

Bölüm 5

SCHISTOSOMA TÜRLERİNDE KODLANMAYAN RNA'LARIN TANIMLANMASI VE ROLÜ

Tuğba GÜRKÖK TAN¹, Serhat SİREKBASAN²

Giriş

Bilharziasis olarak da isimlendirilen schistosomiasis, 78 ülkede 250 milyondan fazla kişiyi etkileyen ve yılda yaklaşık 200.000 ölüme neden olan en yaygın zoonotik hastalıklardan birisidir (Hong & ark., 2017). Bu paraziter hastalık *Schistosoma* genusunda yer alan *S. guineensis*, *S. haematobium*, *S. intercalatum*, *S. japonicum*, *S. mansoni* ve *S. mekongi* olmak üzere 6 tür trematoddan kaynaklanır. İnsanda hastalığa neden olan başlıca türler *S. haematobium*, *S. mansoni* ve *S. japonicum*'dur (Zhu, Liu & Cheng, 2014). *S. japonicum* ve *S. mansoni* kolon, rektum, bağırsak ve karaciğeri etkilerken, *S. haematobium* insanda genitoüriner sistemi etkileyerek genellikle kanlı idrara neden olur. Aynı zamanda mesane kanseri ile etiyolojik bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir (Yazar & ark., 2008, Vennervald & Polman, 2009).

İnfeksiyon döngüsünde, parazit yumurtaları içeren infekte kişilerin idrar ve dışkıları tatlı sulara karışarak suda bulunan ve ara konak görevi üstlenen yumuşakçaların (*Bulinus*, *Oncomelania*, *Biomphalaria* ve *Neotricula* cinsleri gibi) vücudunda serkarialara dönüşür. Sonrasında yumuşakçayı terk edip tekrardan suya geçen bu larval formlara maruz kalan kişilerin cildine temas sırasında infeksiyon ortaya çıkar (Chitsulo, Loverde & Engels, 2004, WHO 2018).

Schistosoma türlerinin yaşam döngüsünde yer alan yedi farklı gelişimsel evre, ara ve kesin konaklarında meydana gelen kompleks morfolojik değişikliklerle ilişkilidir. Ayrıca *Schistosoma*'lar diğer trematodların aksine erkek ve dişi solucanların ayrı olması açısından farklılık gösterir (Hong & ark., 2017, Gryseels, 2012). Tüm bunlar bize schistosomiasis oluşmasını sağlayan etken ağı içerisinde çevresel birçok unsurla birlikte gen ekspresyonunun da muntazam bir şekilde düzenlendiğini göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında kodlanmayan RNA'lar büyük bir moleküler regülasyon sisteminin bir parçası olduğundan schistosomiasis'de bu RNA'ların rolü üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (Lu & Berriman, 2018, Oliveira & ark., 2011, Cai & ark., 2011). Bu çalışmalar; schistosomiasis patogenezi, tanısı, tedavisi ve potansiyel biyobelirteç olarak kullanımı konusundaki bilgilerimizi ilerletecektir.

1Dr. Öğr. Üyesi, Çankırı Karatekin Üniversitesi Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, t.gurkok@karatekin.edu.tr

2Dr. Öğr. Üyesi, Çankırı Karatekin Üniversitesi Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, serhats@karatekin.edu.tr

ncRNA hedefleri birden fazla olabileceğinden dolayı pek çok biyolojik süreçte gen ifadesine etki etmeleri mümkündür. Bununla birlikte bu parazitlerin dokuya özgü olmalarında da ncRNA'ların rolü olabilir. Farklı gelişim evrelerinde sentezlenen ve sekrete edilen ncRNA'lar değişiklik gösterebileceğinden dolayı bu hastalığın aydınlatılması ve tedavisinde bu moleküllerin etkin rol oynaması mümkündür.

Kaynakça

- Aboobaker, A. A., Tomancak, P., Patel, N., Rubin, G. M., & Lai, E. C. (2005) *Drosophila* microRNAs exhibit diverse spatial expression patterns during embryonic development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102 (50), 18017-18022.
- Almeida, G. F. G., Freitas, M. A. L. d., Neares, L., Moura, M., Barros Filho, E. L. d., Silva, L. V. M. d., Lira, M. M., Domingues, A. L. C. & Mattos, L. A. R. (2018) Analysis of admissions due to *Schistosoma mansoni* influence over colorectal cancer admissions and mortality. *American Society of Clinical Oncology*. e13602.
- Bartel, D. P. (2009) MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*, 136 (2), 215-233. Doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002
- Berriman, M., Haas, B.J., LoVerde, P.T., Wilson, R.A., Dillon, G.P., Cerqueira, G.C., Mashiyama, S.T., Al-Lazikani, B., Andrade, L.F. & Ashton, P.D. (2009) The genome of the blood fluke *Schistosoma mansoni*. *Nature*, 460 (7253), 352. Doi: 10.1038/nature08160
- Buck, A.H., Coakley, G., Simbari, F., McSorley, H.J., Quintana, J.F., Le Bihan, T., Kumar, S., Abreu-Goodger, C., Lear, M. & Hargus, Y. (2014) Exosomes secreted by nematode parasites transfer small RNAs to mammalian cells and modulate innate immunity. *Nature Communications*, 5, 5488. Doi: 10.1038/ncomms6488
- C Botelho, M., Alves, H. & Richter, J. (2017) Estrogen catechols detection as biomarkers in schistosomiasis induced cancer and infertility. *Letters in Drug Design & Discovery*, 14 (2), 135-138.
- Cai, P., Hou, N., Piao, X., Liu, S., Liu, H., Yang, F., Wang, J., Jin, Q., Wang, H. & Chen, Q. (2011) Profiles of small non-coding RNAs in *Schistosoma japonicum* during development. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5 (8), e1256. Doi: 10.1371/journal.pntd.0001256
- Cai, P., Piao, X., Hao, L., Liu, S., Hou, N., Wang, H. & Chen, Q. (2013) A deep analysis of the small non-coding RNA population in *Schistosoma japonicum* eggs. *PLoS One*, 8 (5), e64003. Doi: 10.1371/journal.pone.0064003
- Cech, T. R. & Steitz, J. A. (2014) The noncoding RNA revolution—trashing old rules to forge new ones. *Cell*, 157 (1), 77-94. Doi: 10.1016/j.cell.2014.03.008
- Cheng, G., Luo, R., Hu, C., Cao, J. & Jin, Y. (2013) Deep sequencing-based identification of pathogen-specific microRNAs in the plasma of rabbits infected with *Schistosoma japonicum*. *Parasitology*, 140 (140), 1751-1761. Doi: 10.1017/S0031182013000917
- Chitsulo, L., Loverde, P. & Engels, D. (2004) Focus: Schistosomiasis. *Nature Reviews Microbiology*, 2, 12. Doi: 10.1038/nrmicro801
- Coakley, G., Maizels, R. M. & Buck, A. H. (2015) Exosomes and other extracellular vesicles: the new communicators in parasite infections. *Trends in Parasitology*, 31 (10), 477-489. Doi: 10.1016/j.pt.2015.06.009
- Cunningham, L.J., Odoom, J., Pratt, D., Boatemaa, L., Asante-Ntim, N., Attiku, K., Banahene, B., Osei-Atweneboana, M., Verweij, J.J. & Molyneux, D. (2018) Expanding molecular diagnostics of helminthiasis: Piloting use of the GPLN platform for surveillance of soil transmitted helminthiasis and schistosomiasis in Ghana. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12 (1), e0006129. Doi: 10.1371/journal.pntd.0006129
- de Souza Gomes, M., Muniyappa, M. K., Carvalho, S. G., Guerra-Sá, R. & Spillane, C. (2011) Genome-wide identification of novel microRNAs and their target genes in the human parasite *Schistosoma mansoni*. *Genomics*, 98 (2), 96-111. Doi: 10.1016/j.ygeno.2011.05.007
- Du Toit, A. (2013) Non-coding RNA: RNA stability control by Pol II. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14 (3), 128. Doi: 10.1038/nrm3521
- Eddy, S. R. (2012) The C-value paradox, junk DNA and ENCODE. *Current Biology*, 22 (21), R898-R899. Doi: 10.1016/j.cub.2012.10.002
- Gaye, A. M., Doh, K., Thiam, I., Bentefouet, L. & Woto-Gaye, G. (2016) Schistosomiasis and cancer: a fortuitous association or relationships cause and effect. *Bulletin du Cancer*, 103 (9), 806. Doi: 10.1016/j.bulcan.2016.07.002

- Ghildiyal, M. & Zamore, P. D. (2009) Small silencing RNAs: an expanding universe. *Nature Reviews Genetics*, 10 (2), 94. Doi: 10.1038/nrg2504
- Gryseels, B. (2012) Schistosomiasis. *Infect Dis Clin North Am*, 26 (2), 383-397. Doi: 10.1016/j.idc.2012.03.004
- Hao, L., Cai, P., Jiang, N., Wang, H. & Chen, Q. (2010) Identification and characterization of microRNAs and endogenous siRNAs in *Schistosoma japonicum*. *BMC Genomics*, 11 (1), 55. Doi: 10.1186/1471-2164-11-55
- Hong, Y., Fu, Z., Cao, X. & Lin, J. (2017) Changes in microRNA expression in response to *Schistosoma japonicum* infection. *Parasite Immunol*, 39 (2). Doi: 10.1111/pim.12416
- Hu, W., Yan, Q., Shen, D. K., Liu, F., Zhu, Z. D., Song, H. D., Xu, X. R., Wang, Z. J., Rong, Y. P. & Zeng, L. C. (2003) Evolutionary and biomedical implications of a *Schistosoma japonicum* complementary DNA resource. *Nature Genetics*, 35 (2), 139.
- Huang, J., Hao, P., Chen, H., Hu, W., Yan, Q., Liu, F. & Han, Z. G. (2009) Genome-wide identification of *Schistosoma japonicum* microRNAs using a deep-sequencing approach. *PLoS One*, 4 (12), e8206. Doi: 10.1371/journal.pone.0008206
- Joung, J., Engreitz, J. M., Konermann, S., Abudayyeh, O. O., Verdine, V. K., Aguet, F., Gootenberg, J. S., Sanjana, N. E., Wright, J. B. & Fulco, C. P. (2017) Genome-scale activation screen identifies a lncRNA locus regulating a gene neighbourhood. *Nature*, 548 (7667), 343. Doi: 10.1038/nature23451
- Jourdan, P. M., Holmen, S. D., Gundersen, S. G., Roald, B. & Kjetland, E. F. (2011) HIV target cells in *Schistosoma haematobium*-infected female genital mucosa. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 85 (6), 1060-1064. Doi: 10.4269/ajtmh.2011.11-0135
- Kapranov, P., Cheng, J., Dike, S., Nix, D. A., Dutttagupta, R., Willingham, A. T., Stadler, P. F., Hertel, J., Hackermüller, J. & Hofacker, I. L. (2007) RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. *Science*, 316 (5830), 1484-1488.
- Lau, N. C., Lim, L. P., Weinstein, E. G. & Bartel, D. P. (2001) An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 294 (5543), 858-862.
- Liao, Q., Zhang, Y., Zhu, Y., Chen, J., Dong, C., Tao, Y., He, A., Liu, J. & Wu, Z. (2018) Identification of long noncoding RNAs in *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma japonicum*. *Experimental Parasitology*, 191, 82-87. Doi: 10.1016/j.exppara.2018.07.001
- Lu, Z. & Berriman, M. (2018) Meta-analysis of RNA-seq studies reveals genes responsible for life stage-dominant functions in *Schistosoma mansoni*. *BioRxiv*, 308189. Doi: 10.1101/308189
- Marcilla, A., Martin-Jaular, L., Trelis, M., de Menezes-Neto, A., Osuna, A., Bernal, D., Fernandez-Becerra, C., Almeida, I. C. & del Portillo, H. A. (2014) Extracellular vesicles in parasitic diseases. *Journal of Extracellular Vesicles*, 3 (1), 25040. Doi: 10.3402/jev.v3.25040
- Mekonnen, G. G., Pearson, M., Loukas, A. & Sotillo, J. (2018) Extracellular vesicles from parasitic helminths and their potential utility as vaccines. *Expert Review of Vaccines*, 17 (3), 197-205. Doi: 10.1080/14760584.2018.1431125
- Mercer, T. R., Dinger, M. E. & Mattick, J. S. (2009) Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nature Reviews Genetics*, 10 (3), 155. Doi: 10.1038/nrg2521
- Mwangi, I. N., Agola, E. L., Mugambi, R. M., Shiraho, E. A. & Mkoji, G. M. (2018) Development and Evaluation of a Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Diagnosis of *Schistosoma mansoni* Infection in Faecal Samples. *Journal of Parasitology Research*, 2018. Doi: 10.1155/2018/1267826
- Neumann, P., Jaé, N., Knau, A., Glaser, S. F., Fouani, Y., Rossbach, O., Krüger, M., John, D., Bindereif, A. & Grote, P. (2018) The lncRNA GATA6-AS epigenetically regulates endothelial gene expression via interaction with LOXL2. *Nature Communications*, 9 (1), 237. Doi: 10.1038/s41467-017-02431-1
- Nowacki, F. C., Swain, M. T., Klychnikov, O. I., Niazi, U., Ivens, A., Quintana, J. F., Hensbergen, P. J., Hokke, C. H., Buck, A. H. & Hoffmann, K. F. (2015) Protein and small non-coding RNA-enriched extracellular vesicles are released by the pathogenic blood fluke *Schistosoma mansoni*. *Journal of Extracellular Vesicles*, 4 (1), 28665. Doi: 10.3402/jev.v4.28665
- Oliveira, K. C., Carvalho, M. L., Maracaja-Coutinho, V., Kitajima, J. P. & Verjovski-Almeida, S. (2011) Non-coding RNAs in schistosomes: an unexplored world. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 83 (2), 673-694.
- Oliveira, V. F., Moares, L. A., Mota, E. A., Jannotti-Passos, L. K., Coelho, P. M., Mattos, A. C., Couto, F. F., Caffrey, B. E., Marsico, A. & Guerra-Sá, R. (2018) Identification of 170 New Long Noncoding RNAs in *Schistosoma mansoni*. *BioMed Research International*, 2018. Doi: 10.1155/2018/1264697
- Picard, M. A., Boissier, J., Roquis, D., Grunau, C., Allienne, J. F., Duval, D., Toulza, E., Arancibia, N., Caffrey, C. R. & Long, T. (2016) Sex-biased transcriptome of *Schistosoma mansoni*: host-parasite interaction,

- genetic determinants and epigenetic regulators are associated with sexual differentiation. *PLoS Neglected Tropical Diseases*,10 (9), e0004930. Doi: 10.1371/journal.pntd.0004930
- Ponjavic, J., Ponting, C. P.& Lunter, G. (2007) Functionality or transcriptional noise? Evidence for selection within long noncoding RNAs. *Genome Research*,17 (5), 556-565.
- Poulton, K.& Webster, B. (2018) Development of a lateral flow recombinase polymerase assay for the diagnosis of *Schistosoma mansoni* infections. *Analytical Biochemistry*,546, 65-71. Doi: 10.1016/j.ab.2018.01.031
- Ren, G. J., Fan, X. C., Liu, T. L., Wang, S. S.& Zhao, G. H. (2018) Genome-wide analysis of differentially expressed profiles of mRNAs, lncRNAs and circRNAs during *Cryptosporidium baileyi* infection. *BMC Genomics*,19 (1), 356. Doi: 10.1186/s12864-018-4754-2
- Rinn, J. L.& Chang, H. Y. (2012) Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annual Review of Biochemistry*,81, 145-166. Doi: 10.1146/annurev-biochem-051410-092902
- Samoil, V., Dagenais, M., Ganapathy, V., Aldridge, J., Glebov, A., Jardim, A.& Ribeiro, P. (2018) Vesicle-based secretion in schistosomes: analysis of protein and microRNA (miRNA) content of exosome-like vesicles derived from *Schistosoma mansoni*. *Scientific Reports*,8 (1), 3286. Doi: 10.1038/s41598-018-21587-4
- Simões, M. C., Lee, J., Djikeng, A., Cerqueira, G. C., Zerlotini, A., da Silva-Pereira, R. A., Dalby, A. R., LoVerde, P., El-Sayed, N. M.& Oliveira, G. (2011) Identification of *Schistosoma mansoni* microRNAs. *BMC Genomics*,12 (1), 47. Doi: 10.1186/1471-2164-12-47
- Tritten, L., Burkman, E., Moorhead, A., Satti, M., Geary, J., Mackenzie, C.& Geary, T. (2014) Detection of circulating parasite-derived microRNAs in filarial infections. *PLoS Neglected Tropical Diseases*,8 (7), e2971. Doi: 10.1371/journal.pntd.0002971
- Vasconcelos, E. J., Mesel, V. C., daSilva, L. F., Pires, D. S., Lavezzo, G. M., Pereira, A. S., Amaral, M. S.& Verjovski-Almeida, S. (2018) Atlas of *Schistosoma mansoni* long non-coding RNAs and their expression correlation to protein-coding genes. *Database*, 2018. Doi: 10.1093/database/bay068
- Vennervald, B. J.& Polman, K. (2009) Helminths and malignancy. *Parasite Immunol*,31 (11), 686-96. Doi: 10.1111/j.1365-3024.2009.01163.x
- Verjovski-Almeida, S., DeMarco, R., Martins, E. A., Guimarães, P. E., Ojopi, E. P., Paquola, A. C., Piazza, J. P., Nishiyama Jr, M. Y., Kitajima, J. P.& Adamson, R. E. (2003) Transcriptome analysis of the acoelomate human parasite *Schistosoma mansoni*. *Nature Genetics*,35 (2), 148.
- Wang, L., Li, Z., Shen, J., Liu, Z., Liang, J., Wu, X., Sun, X.& Wu, Z. (2015) Exosome-like vesicles derived by *Schistosoma japonicum* adult worms mediates M1 type immune-activity of macrophage. *Parasitology Research*,114 (5), 1865-1873. Doi: 10.1007/s00436-015-4373-7
- Wang, Z., Gerstein, M.& Snyder, M. (2009) RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nature Reviews Genetics*,10 (1), 57. Doi: 10.1038/nrg2484
- Wang, Z., Xue, X., Sun, J., Luo, R., Xu, X., Jiang, Y., Zhang, Q.& Pan, W. (2010) An "in-depth" description of the small non-coding RNA population of *Schistosoma japonicum* schistosomulum. *PLoS Neglected Tropical Diseases*,4 (2), e596. Doi: 10.1371/journal.pntd.0000596
- WHO (2018). *Schistosomiasis*. (06/08/2018 <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>).
- Xue, X., Sun, J., Zhang, Q., Wang, Z., Huang, Y.& Pan, W. (2008) Identification and characterization of novel microRNAs from *Schistosoma japonicum*. *PLoS One*,3 (12), e4034. Doi: 10.1371/journal.pone.0004034
- Yazar, S., Sipahioglu, M., Unal, A., Yaman, O., Sahin, I., Utas, C.& Oymak, O. (2008) *Schistosoma haematobium* infection in a Ghanaian patient residing for a period in Turkey. *Turkiye Parazitoloj Derg*,32 (2), 161-163.
- Zhu, B., Gong, Y., Yan, G., Wang, D., Qiao, Y., Wang, Q., Liu, B., Hou, J., Li, R.& Tang, C. (2018) Down-regulation of lncRNA MEG3 promotes hypoxia-induced human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and migration via repressing PTEN by sponging miR-21. *Biochemical and Biophysical Research Communications*,495 (3), 2125-2132. Doi: 10.1016/j.bbrc.2017.11.185
- Zhu, L., Liu, J.& Cheng, G. (2014) Role of microRNAs in schistosomes and schistosomiasis. *Front Cell Infect Microbiol*,4, 165. Doi: 10.3389/fcimb.2014.00165