یافته و بالغ نبودند. نقص دایسر در زبرافیش سبب اختلالات رشد مغزی و سایر اندام‌ها از جمله قلب شد. تزریق miRNA-430 به‌عنوان یکی از فراوانترین میکرو RNAهای مغزی از بروز بسیاری از نواقص ایجاد شده ممانعت کرد (۲۴). در پستانداران جهش در دایسر سبب مرگ جنین در روز ۷/۵ جنینی و قبل از نورولاسیون می‌شود. اختلال در بیان ژن دایسر به صورت انتخابی در کورتکس و هیپوکامپ سبب بروز میکروسفالی، اختلال در طول و انشعاب‌زایی خارهای دندریتی می‌شود (۲۵). از آن پس نقش عملکردی میکروRNAها در نورون‌زایی، محافظت نورونی، بقاء نورونی و بیماری‌زایی بیماری‌های روانی به طور گسترده‌ای مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت (۲۶). تغییر در میکروRNAها با بیماری‌زایی بسیاری از بیماری‌های نوروسایکولوژی ارتباط دارد. برای مثال حذف انتخابی دایسر در نورون‌های پورکنژ مغزی سبب بروز بیماری‌های تحلیلی پیش‌روندهٔ عصبی مانند آلزایمر و پارکینسون می‌شود. همچنین غیرفعال کردن دایسر در نورون‌های دوپامینرژیک مغز میانی سبب مرگ نورونی می‌شود که با انتقال میکروRNAهای به دست آمده از مغزمیانی جنین موش، متوقف می‌شود که نشان می‌دهد میکروRNAها در بقاء و تمایز نورون‌های دوپامینرژیک مغز میانی نقش دارند (۲۸، ۲۷). به‌علاوه، miRNA-let-7c-5p و miRNA-3473b اثرات محافظتی در برابر آسیب ناشی از ایسکمی دارند که از طریق تنظیم فعال شدن میکروRNAها انجام می‌گیرد (۲۹). بنابراین، با توجه به نقش مهم میکروRNAها در تنظیم عملکرد مغز، کاملاً بدیهی است که اختلال در عملکرد میکرو RNAها در بیماری‌زایی و پاتولوژی بسیاری از بیماری‌های نوروسایکولوژی از جمله SCZ نقش داشته باشد. مطالعات متعدد نشان دهندهٔ اختلال در بیان میکروRNAها در مغز و خون محیطی بیماران مبتلا به SCZ است (۳۰). پرکینز و همکاران بیان ۲۶۴ میکروRNA مختلف را در کورتکس پیش‌پیشانی افراد مبتلا به SCZ و افراد سالم مورد بررسی قرار دارند. تغییرات بیان میکروRNAها در بررسی‌های پس از مرگ نمونه‌های بافت مغز ناحیهٔ کورتکس پیش‌پیشانی سیزده فرد مبتلا به SCZ، نشان داده است که بیان پانزده میکروRNA تغییر می‌کند به طوری‌که چهارده میکروRNA کاهش بیان و یک میکرو RNA (miRNA-106b) افزایش نشان می‌دهد (۳۱). همچنین افزایش معنی‌داری در miRNA-181b در مادهٔ خاکستری بخش قشری ناحیهٔ شکنج گیجگاهی فوقانی (یعنی ناحیه‌ای که در تولید توهمات شنوایی در افراد مبتلا به SCZ نقش دارد) دیده می‌شود (۳۲). دو

[17] Dorsal Corpus Striatum

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.119]

ژن هدف miRNA-181b به نام‌های VSNL1 و زیرواحد GR1A2 گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتامات شناسایی شده است (۳۳). گاردینر و همکارانش بیان میکروRNA ها را در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی ۱۱۲ فرد مبتلا به SCZ و ۷۶ فرد سالم مورد بررسی قرار دادند. نتایج آن‌ها کاهش معنی‌داری را در ۸۳ میکروRNA در افراد مبتلا به SCZ نشان داد (۳۴). لای و همکارانش نیز هفت میکروRNA (افزایش در miRNA-34a،miRNA449a ، miRNA-564 ،miRNA548d ،miRNA-572 ،miRNA-652 و کاهش در miRNA-432) را به‌عنوان نشانگرهای زیستی پیش‌بینی کنندهٔ SCZ معرفی کردند (۳۵). به‌علاوه مشخص شد تغییراتی که در has-miRNA-34a و has-miRNA-548d در خون مشاهده می‌شود در نمونه‌های به دست آمده از مغز رخ نمی‌دهد (۳۶). وی و همکارانش نیز بیان میکروRNAها را در یک نمونهٔ بزرگتر بررسی کردند و نشان دادند که بیان هشت میکروRNA در افراد مبتلا به SCZ تغییر می‌کند. آن‌ها همچنین نشان دادند که افزایش بیانی که در miRNA-130b و miRNA-193a-3p در پلاسمای افراد مبتلا دیده می‌شود پس از یک سال تیمار با اریپیپرازول[18] و ریسپریدون[19] ناپدید می‌شود و بنابراین آن‌ها را به‌عنوان نشانگرهای زیستی تشخیص SCZ پیشنهاد کردند (۳۷). Has-miRNA-218-5p و has-miRNA-1262 در رشد سیستم عصبی، تمایز نورونی، نورون‌زایی و عملکرد سیناپسی از جمله سیناپس‌های دوپامینرژیک نقش دارند. سطح این میکروRNAها در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی افراد مبتلا به SCZ تغییر می‌یابد. به رغم معرفی میکروRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی SCZ مطالعات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است.

اختلال در تولید زیستی میکروRNAها در SCZ

به نظر می‌رسد که اختلال در مسیر تولید زیستی و پردازش میکروRNAها در فرایند بیماری‌زایی SCZ نقش دارد. هر دو حالت افزایش و کاهش میکروRNAهای ویژه‌ای در نمونه‌های پس از مرگ بافت مغز افراد مبتلا به SCZ گزارش شده است. میزان بیان و فعالیت میکرو RNA در دوره‌های رشد و با افزایش سن تغییر می‌کند. به عبارتی در نقاط زمانی[19] که دورهٔ نوجوانی و بلوغ را در بر می‌گیرد، سطح میکروRNAها در مغز تغییر می‌کند. بنابراین با توجه به اینکه اولین مراحل روان‌پریشی و تشخیص SCZ در دورهٔ نوجوانی یا شروع بزرگسالی اتفاق می‌افتد، و میکروRNAها در بلوغ و رشد مغز در دوران نوجوانی و بزرگسالی نقش مهمی دارند، اختلال و تغییر سطح میکروRNAها در این دوره‌ها از اهمیت زیادی برخوردار است. از طرفی مطالعات نشان می‌دهد که سنتز پروتئین در اوایل رشد پس از تولد و قبل از شروع نوجوانی افزایش می‌یابد و سپس با افزایش سن و در دوران نوجوانی و بزرگسالی به صورت تدریجی کاهش می‌یابد که می‌تواند ناشی از افزایش وابسته به سن در فعالیت میکروRNAها باشد. نشان داده شده است که در سلول‌های مشتق از نوروسفر بیماران مبتلا به SCZ سنتز کلی پروتئین در مقایسه با سلول‌های مشتق از افراد کنترل، کاهش می‌یابد. همچنین نورون‌های دوپامینرژیک مشتق از سلول‌های پرتوان القایی به دست آمده از بیماران دارای حذف 22q11DS در مقایسه با سلول‌های به دست آمده از افراد سالم حدود ۵۰ درصد کاهش در سنتز کلی پروتئین را نشان می‌دهد. بنابراین تغییر در سطح فعالیت میکروRNAها و به دنبال آن پروتئین‌ها، بر روی رشد مغزی در دوران نوجوانی اثر گذاشته و اختلال در آن سبب شروع بیماری‌های روانی مانند SCZ می‌شود (۳). ایجاد مدل موش آزمایشگاهی حذف در 22q11.2 یکی از بهترین و قویترین شواهدی است که نشان می‌دهد بی‌نظمی در بیوژنز میکروRNAها در SCZ نقش دارد (۳۸). حذف میکرو در جایگاه 22q11.2 انسانی سبب اختلالات رفتاری و شناختی و نیز افزایش ریسک ابتلا به SCZ می‌شود. مطالعات نشان داده است که ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به این سندروم ممکن است به SCZ مبتلا شوند. ناحیه 22q11.2 ، DGCR8 را در بر دارد که یک جزء پروتئینی از ریزپردازنده را همراه با چندین میکروRNA از جمله miRNA-185-5p کد می‌کند. حذف یک کپی از ژن Dgcr8 سبب اختلال در بیوژنز میکروRNAها در مدل‌های آزمایشگاهی 22q11DS می‌شود. miRNA-25 و miRNA-185 تنظیم کننده‌های سارکو/اندوپلاسمیک پمپ کلسیم -Ca^{2+} (ATPase) هستند. این پمپ مسئول انتقال کلسیم به درون شبکه اندوپلاسمیک است. حذف DGCR8 سبب کاهش این میکرو RNAها می‌شود. از طرفی مطالعات نشان داده است که در مدل‌های آزمایشگاهی 22q11DS نیز این میکروRNAها کاهش می‌یابند. کاهش این میکروRNAها سبب افزایش SERCH2 می‌شود. اضافه کردن این میکرو RNA به نورون‌های پیش‌سیناپسی، سبب بازگشت LTP در موش DGCR8+/- به سطح طبیعی می‌شود که نشان می‌دهد اختلال وابسته به میکرو RNA در عملکرد پمپ کلسیم، یک رویداد پاتوژنیک در 22q11DS و SCZ است. شایان ذکر است که افزایش SERCH2 در هیپوکامپ و کورتکس پیش‌پیشانی افراد مبتلا به SCZ مشاهده می‌شود. نقص در DGCR8 همچنین سبب کاهش در miRNA-338-3p در تالاموس شنوایی و در نهایت افزایش DRD2s (که توسط drd2 کد می‌شود) می‌گردد. بازگشت miRNA-338-3p با

[18] Aripiprazole
[19] Risperidone
[20] Time-Points

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.119]

Drd2 به سطح طبیعی، سبب بهبود اختلالات رفتاری و سیناپسی در موش‌های دارای نقص Dgcr8 می‌شود. کاهش سطح miRNA-338-3p در نمونه‌های به دست آمده از ناحیهٔ تالاموس شنوایی افراد مبتلا به SCZ در مقایسه با افراد سالم مشاهده می‌شود. DRD2 یکی از جایگاه‌های شناخته شدهٔ مرتبط با SCZ است. حذف Dqcr8 سبب افزایش حجم بطن‌های جانبی و بطن سوم در موش‌های مدل 22q11DS می‌شود که بخشی از آن ناشی از کاهش miRNA-674-3p و miRNA-382-3p است. این میکروRNAها سبب افزایش گیرنده‌های D1 دوپامینی، کاهش حرکات مژگانی و بزرگ شدن بطن‌ها می‌شود. بزرگ شدن بطن‌ها در افراد مبتلا به SCZ نیز مشاهده می‌شود. در مقابل، نتایج برخی مطالعات نیز نشان داده است که در بیماران مبتلا به SCZ که جهش در 22q11.2 در آن‌ها مشاهده نمی‌شود، میزان mRNA مربوط به DGCR8، دروشا و یا دایسر ۱ افزایش می‌یابد. استارک و همکارانش یک نژاد موش ((Df(16) -A+/) را تولید کردند که دارای یک نقص کروموزومی هموزیگوت متناظر با حذف 22q11.2 انسانی بود و این موش‌ها رفتارهای مشابه با افراد SCZ را نشان می‌دادند. آن‌ها در این مدل موش، تغییر در بیوژنز میکروRNA ها را در مغز گزارش و نشان دادند که تغییر در بیوژنز میکروRNAها ناشی از حذف یک کپی از ژن Dgcr8 است که سبب بروز رفتارهای غیرطبیعی و اختلالات نورونی در SCZ می‌شود (۳۸). در مطالعه‌ای نیز کاهش شدید در miRNA-185 در نژاد Df(16)A+/- نشان داده شد که در جایگاه 22q11.2 قرار دارد. کاهش ۷۰ تا ۸۰ درصدی سطح miRNA-185 در هیپوکامپ و کورتکس پیش‌پیشانی موش های مدل Df(16)A+/- این افزایش ناشی از کاهش دو عدد میکروRNA به نام miRNA-185 و mi-RNA-25 است که Ca^{2+} ATPase شبکهٔ سارکوپلاسمی (SERCA2) را هدف قرار می‌دهند. افزایش SERCA2 در نمونه‌های به دست آمده از هیپوکامپ و کورتکس پیش‌پیشانی افراد مبتلا به SCZ گزارش شده است (۳۹). کاهش بیان Dgcr8 و miRNA-185 در لوکوسیت‌های محیطی افراد مبتلا به سندروم 22q11.2 نیز گزارش شده است (۴۰). این مطالعات ارتباط پاتولوژیک میان میکروRNAها و SCZ را تایید می‌کند. دایسر یکی دیگر از آنزیم‌های کلیدی در مسیر پردازش میکروRNAها است و حذف آن در زبرافیش و موش اثرات شدیدی بر روی مغز می‌گذارد (۴۱). مطالعات ژنومی برای یافتن تغییرات تعداد کپی (CNVs) در SCZ یک تکرار جدید را در یک فرد شناسایی نمود که شامل ژن DICER1 بود (۴۲). در بررسی یک مورد از جمعیت چین به‌عنوان شاهد، چندشکلی تک نوکلئوتیدی در دایسر گزارش شد که ارتباط زیادی با ریسک ابتلا به SCZ دارد (۴۳). در آنالیز بافتی ناحیهٔ کورتکس پیش‌پیشانی پشتی- جانبی در بافت مغز افراد مبتلا به SCZ تنظیم افزایشی در بیان دایسر و نیز افزایش کلی و عمومی در بیان میکروRNAها مشاهده شده است (۴۵، ۴۴). بیان عمومی میکروRNAها پس از نوجوانی کاهش می‌یابد. دایسر و اکسپورتین-۵ نیز وابسته به سن هستند اما با میزان بیان میکروRNAها ارتباطی ندارند. پیشنهاد شده است که در SCZ، میزان میکروRNAهای مرتبط با رشد عصبی، به جای کاهش به سطح پایین‌تر که در افراد سالم رخ می‌دهد، در سطح بالایی باقی می‌ماند. در نتیجه سطح بالای میکرو RNAها ممکن است منجر به خاموش کردن نامناسب ژنی شود که در نتیجه منجر به رفتارهای غیرعادی در SCZ می‌شود (۴۶). در تایید این مطلب، کونوپکا و همکارانش افزایش یادگیری و حافظه را در موش‌های بالغ دارای حذف ژنی دایسر ۱ القاء شده توسط تاموکسفین مشاهده کردند (۴۷). در واقع ثابت شده است که دایسر ۱ برای بقاء سلولی و رشد جنینی ضروری است. حذف ژن دایسر ۱ اغلب با آپوپتوز گسترده سلولی و اختلالات رشدی همراه است که ممکن است فنوتیپ‌ها و ارتباط آن با SCZ را پیچیده‌تر کند. از طرفی همهٔ میکروRNA ها وابسته به دایسر نیستند. برخی از میکروRNAها از طریق مسیرهای متعدد مستقل از دایسر و دروشا تولید می‌شوند. بنابراین ممکن است که برخی فنوتیپ‌های مشاهده شده در موش‌های دارای نقص دایسر ۱ ارتباط مستقیمی با از دست دادن میکروRNA نداشته باشد و بعضی از میکروRNAهای عملکردی ممکن است در این مدل‌های حذفی دایسر نادیده گرفته شوند (۲۶).

پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی وابسته به میکرو RNA ها در SCZ

پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP)ها یا تغییرات تعداد کپی (CNVs) تغییرات متداول توالی DNA در جمعیت‌ها هستند که بیشتر در ناحیهٔ غیر کدکننده رخ می‌دهند و به استعداد ابتلا به بیماری‌های انسانی کمک می‌کنند (۴۸). با استفاده از مطالعهٔ یک مورد شاهدی، چندین SNP از ژن‌های میکروRNAهای مرتبط با SCZ گزارش شده است. SNP (rs1758796) در miRNA-206 یک ارتباط معنی‌دار با SCZ در جمعیت اسکاندیناوی نشان می‌دهد. واریانت (ss178077483) واقع در pre-miRNA-30e به شدت با SCZ در جمعیت چینی‌ها مرتبط است. سطح بیان miRNA-30e بالغ در لکوسیت محیطی به‌طور قابل توجهی در بیماران SCZ بالاتر است که با افزایش بیان آن در کورتکس پیش‌پیشانی افراد مبتلا به SCZ متناظر است. ساختار

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.119]

سنجاقی به پردازش اطلاعات صحیح میکروRNA کمک می‌کند و انتهای 3′UTR از mRNA برهمکنش miRNA/mRNA را تحت تاثیر قرار می‌دهد. SNPs در این نواحی ممکن است ریسک ابتلا به بیماری را افزایش دهد (۲۶). جان و همکارانش ارتباط میان miRSNPها در ژن‌های منتخب مرتبط با SCZ را در جمعیت بزرگی از هند شمالی مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند که ۵ مورد SNP با دیسکینزی دیررس و ۱۲ مورد SNPs با ژن‌های SCZ شدید ارتباط دارند (۴۹). SNP (rs162559) در اینترون رونوشت اولیه miRNA-137 به‌عنوان یک نشانگر در تشخیص ریسک ابتلا به SCZ معرفی شده است. جایگاه این SNP بر روی کروموزم 21.3.p.1 قرار دارد که یکی از قوی‌ترین شاخص‌های پیش‌بینی برای ریسک ابتلا به SCZ است. نشان داده شده است که افزایش بیان miRNA-137 سبب کاهش تنظیمی ژن‌های هدف پیش‌سیناپسی مانند کمپلکسین-۱[21]، NSP و سیناپتوگاین-۱ و نیز اختلال در رهایی وزیکول‌های سیناپسی می‌شود. مطالعات in vivo نیز نشان داده است که افزایش عملکرد miRNA-137 سبب اختلال در القاء LTP در فیبرهای خزه‌ای و سبب نقص در یادگیری و حافظهٔ وابسته به هیپوکامپ می‌شود. با استفاده از fMRI نشان داده شده است که rs1627759TT (miRNA-137loci) با فعالیت بیش از اندازه در ناحیهٔ کورتکس پیش‌پیشانی پشتی- جانبی ارتباط تنگاتنگی دارد. همهٔ این مشاهدات نشان می‌دهد که تغییر در miRNA-137 ممکن است نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی SCZ داشته باشد (۲۶).

میکروRNA ها و پلاستیسیته سیناپسی در SCZ

کارکرد مغز توسط شبکهٔ نورونی و سیناپس‌های عصبی تنظیم می‌شوند. شواهد نشان می‌دهد که اختلال در عملکرد چندین ناقل عصبی مانند GABA و گلوتامات در فرآیند پاتوفیزیولوژی SCZ نقش دارد. گیرنده‌های NMDA مهم‌ترین تنظیم کننده‌های پلاستیسیته سیناپسی هستند. کاهش فعالیت گیرنده‌های NMDA منجر به تغییر تعادل تحریک و مهار در مدارهای قشری و بروز رفتارهایی می‌شود که از علائم ابتلا به اسکیزوفرنی هستند (۵۷، ۵۶). با کمک آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA به نام دیزوسیلپین[22] که سبب بروز سریع رفتارهای شبه SCZ می‌شود، نشان داده شده است که تزریق این آنتاگونیست بیان miRNA-219 را در کورتکس پیش‌پیشانی کاهش می‌دهد. در حالی که تیمار با داروی ضد روان‌پریشی مانند هالوپریدول و کلوزاپین سبب پیشگیری از کاهش ناشی از دیزوسیلپین در miRNA-219 می‌شود. یکی از ژن‌های هدف miRNA-219 زیرواحد گاما II کلسیم-کالمودولین پروتئین کیناز II است که یکی از اجزای آبشار پیام‌رسانی گیرنده گلوتاماتی NMDA می‌باشد. مهار miRNA-219 در مغز موش پاسخ‌های رفتاری القاء شده ناشی از دیزوسیلپین مانند افزایش فعالیت حرکتی و رفتارهای کلیشه‌ای را کاهش می‌دهد که نقش تنظیمی miRNA-219 در عملکرد گیرنده‌های NMDA را نشان می‌دهد (۵۲). در تایید این مطالعات نشان داده شده است که miRNA-219 در ساختار سیناپسی نقش دارد. بررسی سه SNPs در has-pri-miRNA219/132/17 و شش SNP در 3′UTR ژن‌های مسیر پیام‌رسانی گیرنده‌های NMDA GR1N2A/2B/3A,CAMK2G در ۱۴۰۱ فرد مبتلا به SCZ و ۹۵۳ فرد سالم نشان می‌دهد که (GR1N2BCrs890) ارتباط نزدیکی با SCZ دارد (۲۶). فاکتور رشد عصبی مشتق از مغز (BDNF) یکی از فاکتورهای رشد مهم در سیستم عصبی مرکزی است و نقش مهمی در رشد مغزی و پلاستیسیته سیناپسی بازی می‌کند. مطالعات متعدد نشان می‌دهد که اختلال در تنظیم و عملکرد BDNF در بسیاری از بیماری‌های عصبی- روانی نقش دارد (۵۴، ۵۳). مطالعات بر روی بافت مغز افراد مبتلا به SCZ در دورهٔ پس از مرگ آنها، تغییر در میزان بیان BDNF را در نواحی خاصی از مغز این افراد تایید نموده است. نشان داده شده است که میکروRNAهای miRNA-30 و miRNA-195 مستقیماً ناحیه 3′UTR مربوط به BDNF را هدف قرار داده و سبب مهار بیان BDNF می‌شود (۵۵). همچنین گزارش شده است که برهمکنش miRNA-195 و BDNF بیان ژن‌های گابائرژیک، نوروپپتید Y و سوماتواستاتین را تنظیم می‌کند (۵۶). اختلالات شناختی یکی از علائم مهم SCZ است. بررسی 3′UTR مربوط به ۲۴۲ پروتئین پیش‌سیناپسی و ۳۰۴ پروتئین پس‌سیناپسی نشان داده است که ۹۱ درصد از این پروتئین‌ها جز اهداف میکروRNAها هستند (۵۸ ، ۵۷). به نظر می‌رسد که نقش عملکردی miRNA-132 در یادگیری و حافظه با نقش تنظیمی این میکروRNA در پلاسیتیسیته سیناپسی ارتباط دارد. بعضی از مازهای سنجش حافظه و یادگیری بیان miRNA-132 را القاء می‌کنند. .حذف miRNA-132 سبب اختلال در اکتساب حافظه در مدل شرطی‌سازی ترس می‌شود در حالی که افزایش بیان آن در موش‌های ترانسژنیک سبب افزایش تراکم خارهای نورونی و بهبود حافظه می‌شود. نکتهٔ جالب آن است که افزایش متوسط در بیان miRNA-132 سبب افزایش حافظهٔ فضایی می‌شود در حالی که افزایش سه برابری در بیان miRNA-132 سبب اختلال در حافظه می‌شود. حذف همزمان miRNA-132/212 سبب اختلال در LTP و عملکرد شناختی در حافظهٔ فضایی می‌شود که نشان می‌دهد miRNA-132/122 در عملکرد سیناپسی

[21] Complexin-1
[22] Dizocilpine

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.119]

نقش مهمی دارد. سلول‌های گلیال نقش مهمی در عملکرد مغز دارند و اختلال در عملکرد این سلول‌ها در پاتوفیزیولوژی بسیاری از بیماری‌های عصبی- روانی مشخص شده است (۸۱، ۸۰). نشان داده شده است که در SCZ نیز سطح میکروRNAها در سلول‌های گلیال تغییر می‌کند اما اینکه چگونه تغییر در میکروRNA های سلول‌های گلیال در پاتوفیزیولوژی SCZ نقش دارد هنوز به خوبی مشخص نشده است (۲۶). اختلال پیام‌رسانی دوپامین در بروز علائم روانی SCZ نقش دارد (۵۹). در کورتکس پیش‌پیشانی موش miRNA-218 سبب مهار DCC (رسپتوری که در جهت‌گیری صحیح آکسون‌های دوپامینی نقش دارد) می‌شوند (۶۰). میکرو RNAها همچنین گیرنده‌های دوپامینی D1، DRD2 و سطوح ترانسپورترهای دوپامینی را محدود می‌کنند (۶۳ -۶۱). بنابراین، میکروRNAها در شکل‌گیری پیام‌رسانی دوپامین در سن بلوغ نقش دارند و ممکن است در اختلال عملکرد سیستم دوپامینی در شروع SCZ نقش داشته باشند. کاهش نشانگر اینترنورون‌های گابائرژیک در مطالعات پس از مرگ مغز افراد مبتلا به SCZ مشاهده می‌شود و ممکن است در اختلالات شناختی در افراد مبتلا به SCZ نقش داشته باشد (۶۴). miRNA-101 در پیام‌رسانی گابا در طی رشد ابتدایی نقش دارد و ممکن است که مقدار آن در کورتکس پیش‌پیشانی پشتی- میانی افراد مبتلا به SCZ افزیش یابد. miRNA-29a3p در تکامل و رشد شبکه‌های اطراف نورونی احاطه کنندهٔ اینترنورون‌های PV+ (PNN) قشری در طی بلوغ نقش دارد. اختلال در میکروRNA سبب اختلال در پیام‌رسانی گابا در افراد مبتلا به SCZ می‌شود. PNNها ساختارهای تخصص یافته‌ای از ماتریکس خارج سلولی هستند که پلاستیسیته سیناپسی را محدود می‌کنند اما از نورون‌ها در مقابل استرس‌اکسیداتیو محافظت می‌کنند. miRNA-29 در تنظیم تکثیر سلول‌های پیش‌عصبی، رشد آکسونی، پیام‌رسانی کلسیم، تجمع آهن و بقاء نورونی نقش دارد. مهار miRNA-29-3p در موش‌های بالغ سبب تضعیف PNNها و کاهش سولفاتاسیون کندرویتین سولفات موقعیت-۴ می‌شود. افزایش استرس‌اکسیداتیو و نقص در اینترنورون‌های PV+ و PNN ها در افراد مبتلا به SCZ مشاهده می‌شود (۶۶ ،۶۵). به نظر می‌رسد که اختلال در miRNA-29a-3p و به دنبال آن نقص در PNNها سبب افزایش حساسیت اینترنورون‌های PV+ به استرس اکسیداتیو و اختلال آنها در افراد SCZ می‌شود. miRNA-132-3p در تنظیم ریخت‌شناسی خارهای دندریتی نورون‌های اولیه نقش دارد و مهار آن تراکم خارهای را کاهش و سبب مهار رشد خارهای دندریتی می‌شود. کاهش تراکم خارهای دندریتی در نورون‌های هرمی قشری یک پدیده غالب شناخته شده در مغز افراد مبتلا به SCZ است.miRNA-132-3p همچنین در تنظیم حافظهٔ ترس، خواب و ریتم سرکاردین که همگی آنها در افراد مبتلا به SCZ دچار اختلال می‌شوند، نقش دارد. بنابراین کاهش miRNA-132-3p ممکن است در بیماری‌زایی افراد مبتلا به SCZ نقش داشته باشد (3). miRNA-29، DNA متیل‌ترانسفراز را هدف قرار داده و سبب کاهش بیان آن در دوران بلوغ می‌شود. جهش در جایگاه اتصال miRNA-29 در Dnmt3a در موش‌های کوچک آزمایشگاهی سبب افزایش سطح پروتئین DNMT3A و ناهنجاری‌های رفتاری، افزایش حساسیت به تشنج و کاهش طول عمر می‌شود. بسیاری از ژن‌هایی که در پاسخ به متیلاسیون بیش از حد DNAدچار تنظیم کاهشی می‌شود با SCZ مرتبط هستند. مطالعات نشان می‌دهد که mRNA مربوط به DNMT3A در مغز افراد مبتلا به SCZ افزایش می‌یابد (۶۷، ۳۲). از طرفی جایگاه DNMT3A rs2289115 با ریسک ابتلا به SCZ ارتباط دارد. اخیراً علائم شبه SCZ از جمله توهمات شنوایی در سه بیمار که واریانت‌های جدید در توالی کد کنندهٔ DNMT3A داشته‌اند، گزارش شده است (۶۸). یکی دیگر از میکروRNAهایی که در SCZ نقش دارد miRNA-137 است. مهار و یا بیان بیش از حد این میکروRNA سبب اختلال در رشد دندریت‌ها، نقص در پلاستیسیته سیناپسی، اختلالات رفتاری و یادگیری همراه با رفتارهای تکراری می‌شود. miRNA-137 در پیام‌رسانی گلوتامات، پیام‌رسانی نوروگلین و پیام‌رسانی PKA نقش دارد. استفاده از آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA گلوتامات سبب بروز علائم مثبت و منفی SCZ می‌شود و تغییر پیام‌رسانی دوپامین ممکن است به علت اختلال در پیام‌رسانی گیرنده‌های NMDA باشد. با توجه به نقش miRNA-137 در تنظیم پیام‌رسانی گلوتامات، ممکن است در شروع SCZ دخالت داشته باشد. البته باید توجه داشت که miRNA-137 به تنهایی سبب بروز SCZ نمی‌شود، بلکه ممکن است نحوهٔ پاسخ دادن مغز به سایر فاکتورهای ژنتیکی و محیطی دخیل در SCZ را تحت تاثیر قرار دهد. برخی مطالعات نیز نشان می‌دهد که miRNA-137 نقش محافظتی در برابر استرس اکسیداتیو دارد. بنابراین کاهش آن می‌تواند حساسیت نورون‌ها را نسبت به استرس افزایش دهد (۳). خلاصه‌ای از میکروRNAهای دخیل در SCZ در جدول- ۱ آورده شده است (۷۹ -۷۲).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.119]

جدول ۱- میکروRNAهای دخیل در بیماری‌زایی اسکیزوفرنی

تغییرات بیان میکروRNA	بافت/ ناحیهٔ مورد بررسی	منابع
کاهش بیان miRNA-320a-3p and miRNA-320b	سرم	(۷۲)
کاهش بیان miRNA-30a-5p	خون محیطی	(۷۳)
افزایش بیان miRNA-34a، miRNA-449a، miRNA-564، miRNA-432، miRNA-548d، miRNA-572، miRNA-652	خون محیطی	(۷۴)
افزایش بیان miRNA-132, miRNA-134, miRNA-1271, miRNA-664, miRNA-200c, miRNA-432	سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی	(۷۵)
افزایش بیان miRNA-130b, miRNA-193a و عدم تغییر miRNA-122, miRNA-130a, miRNA-13b, miR-193a, miRNA-502, miRNA-652, miRNA-886	پلاسما	(۷۶)
افزایش بیان miRNA-7, miRNA-30e, miRNA-181b, miRNA-34a, miRNA-346	پلاسما	(۷۷)
افزایش بیان miRNA-497 و عدم تغییر miRNA-15b, miRNA-29c, miRNA-31, miRNA-149, miRNA-219	اگزوزوم‌های کورتکس پیش‌پیشانی	(۷۸)
کاهش بیان miRNA-24, miRNA-92, miRNA-26b, miRNA-30b و عدم تغییر miRNA-29b, miRNA-195, miRNA-7	کورتکس پیش‌پیشانی	(۷۹)

ارزش تشخیصی میکروRNA ها در اسکیزوفرنی

ارزش تشخیصی میکروRNAها در منابع بیولوژیک مختلف بیماران مبتلا به SCZ با استفاده از روش‌های آماری مانند محاسبهٔ سطح زیر نمودار[۲۳] ارزیابی شده است. این روش‌ها نشان‌دهندهٔ ارزش‌های تشخیصی ۰/۷۶۷ و ۰/۷۵۶ برای الگوهای بیان پلاسما و سلول‌های خونی تک هسته‌ای محیطی miRNA-30e[۲۴] هستند. سطوح پلاسمایی این میکروRNA به ترتیب دارای حساسیت و اختصاصیت ۹۰/۹۰ و ۶۰ درصد است. این مقادیر برای سطوح PBMC ۸۰/ ۸۱و ۶۸ درصد است. علاوه بر این، تحلیل رگرسیون لجستیک نشان‌دهندهٔ حساسیت بالاتر سطوح پلاسمایی این میکروRNA در تمایز بیماران SCZ از افراد سالم در مقایسه با سطوح BPMC بود (۶۹). همبستگی قابل‌توجهی بین بهبود علائم بیماری و تغییرات بیان miRNA-132، miRNA-181b، miRNA-212 و miRNA-30e وجود دارد (۷۰). علاوه‌بر این، محور مولکولی مشخص شامل فاکتور رونویسی پروتئین پاسخ رشد اولیه ۱[۲۵]، miRNA-30a-5p و ژن هدف آن (NEUROD1) نشان داده شده که قادر به تمایز بیماران SCZ از افراد سالم با دقت تشخیصی ۰/۹۶۲ است که بسیار بالاتر از قدرت تشخیصی miRNA-30a-5p به تنهایی است. این محور برای پایش بیماران در مرحلهٔ حاد روان‌پریشی نیز مفید است (۷۱).

نتیجه‌گیری

باتوجه به مطالعات ارائه شده، تغییرات بیان میکرو RNAها در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مشاهده می‌شود، بنابراین شناسایی میکروRNAهای دخیل در SCZ می‌توانند به‌عنوان شاخص‌های غیرتهاجمی زیستی بالقوه‌ای در تشخیص و درمان هدفمند و پیش‌آگاهی اسکیزوفرنی مورد توجه قرار گیرند.

منابع

1. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. Frontiers in endocrinology. 2018; 9: 402.

2. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. Nature reviews Molecular cell biology. 2014;15(8):509-24.

3. Thomas KT, Zakharenko SS. MicroRNAs in the Onset of Schizophrenia. Cells. 2021;10(10):2679.

4. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia,"just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. Schizophrenia research. 2008; 102(1-3): 1-18.

5. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia,"just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. Schizophrenia research. 2009; 110(1-3): 1-23.

6. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. Archives of general psychiatry. 2003; 60(12): 1187-92.

7. Dean K, Murray RM. Environmental risk factors for psychosis. Dialogues in clinical neuroscience. 2005; 7(1): 69.

8. Hauberg ME, Roussos P, Grove J, Børglum AD, Mattheisen M, Consortium SWG of the PG. Analyzing the role of microRNAs in schizophrenia in the context of common genetic risk variants. JAMA psychiatry. 2016; 73(4): 369-77.

9. Consortium SPGWAS (GWAS). Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. Nature genetics. 2011; 43(10): 969.

10. Goes FS, McGrath J, Avramopoulos D, Wolyniec P, Pirooznia M, Ruczinski I, et al. Genome-wide association study of schizophrenia in Ashkenazi Jews. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric

[23] Area Under the Curve
[24] Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMCs
[25] Transcription Factor the Early Growth Response Protein 1, EGR1

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.119]

Genetics. 2015; 168(8): 649-59.

11. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JT, Farh KH, Holmans PA, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature. 2014; 511(7510): 421.

12. Strazisar M, Cammaerts S, van der Ven K, Forero DA, Lenaerts AS, Nordin A, et al. MIR137 variants identified in psychiatric patients affect synaptogenesis and neuronal transmission gene sets. Molecular psychiatry. 2015; 20(4): 472-81.

13. Hollins SL, Zavitsanou K, Walker FR, Cairns MJ. Alteration of imprinted Dlk1-Dio3 miRNA cluster expression in the entorhinal cortex induced by maternal immune activation and adolescent cannabinoid exposure. Translational psychiatry. 2014; 4(9): e452-e452.

14- Beveridge NJ, Cairns MJ. MicroRNA dysregulation in schizophrenia. Neurobiology of disease 2012; 46(2): 263-271.

15. Yang JS, Maurin T, Lai EC. Functional parameters of Dicer-independent microRNA biogenesis. Rna. 2012; 18(5): 945-57.

16. Jorge AL, Pereira ER, Oliveira CS de, Ferreira E dos S, Menon ETN, Diniz SN, et al. MicroRNAs: understanding their role in gene expression and cancer. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2021 Jul 16 [cited 2022 Feb 24]; 19.

17. Migdalska-Richards A, Mill J. Epigenetic studies of schizophrenia: current status and future directions. Current opinion in behavioral sciences. 2019; 25: 102-10.

18. McCutcheon RA, Marques TR, Howes OD. Schizophrenia-an overview. JAMA psychiatry. 2020; 77(2): 201-10.

19. hajizadeh moghaddam A, barari R, khanjani jelodar S, hasantabar V. Neuroprotective Effects of Silymarin-Loaded Chitosan Nanoparticles on Ketamine-Induced Cognitive Disorders and Oxidative Damages in Mice Hippocampus. Shefaye Khatam. 2022; 10(2) : 1-9.

20. Pries LK, Gülöksüz S, Kenis G. DNA methylation in schizophrenia. Neuroepigenomics in Aging and Disease. 2017; 211-36.

21. Crisanti C, Enrico P, Fiorentini A, Delvecchio G, Brambilla P. Neurocognitive impact of ketamine treatment in major depressive disorder: a review on human and animal studies. Journal of Affective Disorders. 2020; 276: 1109-18.

22. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. Neurological research. 2017; 39(1): 73-82.

23. Xie R, Xie J, Ye Y, Wang X, Chen F, Yang L, et al. mTOR Expression in Hippocampus and Prefrontal Cortex Is Downregulated in a Rat Model of Schizophrenia Induced by Chronic Administration of Ketamine. Journal of Molecular Neuroscience. 2020; 70(2): 269-75.

24. Giraldez AJ, Cinalli RM, Glasner ME, Enright AJ, Thomson JM, Baskerville S, et al. MicroRNAs regulate brain morphogenesis in zebrafish. Science. 2005; 308(5723): 833-8.

25. Davis TH, Cuellar TL, Koch SM, Barker AJ, Harfe BD, McManus MT, et al. Conditional loss of Dicer disrupts cellular and tissue morphogenesis in the cortex and hippocampus. Journal of Neuroscience. 2008; 28(17): 4322-30.

26. Cao T, Zhen XC. Dysregulation of mi RNA and its potential therapeutic application in schizophrenia. CNS neuroscience & therapeutics. 2018; 24(7): 586-97.

27. Kim J, Inoue K, Ishii J, Vanti WB, Voronov SV, Murchison E, et al. A MicroRNA feedback circuit in midbrain dopamine neurons. Science. 2007; 317(5842): 1220-4.

28. Schaefer A, O'Carroll D, Tan CL, Hillman D, Sugimori M, Llinas R, et al. Cerebellar neurodegeneration in the absence of microRNAs. The Journal of experimental medicine. 2007; 204(7): 1553-8.

29. Ni J, Wang X, Chen S, Liu H, Wang Y, Xu X, et al. MicroRNA let-7c-5p protects against cerebral ischemia injury via mechanisms involving the inhibition of microglia activation. Brain, behavior, and immunity. 2015; 49: 75-85.

30. Ghafouri-Fard S, Eghtedarian R, Taheri M, Beatrix Brühl A, Sadeghi-Bahmani D, Brand S. A review on the expression pattern of non-coding RNAs in patients with schizophrenia: With a special focus on peripheral blood as a source of expression analysis. Frontiers in Psychiatry. 2021; 12: 640463.

31. 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 biology. 2007; 8(2): 1-11.

32. Guo JU, Su Y, Shin JH, Shin J, Li H, Xie B, et al. Distribution, recognition and regulation of non-CpG methylation in the adult mammalian brain. Nature neuroscience. 2014; 17(2): 215-22.

33. Beveridge NJ, Tooney PA, Carroll AP, Gardiner E, Bowden N, Scott RJ, et al. Dysregulation of miRNA 181b in the temporal cortex in schizophrenia. Human molecular genetics. 2008; 17(8): 1156-68.

34. Gardiner E, Beveridge NJ, Wu JQ, Carr V, Scott RJ, Tooney PA, et al. Imprinted DLK1-DIO3 region of 14q32 defines a schizophrenia-associated miRNA signature in peripheral blood mononuclear cells. Molecular psychiatry. 2012; 17(8): 827-40

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.119]

35. Lai CY, Yu SL, Hsieh MH, Chen CH, Chen HY, Wen CC, et al. MicroRNA expression aberration as potential peripheral blood biomarkers for schizophrenia. PloS one. 2011; 6(6): e21635.

36. Lai CY, Lee SY, Scarr E, Yu YH, Lin YT, Liu CM, et al. Aberrant expression of microRNAs as biomarker for schizophrenia: from acute state to partial remission, and from peripheral blood to cortical tissue. Translational psychiatry. 2016; 6(1): e717-e717.

37. Wei H, Yuan Y, Liu S, Wang C, Yang F, Lu Z, et al. Detection of circulating miRNA levels in schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2015; 172(11): 1141-7.

38. 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. Nature genetics. 2008; 40(6): 751-60.

39. Earls LR, Fricke RG, Yu J, Berry RB, Baldwin LT, Zakharenko SS. Age-dependent microRNA control of synaptic plasticity in 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. Journal of Neuroscience. 2012; 32(41): 14132-44.

40. Sellier C, Hwang VJ, Dandekar R, Durbin-Johnson B, Charlet-Berguerand N, Ander BP, et al. Decreased DGCR8 expression and miRNA dysregulation in individuals with 22q11. 2 deletion syndrome. PloS one. 2014; 9(8): e103884.

41. Im HI, Kenny PJ. MicroRNAs in neuronal function and dysfunction. Trends in neurosciences. 2012; 35(5): 325-34.

42. Xu B, Roos JL, Levy S, Van Rensburg EJ, Gogos JA, Karayiorgou M. Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. Nature genetics. 2008; 40(7): 880-5.

43. Zhou Y, Wang J, Lu X, Song X, Ye Y, Zhou J, et al. Evaluation of six SNPs of MicroRNA machinery genes and risk of schizophrenia. Journal of Molecular Neuroscience. 2013; 49(3): 594-9.

44. Beveridge NJ, Gardiner E, Carroll AP, Tooney PA, Cairns MJ. Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis. Molecular psychiatry. 2010; 15(12): 1176-89.

45. Santarelli DM, Beveridge NJ, Tooney PA, Cairns MJ. Upregulation of dicer and microRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex Brodmann area 46 in schizophrenia. Biological psychiatry. 2011; 69(2): 180-7.

46. Beveridge NJ, Santarelli DM, Wang X, Tooney PA, Webster MJ, Weickert CS, et al. Maturation of the human dorsolateral prefrontal cortex coincides with a dynamic shift in microRNA expression. Schizophrenia bulletin. 2014; 40(2): 399-409.

47. Konopka W, Kiryk A, Novak M, Herwerth M, Parkitna JR, Wawrzyniak M, et al. MicroRNA loss enhances learning and memory in mice. Journal of Neuroscience. 2010; 30(44): 14835-42.

48. Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, Collins FS, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2009; 106(23): 9362-7.

49. John J, Bhatia T, Kukshal P, Chandna P, Nimgaonkar VL, Deshpande SN, et al. Association study of MiRSNPs with schizophrenia, tardive dyskinesia and cognition. Schizophrenia research. 2016; 174(1-3): 29-34.

50. de Bartolomeis A, Iasevoli F, Tomasetti C, Buonaguro EF. MicroRNAs in schizophrenia: implications for synaptic plasticity and dopamine-glutamate interaction at the postsynaptic density. New avenues for antipsychotic treatment under a theranostic perspective. Molecular neurobiology. 2015; 52(3): 1771-90.

51. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. Neuropsychopharmacology. 2012; 37(1): 4-15.

52. Kocerha J, Faghihi MA, Lopez-Toledano MA, Huang J, Ramsey AJ, Caron MG, et al. MicroRNA-219 modulates NMDA receptor-mediated neurobehavioral dysfunction. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2009;106(9):3507-12.

53. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. Pharmacological reviews. 2012;64(2):238-58.

54. Mitchelmore C, Gede L. Brain derived neurotrophic factor: epigenetic regulation in psychiatric disorders. Brain research. 2014; 1586: 162-72.

55. 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. Human molecular genetics. 2008;17(19):3030-42.

56. Mellios N, Huang HS, Baker SP, Galdzicka M, Ginns E, Akbarian S. Molecular determinants of dysregulated GABAergic gene expression in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. Biological psychiatry. 2009;65(12):1006-14.

57. Ceaser A, Csernansky JG, Barch DM. COMT influences on prefrontal and striatal blood oxygenation level-dependent responses during working memory among individuals with schizophrenia, their siblings, and healthy controls. Cognitive neuropsychiatry. 2013;18(4):257-83.

58. Paschou M, Paraskevopoulou MD, Vlachos IS,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.119]

Koukouraki P, Hatzigeorgiou AG, Doxakis E. miRNA regulons associated with synaptic function. 2012;

59. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. Journal of psychopharmacology. 2015;29(2):97-115.

60. Reynolds LM, Pokinko M, Torres-Berrío A, Cuesta S, Lambert LC, Pellitero EDC, et al. DCC receptors drive prefrontal cortex maturation by determining dopamine axon targeting in adolescence. Biological psychiatry. 2018;83(2):181-92.

61. Chun S, Du F, Westmoreland JJ, Han SB, Wang YD, Eddins D, et al. Thalamic miR-338-3p mediates auditory thalamocortical disruption and its late onset in models of 22q11. 2 microdeletion. Nature medicine. 2017;23(1):39-48.

62. Eom TY, Han SB, Kim J, Blundon JA, Wang YD, Yu J, et al. Schizophrenia-related microdeletion causes defective ciliary motility and brain ventricle enlargement via microRNA-dependent mechanisms in mice. Nature communications. 2020;11(1):1-17.

63. Jia X, Wang F, Han Y, Geng X, Li M, Shi Y, et al. miR-137 and miR-491 negatively regulate dopamine transporter expression and function in neural cells. Neuroscience bulletin. 2016;32(6):512-22.

64. Dienel SJ, Lewis DA. Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. Neurobiology of disease. 2019; 131: 104208.

65. Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. Biological psychiatry. 2013;74(6):400-9.

66. Tsugawa S, Noda Y, Tarumi R, Mimura Y, Yoshida K, Iwata Y, et al. Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Journal of Psychopharmacology. 2019;33(10):1199-214.

67. Swahari V, Nakamura A, Hollville E, Stroud H, Simon JM, Ptacek TS, et al. MicroRNA-29 is an essential regulator of brain maturation through regulation of CH methylation. Cell reports. 2021;35(1):108946.

68. Tenorio J, Alarcón P, Arias P, Dapía I, García-Miñaur S, Palomares Bralo M, et al. Further delineation of neuropsychiatric findings in Tatton-Brown-Rahman syndrome due to disease-causing variants in DNMT3A: seven new patients. European Journal of Human Genetics. 2020;28(4):469-79.

69. Sun X yang, Lu J, Zhang L, Song H tao, Zhao L, Fan H min, et al. Aberrant microRNA expression in peripheral plasma and mononuclear cells as specific blood-based biomarkers in schizophrenia patients. Journal of clinical neuroscience. 2015;22(3):570-4.

70. Sun X yang, Zhang J, Niu W, Guo W, Song H tao, Li H yu, et al. A preliminary analysis of microRNA as potential clinical biomarker for schizophrenia. American journal of medical genetics part B: Neuropsychiatric genetics. 2015;168(3):170-8.

71. Liu S, Zhang F, Shugart YY, Yang L, Li X, Liu Z, et al. The early growth response protein 1-miR-30a-5p-neurogenic differentiation factor 1 axis as a novel biomarker for schizophrenia diagnosis and treatment monitoring. Translational Psychiatry. 2017;7(1): e998-e998.

72. Wang Y, Wang J, Guo T, Peng Y, Wang K, Bai K, Huang Y. Screening of schizophrenia associated miRNAs and the regulation of miR-320a-3p on integrin β1. Medicine. 2019;98(8).

73. Liu S, Zhang F, Shugart YY, Yang L, Li X, Liu Z, et al. 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. 2017;7(1): e998.

74. Lai CY, Lee SY, Scarr E, Yu YH, Lin YT, Liu CM, et al. Aberrant expression of microRNAs as biomarker for schizophrenia: from acute state to partial remission, and from peripheral blood to cortical tissue. Transl Psychiatry. 2016; 6: e717.

75. Yu HC, Wu J, Zhang HX, Zhang GL, Sui J, Tong WW, et al. Alterations of miR-132 are novel diagnostic biomarkers in peripheral blood of schizophrenia patients. Progress in Neuro-Psychopharmacology and biological psychiatry. 2015; 63: 23-9.

76. Wei H, Yuan Y, Liu S, Wang C, Yang F, Lu Z, et al. Detection of circulating miRNA levels in schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2015;172(11):1141-7.

77. Sun XY, Zhang J, Niu W, Guo W, Song HT, Li HY, et al. A preliminary analysis of microRNA as potential clinical biomarker for schizophrenia. American journal of medical genetics part B: Neuropsychiatric genetics. 2015;168(3):170-8.

78. Banigan MG, Kao PF, Kozubek JA, Winslow AR, Medina J, Costa J, et al. Differential expression of exosomal microRNAs in prefrontal cortices of schizophrenia and bipolar disorder patients. PloS one. 2013;8(1):e48814.

79. 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 biology. 2007;8(2):1-1

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.119]

80- Parvini N, Ahmadi S. Role of MicroRNAs in Development of Immune Cells and Nervous System and their Relation to Multiple Sclerosis. Shefaye Khatam. 2015; 3 (1) :131-144

81- Talebi F, Ghorbani Gazar S. Role of microRNAs in Central Nervous System Development. Shefaye Khatam. .2013; 1 (3) :17-22

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.119]