

KARAKTERISASI MIKRORNA-15A TERENKAPSULASI LIPOSON DENGAN KONJUGASI DNA APTAMER MYAPTAVIN-3064 SEBAGAI NOVEL TERAPI REMIELINISASI SEL OLIGODENDROSIT PADA SKIZOFRENIA

Tsaniya Ahda Indrayani¹, Aulia Khoirunnisa², Anindya Putri Aviciena³
^{1,2,3}Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

ABSTRAK

Latar belakang: Skizofrenia merupakan penyakit yang menyerang sistem saraf pusat dan berdampak pada perilaku manusia. Skizofrenia dapat disebabkan karena penurunan mikroRNA (miRNA), transmisi sinyal, dan kerusakan pada struktur otak. Skizofrenia meningkatkan angka kematian di dunia sampai dengan 20%. Pengobatan yang ada sekarang memfokuskan pada pengaturan neurotransmitter pada area sinap neuron, namun metode pengobatan ini mempunyai efek samping berupa peningkatan berat badan dan efek hipersensitivitas terhadap dopamin. **Tujuan:** Tulisan ilmiah ini dibuat dengan tujuan untuk membuktikan potensi miRNA-15a sebagai agen pengobatan skizofrenia melalui remielinisasi sel oligodendrosit. **Metode:** Tulisan ilmiah ini dibuat menggunakan metode analisis literatur dari PubMed, ScienceDirect, and Springer. **Hasil:** MiRNA-15a akan dienkapsulasi dengan nanopartikel liposom aptamer myaptavin-3064 yang dikonjugasikan dengan transferin agar dapat melewati sawar darah otak (BBB). **Kesimpulan:** Berdasarkan teori yang didapatkan miRNA-15a dapat meningkatkan metabolisme dan siklus sel sehingga diharapkan dapat meningkatkan potensi sel oligodendrosit yang rusak untuk mengalami remielinisasi, sehingga bisa menjadi pengobatan baru untuk penderita skizofrenia.

Kata kunci: skizofrenia, liposom, miRNA-15a, , myaptavin-3064 aptamer, sel oligodendrosit .

ABSTRACT

Background: Schizophrenia is a disease that attacks the central nervous system and affects human behavior. Schizophrenia can be caused by a decrease in microRNA (miRNA), signal transmission, and damage in brain structures. Schizophrenia increases the world's mortality rate by up to 20%. Treatment to date has focused on the neurotransmitter's regulation in the neuron's synaptic area, but it can cause weight gain and dopamine hypersensitivity. **Objective:** This literature review was compiled to determine the potential of miRNA-15a with conjugation of DNA aptamer myaptavin-3064 as a treatment agent in remyelination by oligodendrocyte cells. **Methods:** The literature study was conducted using reference analysis methods from PubMed, ScienceDirect, and Springer. **Results:** MiRNA-15a is possible to increase cell's metabolism and cycle regulation. MiRNA-15a can be encapsulated using Myaptavin-3064-Aptamer. They conjugated with transferrin to cross the blood-brain barrier (BBB). Hence, it can increase oligodendrocyte's potential to remyelination of damaged neurons. **Conclusion:** MiRNA-15a encapsulated liposome with conjugation of aptamer myaptavin-3064 can become a new treatment for Schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, liposome, miRNA-15a, , myaptavin-3064 aptamer, oligodendrocyte cell.

1. PENDAHULUAN

Skizofrenia adalah penyakit yang menyerang mental seseorang dan mengganggu fungsi kognitif, seperti persepsi, memori, dan pemikiran. Terganggunya fungsi kognitif menyebabkan seseorang dengan skizofrenia mengalami kesulitan dalam melakukan aktivitas sehari-hari, seperti menjalin hubungan sosial dengan orang lain dan kesulitan berinteraksi di lingkungan sekolah. Salah satu gejala skizofrenia adalah halusinasi dan delusi. Hal ini membuat penderita skizofrenia sulit membedakan kenyataan dan tidak. Gejala lain yang muncul pada orang dengan skizofrenia adalah penurunan keterampilan dan penurunan kesehatan. Biasanya, penyakit ini mulai muncul ketika anak-anak memasuki usia remaja dari usia 15 tahun hingga usia 25 tahun (1,2).

Jumlah orang dengan skizofrenia terus meningkat setiap tahun, fakta bahwa 21 juta orang di dunia hidup dengan skizofrenia, di mana sebagian besar penyakit ini diderita oleh orang-orang kelas menengah dan bawah. Situasi ekonomi juga mempengaruhi risiko terkena skizofrenia, di mana dalam masyarakat ini kelahiran seorang anak menjadi beban tersendiri. Dengan demikian, meningkatkan risiko terkena skizofrenia (3). Sebuah penelitian menyebutkan bahwa skizofrenia sangat rentan terjadi di negara-negara berkembang dimana situasi ekonomi masyarakat tidak stabil dan jumlah pengangguran tinggi. Dilaporkan bahwa peningkatan prevalensi skizofrenia pada pengangguran mencapai 92%. Setelah diselidiki lebih lanjut, prevalensi skizofrenia pada pengangguran adalah 3,53%. Prevalensi skizofrenia di Indonesia, adalah 1,7 per 1000 orang, yang berarti lebih dari 400.000 orang menderita skizofrenia (4).

Hal tersebut bisa jadi disebabkan oleh stigma negatif di masyarakat yang membuat kecemasan penderitanya meningkat. Oleh karena itu, dukungan keluarga sangat penting, sebagaimana dibuktikan oleh fakta bahwa orang yang mengidap skizofrenia berasal dari latar belakang keluarga yang tidak peduli dengan anggota keluarga lainnya.

Lingkungan yang kurang mendukung dapat meningkatkan risiko depresi pada orang dengan skizofrenia yang dapat berakibat fatal bagi kesehatan fisiologis dan mental mereka (5). Skizofrenia adalah penyakit mental dengan urgensi tinggi. Orang dengan skizofrenia hanya memiliki perkiraan rentang hidup 10-25 tahun. Kematian mendadak pasien skizofrenia meningkatkan angka kematian dunia hingga 20%. Beberapa orang dengan skizofrenia menggunakan obat untuk meringankan gejala yang mereka alami namun, terkadang berakhir dengan overdosis. Tak jarang orang dengan skizofrenia juga memilih untuk bunuh diri, karena pengobatan penyakit mental yang buruk dapat menyebabkan depresi lanjut dan berakhir dengan bunuh diri (6,7).

Skizofrenia secara umum juga dapat disebabkan oleh terganggunya perkembangan saraf. Jumlah kasus skizofrenia dengan terganggunya sistem saraf lebih besar daripada pada gangguan bipolar. Gangguan perkembangan pada neuromotor dan gangguan kognitif ditemukan pada anak-anak yang didiagnosis menderita skizofrenia saat remaja. Kelainan neuromotor juga dikaitkan dengan IQ dan kemampuan anak. Hal ini mempengaruhi kecerdasan anak seiring bertambahnya usia. Beberapa komplikasi kehamilan juga dapat menyebabkan skizofrenia terutama pada usia kehamilan kurang dari 16 minggu, perdarahan sebelum usia 28 minggu juga berakibat fatal bagi perkembangan janin plasenta tidak berwarna, perdarahan yang tidak normal saat melahirkan, dan berat badan lahir bayi yang rendah (8,9). Gangguan perkembangan pada sistem saraf tersebut mempengaruhi sel-sel yang menyusun sistem saraf. Salah satunya, yaitu kerusakan mielin sel saraf akibat terganggunya aktivitas oligodendrosit yang berperan dalam produksi mielin. Perubahan aktivitas oligodendrosit menyebabkan gangguan proses mielinasi dan mempengaruhi proses pensinyalan pada sinaps (10).

Sampai sekarang, pengobatan skizofrenia telah dilakukan dengan memberikan obat antipsikotik, yang

semuanya menggunakan mekanisme kerja dengan mengikat reseptor dopamin. Obat antipsikotik akan memblokir reseptor dopamin sehingga mereka dapat mengurangi ikatan antara neurotransmitter dopamin dan reseptornya ketika ada aktivitas berlebihan dopamin seperti yang terdeteksi pada skizofrenia (11). Dopamin reseptor, seperti D2/D3 reseptor akan menjadi target obat antipsikotik untuk mengurangi aktivitas pengikatan dopamin-reseptor yang berlebihan (12). Namun, penggunaan jangka panjang obat antipsikotik sebenarnya dapat menyebabkan hipersensitivitas dopamin. D2 reseptor awalnya diblokir untuk mengurangi aktivitas berlebih dalam mengikat dopamin. Namun, penggunaan jangka panjang obat ini menyebabkan peningkatan reseptor. Efek awal yang ditimbulkan pada obat ini yaitu penurunan sistem persinyalan dopamin. Namun, jika dikonsumsi jangka panjang, area postsinaptik sel-sel saraf menjadi super sensitif terhadap dopamin yang dapat menyebabkan gangguan motorik pada pasien skizofrenia (13).

Ada dua jenis obat antipsikotik, yaitu antipsikotik golongan pertama (FGA) dan antipsikotik golongan kedua (SGA). Contoh obat FGA adalah fluphenazine dan haloperidol. FGA bekerja dengan mengikat reseptor dopamin D2 dan akan mengurangi jumlah dopamin yang berikatan dengan reseptor tersebut. Namun, penggunaan FGA memiliki efek samping yang memungkinkan pasien untuk mengalami parkinsonisme, dyskinesia, atau akathisia. Efek FGA lainnya adalah perpanjangan interval Q-T, kontraksi atrium dan ventrikel yang berkepanjangan dan kelainan konduksi jantung lainnya. Leukopenia, trombositopenia, dan diskrasia darah adalah efek samping yang langka dari pengobatan dengan FGA. Sindrom ganas neuroleptik adalah efek samping yang langka namun fatal yang dapat terjadi kapan saja selama pengobatan dengan FGA (14).

Contoh obat antipsikotik generasi kedua adalah clozapine, risperidone, olanzapine, ziprasidone, quetiapine, amisulpride, serindolepride, lurasidone,

paliperidone, iloperidone, asenapine, dan yang terbaru aripiprazole. Mekanisme kerja SGA hampir sama dengan FGA, akan tetapi SGA tidak hanya berikatan dengan reseptor dopamin D1R, D2R, D4R, tetapi juga dengan reseptor serotonin, histamin (H1R), dan reseptor muskarinik (M3R). Akan tetapi, penggunaan obat generasi kedua ini dapat menyebabkan kenaikan berat badan pada pasien yang meminumnya. Beberapa penelitian juga menyatakan bahwa ada peningkatan kadar insulin plasma yang mempengaruhi metabolisme glukosa dan gangguan metabolisme lipid yang berdampak pada peningkatan berat badan (14).

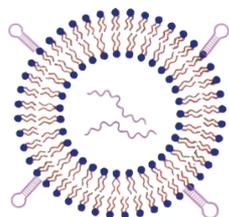
Melihat hal tersebut, kami mengusulkan agen terapi baru yang diperkirakan tidak memiliki efek samping yang disebabkan oleh FGA maupun SGA. Agen terapi baru yang kami usulkan berupa pengobatan di tingkat molekuler, yaitu mirna 15-a yang dienkapsulasi oleh liposom dengan konjugasi aptamer nyaptavin-3064. Agen ini merupakan alternatif yang baru karena memiliki potensi untuk meremielinasi neuron tanpa memunculkan efek samping yang ditimbulkan oleh obat antipsikotik generasi pertama dan kedua. Enkapsulasi oleh liposom diperlukan untuk melindungi mirna 15-a ke selama perjalanannya ke sistem saraf pusat. Sedangkan, aptamer digunakan sebagai petunjuk ke oligodendrosit. Selanjutnya, miRNA 15-a akan menginduksi oligodendrosit untuk memproduksi mielin.

2. METODE

Penulisan tulisan ilmiah ini menggunakan metode *narrative review* dengan menganalisis dan mensintesis beberapa referensi. Pemilihan referensi menggunakan kata kunci skizofrenia, miR-15a, liposom, aptamer myaptavin-3064. Jurnal yang digunakan dalam untuk diskusi adalah jurnal dengan tipe full text yang berhubungan dengan topik yang dikehendaki dan jurnal tersebut dipublikasi tidak lebih dari 10 tahun terakhir. Pencarian referensi digunakan pada beberapa data, kebanyakan dari

PubMed, ScienceDirect, Springer. Dari hasil pencarian dan pemilihan jurnal, ditemukan 6s jurnal utama.

3. HASIL PENELITIAN



Gambar 1. Ilustrasi miRNA-15a yang terenkapsulasi liposom dengan konjugasi aptamer Myaptavin-3064

Berdasarkan tinjauan pustaka yang telah dilakukan, miRNA-15a yang terenkapsulasi liposom akan melalui proses transitosi untuk melewati BBB. Liposom akan mentarget sel oligodendrosit secara spesifik. Penargetan secara spesifik ini memerlukan komponen tambahan yang dinamakan aptamer Myaptavin-3064 yang dapat mentarget sel oligodendrosit. Aptamer merupakan DNA/RNA rantai tunggal yang dapat berikatan dengan molekul target dengan afinitas dan spesifisitas tertentu (15).

Berdasarkan penelitian oleh fereidan-Esfahani, et al., terlihat adanya aktivitas ikatan antara aptamer myaptavin-3064 dengan sel oligodendroma manusia (HOG). HOG merupakan sel kloning yang diambil secara operatif kemudian dikultur pada media pertumbuhan. Sel HOG mengekspresikan oligodendrosit pada media kultur. Ikatan antara aptamer Myaptavin-3064 dengan oligodendrosit akan meningkatkan pembelahan sel tersebut (15).

4. PEMBAHASAN

4.1 Potensi miRNA 15a untuk Pengobatan Skizofrenia

MiRNA memiliki peran penting dalam mekanisme regulasi tubuh kita. Namun, pada penderita skizofrenia ditemukan beberapa disregulasi miRNA. Sebuah penelitian terhadap korteks serebral pasien skizofrenia menunjukkan bahwa terdapat beberapa jenis miRNA

yang kadarnya terdeteksi meningkat dan menurun, dan didapatkan hasil bahwa adanya peningkatan beberapa jenis miRNA merupakan salah satu pemicu terjadinya skizofrenia. Di samping itu, penurunan beberapa jenis miRNA lain dapat berperan sebagai anti-skizofrenia. Salah satu miRNA yang menurun pada skizofrenia adalah miRNA 15-a (16).

Sindrom psikis seperti skizofrenia dapat dipengaruhi oleh derajat molekul pengkode yang dikenal sebagai miRNA. Sindrom psikis ini biasanya disebabkan oleh disregulasi pada sistem saraf pusat. Arsitektur sistem saraf pusat dan kemampuannya untuk mentransmisikan sinyal melintasi sinapsis dipengaruhi oleh miRNA yang berfungsi sebagai topografi sistem saraf pusat. Ekspresi miRNA ini dapat diketahui melalui identifikasi di korteks prefrontal (17).

Penelitian menjelaskan bahwa ada perbedaan ekspresi miRNA pada orang dengan skizofrenia, bipolar, dan orang yang tidak menderita penyakit mental. Setidaknya terdapat 18 jenis miRNA yang diekspresikan secara berbeda di korteks prefrontal dari ketiga sampel tersebut melalui metode analisis standar yaitu student's t-test dengan Bonferroni step down/Holm correction. Berdasarkan penelitian, ditemukan 21 jenis miRNA yang dapat digunakan sebagai pembeda bagi penderita skizofrenia tetapi tidak untuk penderita gangguan bipolar.

MiRNA 15-a berperan dalam regulasi gen struktur kortikal dan plastisitas saraf dengan memodulasi ekspresi gen dengan menargetkan antisense non-coding pada manusia. Wu, et.al telah menunjukkan bahwa miRNA 15-a dapat mempengaruhi reseptor dopamin tipe DRD1 pada sel HEK293, U87, SK-N-SH dan SH-S5Y dengan memblokir reseptor dopamin yang menyebabkan skizofrenia, sehingga dopamin yang berikatan dengan reseptor lebih sedikit. miRNA 15-a ini memberikan efek pada reseptor DRD1 secara in vitro, yang dibuktikan oleh penelitian bahwa 15-a miRNA ini dapat menjadi regulator baru pada beberapa penyakit kronis (18,19).

4.2 Potensi miRNA 15a yang Dienkapsulasi oleh Liposom

Liposom adalah vesikel bulat yang terdiri dari satu atau lebih fosfolipid bilayers konsentris yang menutupi inti aqueous (20). Liposom memiliki beberapa kelebihan, seperti biokompatibilitas yang sangat baik, biodegradabilitas, toksisitas rendah, imunogenisitas rendah, kemampuan untuk memberikan sebagian besar asam nukleat, fleksibilitas struktural dan mudah untuk digunakan sebagai transfer komponen. Selain itu, liposom kationik, yang dibuat oleh lipid bermuatan positif, secara khusus diindikasikan untuk transmisi Obat Berbasis Asam Nukleat (NABD), yang akhir ini dicirikan dengan adanya gugus fosfat bermuatan negatif. Asosiasi mereka membentuk struktur padat yang juga dapat berinteraksi secara elektrostatis dengan membran sel bermuatan negatif, memfasilitasi penyerapan seluler mereka (21).

Liposom dapat mengikat senyawa hidrofobik dan hidrofilik, menghindari dekomposisi kombinasi bahan yang terperangkap, dan melepaskan bahan pada target yang ditentukan (22). Ukuran liposom bervariasi dari vesikel yang sangat kecil (0,025 μ m) hingga besar (2,5 μ m). Ukuran vesikel memainkan peran penting dalam menentukan waktu sirkulasi liposom, ukuran dan jumlah bilayer mempengaruhi enkapsulasi obat dalam liposom (23).

Jika melihat karakteristik miRNA yang mudah mengalami degenerasi dalam keadaan bebas, maka miRNA membutuhkan komponen adjuvant untuk mencapai sel target (oligodendrosit). Karena BBB terdiri dari sel-sel endotel terpolarisasi yang dihubungkan oleh taut/jembatan yang sangat kuat dari endotel kapiler serebral, permeabilitasnya sangat rendah, sehingga distribusi agen terapeutik ke sistem saraf pusat (SSP) terbatas. Dalam hal ini, lokasi oligodendrosit di BBB hanya dapat ditembus oleh beberapa komponen. Oleh karena itu, liposom dipilih sebagai media enkapsulasi (24).

Dengan demikian, ada kemungkinan bahwa liposom merupakan sistem nano yang paling umum digunakan untuk pengiriman agen RNA. Selama bertahun-tahun, liposom kationik telah menjadi pembawa standar RNA. Muatan positif dari lipid dapat meningkatkan efisiensi enkapsulasi RNA sebagai hasil interaksi elektrostatis (23). Terutama, lipid kationik dengan kepala hidrofilik dan ekor hidrofobik membentuk kompleks dengan asam nukleat anionik, menghasilkan lipoplex. Lipoplex kationik ini memiliki afinitas tinggi dengan membran sel, dan bersifat non-immunogenik serta mudah dibuat (25).

4.3 Penargetan Sel Oligodendrosit oleh Modifikasi Aptamer Myaptavin-3064 yang Berikatan dengan Liposom.

Kerusakan oligodendrosit yang memicu penurunan produksi mielin di susunan saraf pusat merupakan salah satu penyebab skizofrenia. Oligodendrosit bertanggung jawab terhadap proses mielinisasi pada neuron sistem saraf pusat yang dapat mempengaruhi kecepatan transmisi sinyal sel saraf. Namun, jika sel oligodendrosit yang merupakan salah satu sel glial di otak rusak, maka akan berdampak pada fungsi saraf. Perbaikan/regenerasi sel oligodendrosit ini dapat dibantu oleh peran superfamili microRNA-15 yang dapat mengontrol sejumlah proses dasar sel seperti metabolisme, regulasi siklus sel serta respons inflamasi dan stres (26).

MicroRNA-15a diharapkan dapat menjadi salah satu komponen yang dapat memperbaiki kerusakan oligodendrosit sehingga dapat meningkatkan fungsi oligodendrosit untuk proses mielinisasi akson dari sel saraf. Namun, salah satu kendala sistem saraf pusat (SSP) sebagai target terapi adalah daerah sistem saraf pusat (SSP) memiliki perlindungan kuat berupa BBB. BBB adalah lapisan pelindung yang melindungi otak dari transmisi zat berbahaya yang dapat menyebabkan kerusakan otak. BBB terdiri dari sel-sel endotel kapiler yang melekat satu sama lain dan dihubungkan taut/jembatan yang sangat kuat (tight junction). Selain itu,

BBB mengandung enzim yang dapat menghancurkan molekul ketika mereka mencoba melintasi area pelindung otak ini. Namun, ada mekanisme transportasi spesifik tertentu di BBB yang tidak menyebabkan kerusakan otak. Ini dapat digunakan untuk transportasi obat sebagai agen terapeutik (27).

Dalam pengobatan skizofrenia, untuk membawa miRNA-15a sebagai agen terapeutik, diperlukan bantuan liposom dengan konjugat tertentu untuk melintasi BBB dan aptamer sebagai agen penargetan. Penargetan oleh aptamer ke sel oligodendrosit pada pasien Skizofrenia memerlukan komponen yang dapat memudahkan aptamer untuk melintasi area yang melindungi otak, mengingat salah satu hal yang dapat menghambat aptamer untuk menjalankan fungsinya adalah ketika aptamer diterapkan untuk ditargetkan di sistem saraf otak. BBB dan Blood Cerebrospinal Fluid Barrier (BCSFB) memiliki mekanisme fisiologis yang melindungi otak dari agen infeksius dan toksik serta mampu menghambat transport obat yang masuk ke sistem saraf pusat. Namun, penerapan aptamers ke sistem saraf pusat dapat dibantu dengan menggunakan beberapa bentuk sistem nano koloid seperti nanopartikel polimer, misel polimer, nanopartikel lipid padat, liposom dan dendrimer (28). Dalam diskusi ini, kami mencoba menggunakan liposom yang akan mengenkapsulasi miRNA15a dengan konjugat aptamer bertarget oligodendrosit.

4.4 Modifikasi liposomal untuk transitis melalui BBB

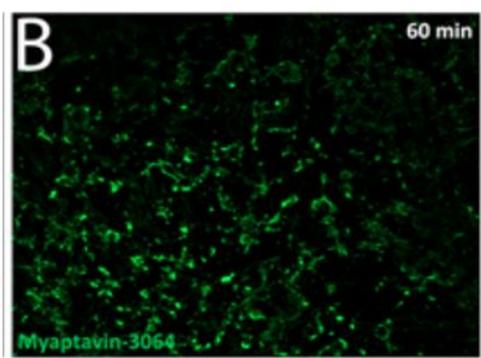
Transportasi MiRNA-15a ke sel target yaitu oligodendrosit dapat menggunakan mekanisme nanopartikel liposom (29). Liposom dapat dimodifikasi dengan tujuan utama agar dapat melewati BBB. Ukuran liposom agar dapat melewati BBB membutuhkan ukuran dalam kisaran nanometer atau mikrometer. Liposom dengan fosfolipid bilayer yang mengelilingi inti aqueous akan melindungi miRNA-15a dibagian dalamnya dan akan berkonjugasi dengan aptamer Myaptavin-3064 pada permukaannya yang dapat menargetkan sel oligodendrosit di sistem saraf pusat.

Ada beberapa mekanisme transpor yang mengantarkan agen terapeutik ke sistem saraf pusat dengan melintasi BBB. Ini termasuk transitis yang dimediasi komponen pembawa, transitis yang dimediasi reseptor, endositosis yang dimediasi sel, dan transitis adsorptif. Dalam sebuah penelitian tentang penyakit Alzheimer dijelaskan bahwa konjugasi liposom dengan transferin sebagai ligan dapat memfasilitasi transitis liposom melalui BBB (27). Transferin manusia (Human-Tf) akan berikatan dengan reseptor transferin (TfR) yang terletak pada membran endotel BBB pada terapi Alzheimer (30). Dengan demikian, diharapkan konjugasi liposom dengan transferrin juga dapat digunakan dalam transitis liposom melalui BBB dalam pengobatan skizofrenia dengan bantuan aptamer.

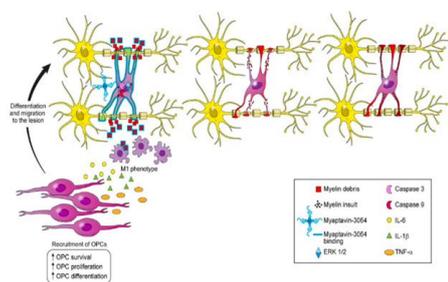
4.5 Konjugasi liposom dengan aptamer Myaptavin-3064 dengan oligodendrosit sel sebagai agen pengobatan

Setelah melalui proses transitis, liposom akan menarget sel oligodendrosit secara spesifik. Penargetan secara spesifik ini memerlukan komponen tambahan yang dinamakan aptamer Myaptavin-3064 yang dapat menarget sel oligodendrosit. Aptamer merupakan DNA/RNA rantai tunggal yang dapat berikatan dengan molekul target dengan afinitas dan spesifitas tertentu.

Berdasarkan penelitian oleh fereidan-Eshafanu, et al., terlihat adanya aktivitas ikatan antara aptamer myaptavin-3064 dengan sel oligodendroma manusia (HOG). HOG merupakan sel kloning yang diambil secara operatif kemudian dikultur pada media pertumbuhan. Sel HOG mengekspresikan oligodendrosit pada media kultur. Ikatan antara aptamer Myaptavin-3064 dengan oligodendrosit akan meningkatkan pembelahan sel tersebut (31).



Gambar 2. Visualisasi ikatan miaptavin-3064 dengan sel HOG (31).



Gambar 3. Gambar menunjukkan ilustrasi dari hipotesis terkait proses remieliniasi sel oligodendrosit yang diinduksi oleh miaptavin-3064 (31).

5. KESIMPULAN

Skizofrenia merupakan penyakit yang disebabkan oleh kerusakan pada sistem saraf pusat. Diregulasi miRNA ditemukan pada pasien dengan skizofrenia, salah satunya adalah penurunan ekspresi miRNA-15a pada otak. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, miRNA dapat memblokir reseptor dopamin dan meningkatkan metabolisme sel serta regulasi siklus sel, utamanya pada sel oligodendrosit yang membantu proses mielinisasi neuron. Hal tersebut dapat membantu mengurangi risiko disfungsi neuron karena banyaknya pelepasan dopamin. miRNA-15a dapat dienkapsulasi dengan liposom untuk masuk ke sistem saraf pusat menggunakan miaptavin-3064 dan meningkatkan remieliniasi sel oligodendrosit untuk pengobatan skizofrenia

6. SARAN

Penelitian yang kami lakukan masih sebatas studi literatur dan belum melakukan uji eksperimental secara langsung. Oleh karena itu, kami berharap ada penelitian lebih lanjut mengenai topik ini. Sehingga, kedepannya terapi ini bisa menjadi alternatif baru yang bisa diterapkan secara langsung pada penderita skizofrenia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P. Role of melatonin in schizophrenia. *Int J Mol Sci* 2013;14:9037–50.
2. Harvey PD, Strassnig MT, Silberstein J. Prediction of disability in schizophrenia: Symptoms, cognition, and self-assessment. *J Exp Psychopathol* 2019;10.
3. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull* 2018;44:1195–203.
4. Ayano G, Tesfaw G, Shumet S. The prevalence of schizophrenia and other psychotic disorders among homeless people: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2019;19:370.
5. Fitryasari R, Yusuf A, Nursalam, Tristiana RD, Nihayati HE. Family members' perspective of family Resilience's risk factors in taking care of schizophrenia patients. *Int J Nurs Sci* 2018;5:255–61.
6. Bornheimer LA. Suicidal Ideation in First-Episode Psychosis (FEP): Examination of Symptoms of Depression and Psychosis Among Individuals in an Early Phase of Treatment. *Suicide Life-Threatening Behav* 2019;49:423–31.
7. Harvey PD, Strassnig MT, Silberstein J. Prediction of disability in schizophrenia: Symptoms, cognition, and self-assessment. *J Exp Psychopathol* 2019;10:204380871986569.
8. Wortinger LA, Engen K, Barth C, Lonning V, Jørgensen KN, Andreassen OA, et al. Obstetric complications and intelligence in

- patients on the schizophrenia-bipolar spectrum and healthy participants. *Psychol Med* 2020;50:1914–22.
9. Teigset CM, Mohn C, Rund BR. Perinatal complications and executive dysfunction in early-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2020;20:103.
 10. Simons M, Nave KA. Oligodendrocytes: Myelination and axonal support. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8:1–15.
 11. Thompson IA, De Vries EFJ, Sommer IEC. Dopamine D2up-regulation in psychosis patients after antipsychotic drug treatment. *Curr Opin Psychiatry* 2020;33:200–5.
 12. Düring S, Glenthøj BY, Andersen GS, Oranje B. Effects of dopamine D2/D3 blockade on human sensory and sensorimotor gating in initially antipsychotic-naive, first-episode schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:3000–8.
 13. Chouinard G, Samaha AN, Chouinard VA, Peretti CS, Kanahara N, Takase M, et al. Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy. *Psychother Psychosom* 2017;86:189–219.
 14. Grajales D, Ferreira V, Valverde ÁM. Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells* 2019;8:1–27. <https://doi.org/10.3390/cells8111336>
 15. Fereidan-Esfahani M, Yue WY, Wilbanks B, Johnson AJ, Warrington AE, Howe CL, et al. Remyelination-promoting dna aptamer conjugate myaptavin-3064 binds to adult oligodendrocytes in vitro. *Pharmaceutics* 2020;13:1–11.
 16. Beveridge NJ, Gardiner E, Carroll AP, Tooney PA, Cairns MJ. Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis. *Mol Psychiatry* 2010;15:1176–89.
 17. Wang J, Wang Y, Yang J, Huang Y. MicroRNAs as novel biomarkers of schizophrenia (Review). *Exp Ther Med* 2014;8:1671–6.
 18. Beveridge NJ, Gardiner E, Carroll AP, Tooney PA, Cairns MJ. Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis. *Mol Psychiatry* 2010;15:1176–89.
 19. Wu X, Xu F, Xia X, Wang B, Yao J. MicroRNA-15a, microRNA-15b and microRNA-16 inhibit the human dopamine D1 receptor expression in four cell lines by targeting 3'UTR – 12 bp to + 154 bp. *Artif Cells, Nanomedicine, Biotechnol* 2020;48:276–87.
 20. Guimarães D, Cavaco-Paulo A, Nogueira E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications. *Int J Pharm* 2021;601:120571.
 21. Barba AA, Bochicchio S, Dalmoro A, Lamberti G. Lipid Delivery Systems for Nucleic-Acid-Based-Drugs: From Production to Clinical Applications. *Pharmaceutics* 2019;11:360.
 22. Akbarzadeh A, Rezaei-sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N. Liposome : classification , prepNew aspects of liposomesaration , and applications. *Nanoscale Res Lett* 2013;8:1–9.
 23. Nagalingam A. Drug Delivery Aspects of Herbal Medicines. *Japanese Kampo Med. Treat. Common Dis. Focus Inflamm., Elsevier; 2017, p. 143–64.*
 24. Vieira D, Gamarra L. Getting into the brain: liposome-based strategies for effective drug delivery across the blood–brain barrier. *Int J Nanomedicine* 2016;Volume 11:5381–414.
 25. Dasgupta I, Chatterjee A. Recent Advances in miRNA Delivery Systems. *Methods Protoc* 2021;4:10.
 26. Parsi S, Smith PY, Goupil C, Dorval V, Hébert SS. Preclinical evaluation of miR-15/107 family members as multifactorial drug targets for Alzheimer's disease. *Mol Ther - Nucleic Acids* 2015;4:e256.
 27. Ross C, Taylor M, Fullwood N, Allsop D. Liposome delivery systems for the treatment of

- Alzheimer's disease. *Int J Nanomedicine* 2018;13:8507–22.
28. McConnell EM, Holahan MR, Derosa MC. Aptamers as promising molecular recognition elements for diagnostics and therapeutics in the central nervous system. *Nucleic Acid Ther* 2014;24:388–404.
 29. Catuogno S, Esposito CL, de Franciscis V. Aptamer-mediated targeted delivery of therapeutics: An update. *Pharmaceuticals* 2016;9.
 30. Wiley DT, Webster P, Gale A, Davis ME. Transcytosis and brain uptake of transferrin-containing nanoparticles by tuning avidity to transferrin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:8662–7.
 31. Fereidan-Esfahani M, Yue WY, Wilbanks B, Johnson AJ, Warrington AE, Howe CL, et al. Remyelination-promoting dna aptamer conjugate myaptavin-3064 binds to adult oligodendrocytes in vitro. *Pharmaceuticals* 2020;13:1–11.