

# KİSTİK EKİNOKOKKUS GENETİĞİ

## 9. BÖLÜM

Güney GÜVENÇ<sup>1</sup>  
Sümeyye ŞAHİN<sup>2</sup>

### Giriş

2013 yılında, Dr. Zheng Huajun ve Dr. Isheng Jason Tsai'nin birbirinden bağımsız ancak birbirini tamamlayıcı sayılabilecek *E. granulosus* genom projeleriyle, *E. granulosus*, yüksek çözünürlüklü tam genom dizilimi elde edilen ilk bağırsak şeritlerinden biri oldu<sup>1,2</sup>. Tam genomunun dizilmesiyle, parazitin konak etkileşimi, farklılaşması ve gelişimi daha iyi anlaşıldı ve hastalığa karşı müdahalede aşı ve tedavi çalışmaları hız kazandı. Dokuz çift kromozomdan oluşan genomu, 151.6 Mb dolaylarında bir uzunluğa sahiptir ve yaklaşık 11.400 geni içermektedir<sup>2,3</sup>. Bu genlerden 11.325'i protein kodlayarak, toplam genomun %10.4'ünü oluşturur. Dört farklı parazit ile *S. japonicum*, *S. mansoni*, *B. malayi*, *T. spiralis*; ve serbest yaşayan iki farklı iplik kurduyla *C. elegans*, *P. pacificus* karşılaştırıldığında; *E. granulosus*, genom genelindeki GC yüzdesiyle %42.1 ve genomunun anlamlı bölgesindeki GC yüzdesiyle %49.3, en yüksek GC içeriğine sahiptir<sup>2</sup>.

Bir genomun GC yüzdesinin yüksek olması o genomun genel metilasyon yüzdesinin düşük olması yönünde bir ipucu verebilir<sup>4</sup>. Şistozomiyaz parazitin ovipozisyonunun sitozin metillenmesiyle kontrol edildiği göz önünde bulundurulursa, *E. granulosus*'un yüksek GC içeriği, *E. granulo-*

*sus*'ta bu türlü bir kontrol mekanizmasının görülme ihtimalinin düşük olduğuna işaret edebilir<sup>2,5</sup>.

### miRNA ve incRNA

Organizmaların genlerinin ezici bir çoğunluğu protein kodlamayan genlerden oluşur<sup>6</sup>. *E. granulosus*'un genomu da benzer bir şekilde %14'e yakın oranda protein kodlayan genlerden oluşurken geri kalan genler herhangi bir proteine translasyon olmayacak RNA'lar olarak transkripte edilir<sup>1,2</sup>. Protein kodlamayan RNA'lar (non-coding RNAs) kendi aralarında, moleküler ağırlıkları baz alınarak kısa RNA'lar (sRNAs) ve protein kodlamayan uzun RNAlar (lncRNAs) olarak iki grupta incelenir<sup>6,7</sup>. MikroRNAlar (miRNA), sRNAlar grubundadır. *E. granulosus*, geniş çapta miRNA transkripsiyonu sağlar<sup>8</sup>. Parazitin transkripte ettiği miRNAlar, parazitin gen ifadesinde ve konak-parazit ilişkisinde önemli bir rol oynar<sup>9,10</sup>. Aynı zamanda Ekinokokkozların miRNA'larının konak canlıının dolaşımında yer alabildiği ve konak canlıının miyeloid türevli baskılayıcı hücre popülasyonu gibi çeşitli hücre popülasyonlarındaki miRNA ifadesi profilinde değişikliğe yol açtığı çabildiği ortaya çıktı<sup>8,11,12,13</sup>. Bu çalışmalar, miRNA'leri, erken tanıda, operasyon öncesi ve operasyon sonrasında kullanılabilecek önemli bi-

<sup>1</sup> Moleküler Biyolog, Ludwig Maximilians University, G.Gueven@campus.lmu.de

<sup>2</sup> Araştırma Görevlisi Doktor, Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji AD, sumeyyekasim@gmail.com

koyunlarda enfektivitesi çok sınırlıdır. Köpek tek son konaktır.

G5- Sığır Suşu (*E. orteppi*): Bu suşta sığırlar ile beraber insanların da ara konak olarak yer alabildiği gösterilmiştir. Prepatent süresi diğer suşlardan daha kısadır (35 gün).

G6- Deve Suşu: Morfolojik özellikleri sığır suşuna benzerler. Moleküler genetik çalışmalar sonrasında ise domuz suşu ile benzerlikleri ortaya koyulmuştur. İnsanda da enfeksiyona sebep olduğu bildirilmiştir.

G7- Domuz Suşu: Daha çok Macaristan, Polonya ve Bulgaristan'da tespit edilen bu suşun insandaki enfektivitesi düşüktür.

G8- Geyik Suşu: Tamamen kurtlar ve geyikler arasında hastalık yapabilme potansiyeline sahiptir. Koyun, keçi ve sığırlarda enfeksiyona neden olmadığı bilinmektedir.

G9- İnsan Suşu: Bu suş G7 suşuna çok benzermesine rağmen yapılan genomik sekanslama çalışmaları sonucunda ayrı bir suş olarak kabul edilmiştir.

G10- Geyik suşu: Amerika'da görülen geyik suşundan farklı yapıda olduğu tespit edilmiştir. Finlandiya geyik suşu olarak bilinir.

Ekinokok suşlarının tiplendirilmesinde morfolojik, epidemiyolojik, biyokimyasal yöntemlerle beraber farklı moleküler teknikler kullanılmaktadır. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP), PCR-RFLP, Rastgele Artırılmış Polimorfik DNA (RAPD)-PCR, PCR- Tek Zincir Konformasyon Polimorfizmi (PCR-SSCP), Dideoksi Metodu (ddF), DNA Baz Dizisi Analizi (Sekanslama) gibi moleküler yöntemler suşların tiplendirilmesinde kullanılan en ileri metodlardı<sup>25</sup>.

## Sonuç

*E. granulosus*'un tam genom dizilenmesinin daha 2013'te sağlanmış olması ve parazitin genomundaki epigenetik mekanizmalar üzerine birçok bilinmezin varlığı, şimdiye kadar parazite

karşı mücadelede kullanılacak seçenekleri sınırlandırmıştır. Ancak diğer yandan, 2013'ten itibaren hızlanan çalışmalar, hem tanı hem de tedavi açısından büyük yeniliklere gebe dir. Şimdiye kadar olan en büyük eksikliğinse parazitin nakavt edilmiş genlere sahip hatlarının oluşturulmaması olarak düşünülebilir. *E. granulosus* üzerine yapılacak genomik ve proteomik çalışmalar, sadece hastalığın tedavisi için yeni seçenekler sunmakla kalmayacak, aynı zamanda, parazitin salgıladığı antikanser ajanların saptanmasını ve kanserle mücadelede daha hızlı yol alınmasını sağlayacaktır<sup>26</sup>. Suşların tiplendirilmesiyle de, türlerin gelişimi, konak özgüllüğü, antijenitesi, hastalığın epidemiyolojisi, tedaviye cevabı konusundaki farklılıklar aydınlatılmıştır. Coğrafik bölgelerdeki baskın suşların saptanmasıyla, etkili tedavi ve aşı geliştirme çalışmaları hız kazanacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Tsai, I.J. et al. *The genomes of four tapeworm species reveal adaptations to parasitism*. Nature **496**, 57–63 (2013).
2. Zheng, H., Zhang, W., Zhang, L. et al. *The genome of the hydatid tapeworm Echinococcus granulosus*. Nat Genet **45**, 1168–1175 (2013).
3. Fiori, P.L. et al. *Establishment of cell cultures from hydatid cysts of Echinococcus granulosus*. Int. J. Parasitol. **18**, 297–305 (1988).
4. Mugal, C.F., Ellegren, H. *Substitution rate variation at human CpG sites correlates with non-CpG divergence, methylation level and GC content*. Genome Biol **12**, R58 (2011).
5. Geyer, K.K. et al. *Cytosine methylation regulates oviposition in the pathogenic blood fluke Schistosoma mansoni*. Nat. Commun. **2**, 424 (2011).
6. Lekka, E.; Hall, J. *Noncoding RNAs in disease*. FEBS Lett. **2018**, 592, 2884–2900.
7. Bartel, D.P. *Metazoan MicroRNAs*. Cell **2018**, 173, 20–51.
8. Yu, A.; Wang, Y.; Yin, J.; Zhang, J.; Cao, S.; Cao, J.; Shen, Y. *Microarray analysis of long non-coding RNA expression profiles in monocytic myeloid-derived suppressor cells in Echinococcus granulosus-infected mice*. Parasit. Vectors **2018**, 11, 327.
9. Cai, P.; Gobert, G.N.; McManu D.P.; Information, P.E.K.F.C. *MicroRNAs in Parasitic Helminthiasis: Current Status and Future Perspectives*. Trends Parasitol. **2016**, 32, 71–86.
10. Cucher M, Prada L, Mourglia-Ettlin G, et al. *Iden-*

- tification of *Echinococcus granulosus* microRNAs and their expression in different life cycle stages and parasite genotypes. *Int J Parasitol.* **2011**;41(3-4):439-448.
11. Wan Z, Peng X, Ma L, Tian Q, Wu S, Li J, et al. (2020) Targeted Sequencing of Genomic Repeat Regions Detects Circulating Cell-free *Echinococcus* DNA. *PLoS Negl Trop Dis* 14(3): e0008147.
  12. Guo, X.; Zheng, Y. Expression profiling of circulating miRNAs in mouse serum in response to *Echinococcus multilocularis* infection. *Parasitology* **2017**, 144, 1079–1087.
  13. Ancarola, M.E.; Marcilla, A.; Herz, M.; Macchiaroli, N.; Pérez, M.; Asurmendi, S.; Brehm, K.; Poncini, C.; Rosenzvit, M.; Cucher, M. Cestode parasites release extracellular vesicles with microRNAs and immunodiagnostic protein cargo. *Int. J. Parasitol.* **2017**, 47, 675–686.
  14. Macchiaroli, N., Cucher, M., Zarowiecki, M., Maldonado, L., Kamenetzky, L., & Rosenzvit, M. C. (2015). *microRNA profiling in the zoonotic parasite Echinococcus canadensis using a high-throughput approach.* *Parasites & vectors*, 8, 83.
  15. Spruance SL. Latent period of 53 years in a case of hydatid cyst disease. *Arch Intern Med.* 1974;134(4):741-742.
  16. Kamenetzky, L., Muzulin, P. M., Gutierrez, A. M., Angel, S. O., Zaha, A., Guarnera, E. A., & Rosenzvit, M. C. (2005). High polymorphism in genes encoding antigen B from human infecting strains of *Echinococcus granulosus*. *Parasitology*, 131(Pt 6), 805–815.
  17. Zhang W, Li J, Jones MK, et al. *The Echinococcus granulosus antigen B gene family comprises at least 10 unique genes in five subclasses which are differentially expressed.* *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(8):e784. Published 2010 Aug 10.
  18. Greenberg, R.M. Are Ca<sup>2+</sup> channels targets of praziquantel action? *Int. J. Parasitol.* 35, 1–9 (2005).
  19. Erko, B., Degarege, A., Tadesse, K., Mathiwos, A., & Legesse, M. (2012). *Efficacy and side effects of praziquantel in the treatment of Schistosomiasis mansoni in schoolchildren in Shesha Kekele Elementary School, Wondo Genet, Southern Ethiopia.* *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 2(3), 235–239.
  20. Olson PD, Zarowiecki M, Kiss F, Brehm K. 2012. *Cestode genomics—progress and prospects for advancing basic and applied aspects of flatworm biology.* *Parasite Immunol.* 34:130–150.
  21. Nakao, M., et al., *A molecular phylogeny of the genus Echinococcus inferred from complete mitochondrial genomes.* *PARASITOLOGY-CAMBRIDGE*, 2007. **134**(5): p. 713.
  22. Romig, T., D. Ebi, and M. Wassermann, *Taxonomy and molecular epidemiology of Echinococcus granulosus sensu lato.* *Veterinary Parasitology*, 2015. **213**(3-4): p. 76-84.
  23. Wen, H., et al., *Echinococcosis: advances in the 21st century.* *Clinical microbiology reviews*, 2019. **32**(2).
  24. Thompson, R.A. and D.P. McManus, *Towards a taxonomic revision of the genus Echinococcus.* *TRENDS in Parasitology*, 2002. **18**(10): p. 452-457.
  25. Bowles, J. and D. McManus, *NADH dehydrogenase 1 gene sequences compared for species and strains of the genus Echinococcus.* *International journal for parasitology*, 1993. **23**(7): p. 969-972.
  26. Ranasinghe, S. L., & McManus, D. P. (2018). *Echinococcus granulosus: Cure for Cancer Revisited.* *Frontiers in medicine*, 5, 60.